

Linee Guida per la diagnosi e terapia della nefropatia diabetica

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali

Revisione 2003 Coordinatore: G. De Ferrari

Estensori: P. Cavallo Perin, S. Di Paolo, F. Locatelli, R. Nosadini,
G. Penno, G. Piccoli, M. Ravera, C. Robaudo

Revisori: P. Fioretto, G. Pugliese, P. Zucchelli

Guidelines for diagnosis and therapy of diabetic nephropathy

The incidence of diabetes as cause of end-stage renal failure (ESRF) has significantly increased, and will continue to grow during the next few years. Moreover, diabetic nephropathy is associated with elevated cardiovascular morbidity and mortality.

These guidelines focus on the possible intervention strategies to prevent and treat ESRF in diabetic patients.

In normoalbuminuric patients, glycated haemoglobin levels less than and equal to 7.5% is mandatory for reducing the risk of incipient nephropathy. Furthermore, blood pressure levels < 130/80 mmHg are strongly recommended.

In microalbuminuric patients, glycated hemoglobin levels below 7.5% and blood pressure levels below 130/80 mmHg (120/70-75 mmHg in patients < 50 years) are recommended. Moreover, there is evidence that inhibition of the rennin-angiotensin-aldosterone system, either by angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-I) or angiotensin II receptor antagonists (AIIIRA) is able to reduce the incidence of overt nephropathy, regardless of blood pressure levels. Current guidelines recommend ACE-I as the first-choice drug in type 1 diabetes, while both ACE-I and AIIIRA are considered first-choice therapy in type 2 diabetes.

In proteinuric patients it is uncertain whether glycemic control affects the progression of nephropathy, which in turn is dramatically influenced by blood pressure. Optimal blood pressure levels are below 130/80 mmHg (120/70-75 mmHg in patients < 50 years). In type 1 diabetes there is consensus on the renoprotective role of ACE-I. In type 2 diabetes, two recent trials demonstrated that AIIIRA are more effective than conventional therapy or calcium channel blockers in slowing down the progression of nephropathy. ACE-I are indeed recommended as first-choice drugs in type 1 diabetes while AIIIRA are the first-choice agents for ESRF prevention in type 2 diabetes.

Dialysis treatment should be started as soon as the creatinine clearance is reduced to about 10-15 mL/min. The choice of dialysis schedule should be individualized according to clinical and adequacy criteria (CAPD weekly Kt/V B 2 and single HD session Kt/V B 1.5).

Simultaneous pancreas-kidney transplantation should be the first-choice therapeutic option in type 1 diabetes, while renal transplantation has been demonstrated to significantly improve the prognosis of type 2 diabetes patients with ESRF. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S96-108)

Sezioni:

1. Linee Guida diagnostiche
2. Definizione e terapia dell'ipertensione arteriosa
3. Prevenzione e terapia conservativa
4. Terapia sostitutiva

Bibliografia

Legenda:

CrCl = Clearance della creatinina

DP = Dialisi peritoneale

ES = Exit-site

FRR = Funzione renale residua
HD = Emodialisi
IRC = Insufficienza renale cronica

Standard e raccomandazioni:

A indica una solida evidenza scientifica (trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
B si basa su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
C si basa solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano esperienze cliniche in maniera descrittiva

L'incidenza annua per milione di abitanti di insufficienza renale terminale (ESRF) è in aumento in tutti i paesi industrializzati: negli USA da 80-90 a oltre 250 pazienti e in Italia da 70-80 a oltre 120 (1-4). In questa popolazione, i diabetici costituiscono una coorte numerosa e in rapida crescita (2-6): oltre il 40% dei nuovi pazienti in dialisi negli Stati Uniti e il 17% in Europa, sono diabetici, per lo più con diabete (DM) di tipo 2 (1, 7-9). In Italia, i risultati dell'indagine nazionale "Terapia sostitutiva nella nefropatia diabetica terminale", hanno mostrato una prevalenza del 12.2% di pazienti diabetici sul totale censito di 28791 pazienti dializzati al 30/06/1999, in netto incremento rispetto alla quota fornita dal Registro Italiano di Dialisi e Trapianto relativo al 1997 (8%). Numerose ricerche hanno permesso di accertare che, nella maggioranza dei pazienti affetti da DM di tipo 1, la compromissione della funzione renale è dovuta a nefropatia diabetica; questa è responsabile della ESRF nei due terzi dei diabetici di tipo 2, in cui possono essere presenti altri tipi di nefropatie in una percentuale variabile dal 10 a oltre il 50% con discrepanze in parte dipendenti dai criteri di selezione (10, 11). La nefropatia diabetica non è solo causa di ESRF ma è frequentemente associata a ipertensione arteriosa e a malattie cardiovascolari con alta mortalità (7, 8, 12-14).

La storia naturale della nefropatia diabetica è stata definita dettagliatamente nel DM di tipo 1 da Mogensen (15, 16); è possibile delinearla, sebbene meno precisamente, anche nel tipo 2 (17-27).

Per ragioni non ancora del tutto note, soltanto il 30-35% dei pazienti diabetici presenta complicanze renali nel corso della malattia. Durante i primi 7-13 anni di malattia, non compaiono alterazioni ematiche e urinarie, ma si sviluppano importanti anomalie della struttura e della funzione renale: ipertrofia renale, iniziali lesioni morfologiche e aumento del filtrato glomerulare (FG). In questo stadio comunque circa il 10% dei pazienti con DM di tipo 2 è già microalbuminurico, alcuni sono proteinurici, oltre la metà sono affetti da ipertensione arteriosa pur in assenza di microalbuminuria.

Dopo 7-13 anni inizia, sia nel DM di tipo 1 che di tipo 2, il cosiddetto stadio della "nefropatia incipiente", caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria (escrezione di albumina compresa tra 20 e 200 µg/min). In questo stadio il FG è aumentato o normale e sono presenti evidenti

alterazioni glomerulari. La pressione arteriosa nel tipo 1, sebbene entro i valori standard ritenuti normali, tende ad essere più elevata che nei pazienti normoalbuminurici, mentre nel tipo 2 un numero sempre maggiore di pazienti (circa l'80%) risulta iperteso. La microalbuminuria è predittiva di nefropatia clinica soprattutto nel tipo 1 (16-18, 28-30).

Dopo 10-20 anni di DM di tipo 1, sempre nei pazienti che progrediscono verso l'ESRF, insorge la nefropatia clinica, caratterizzata dalla presenza di proteinuria clinica persistente. In questo stadio il FG inizia a ridursi e progressivamente compare ipertensione conclamata. Sono presenti lesioni strutturali renali avanzate. Una volta che compare la nefropatia clinica, la progressione verso l'ESRF nei pazienti non trattati è inesorabile (la caduta del FG è 8-10 mL/min per anno). L'incidenza cumulativa di ESRF è circa 30%. Nel DM di tipo 2 il decorso è simile a quello del tipo 1; tuttavia il declino del FG è simile o lievemente più lento (4-7 mL/min per anno) e l'incidenza cumulativa di ESRF sembra essere più bassa rispetto al tipo 1 (21), anche se questo dato richiede ulteriori conferme.

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica (7, 8); tra essi i principali sono:

Fattori legati al diabete

- Scadente controllo glicemico
- Ipertensione arteriosa
- Microalbuminuria/proteinuria
- Diabete di lunga durata
- Iperfiltrazione/ipertrofia (?)

Fattori genetici

- Sesso maschile
- Familiarità per ipertensione arteriosa, nefropatie e malattie cardiovascolari
- Appartenenza razziale o etnica
- Polimorfismi genici

Altri

- Dislipidemia
- Fumo
- Parametri emostatici alterati (?)
- Eccessivo introito di proteine (?)
- Oligonefropatia (?)

Per quanto riguarda i fattori genetici, la loro esistenza è

chiaramente indicata dal fatto che solo un sottogruppo di pazienti diabetici sviluppa danno renale. In tali pazienti è spesso riportata una maggiore frequenza di storia familiare positiva per ipertensione, nefropatie, malattie cardiovascolari, o, pur se con dati contrastanti, una maggiore attività del controtrasporto Na-Li nei globuli rossi (31). Numerosi studi hanno ricercato marcatori genetici di una eventuale predisposizione alla nefropatia diabetica, concentrando l'attenzione in particolare sui geni connessi con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e soprattutto il gene dell'ACE; recenti meta-analisi hanno evidenziato una significativa associazione tra presenza di genotipo DD o ID e nefropatia diabetica (32, 33).

Tuttavia i ruoli relativi e i meccanismi patogenetici dei diversi fattori di rischio non sono chiari, anche perché l'effetto di alcuni di essi è spesso interattivo e difficile da dissecare. Indicazioni sul ruolo dei singoli fattori di rischio e su possibili strategie preventive e terapeutiche derivano anche da ampi studi prospettici di intervento che utilizzano validi *end points*: incidenza di microalbuminuria nei pazienti normoalbuminurici, incidenza di incremento annuale della microalbuminuria B 50% e incidenza di proteinuria e/o di *end points* strutturali nei pazienti microalbuminurici, decremento del FG, raddoppio della creatinemia, incidenza di ESRF o di mortalità nei pazienti proteinurici.

Per prevenire o limitare le gravi conseguenze della nefropatia diabetica è importante puntualizzare: 1) i criteri diagnostici di nefropatia; 2) la definizione e la terapia dell'ipertensione arteriosa; 3) le strategie preventive e terapeutiche durante i vari stadi di evoluzione della nefropatia.

È importante ricordare che il paziente con nefropatia diabetica dovrebbe essere seguito di concerto dal diabetologo e dal nefrologo. Questo intervento multidisciplinare è altamente consigliato per pazienti con proteinuria clinica e/o con creatinemia > di 1.5-2 mg/dL. Questa opinione è peraltro recentemente e autorevolmente riportata anche da Eberhard Ritz (34). Peraltro il ruolo del nefrologo dovrebbe essere previsto anche nella fase microalbuminurica, come del resto anche nelle fasi avanzate dell'IRC il follow-up nefrologico non prescinde dal corretto controllo metabolico della malattia di base da parte del diabetologo.

Sezione 1. Linee guida diagnostiche

1.1 Albuminuria e proteinuria

Il primo segno di nefropatia diabetica è spesso un aumento dell'escrezione urinaria di albumina. L'esame delle urine standard è quindi il primo step diagnostico.

Qualora l'esame urine standard risulti normale, l'eventuale presenza di nefropatia incipiente deve essere ricercata misurando l'escrezione urinaria di albumina, non rilevabile

all'esame urine routinario. A tal fine dovrà essere adottata una determinazione quantitativa con metodo radioimmunologico, nefelometrico o immunoturbidimetrico.

Esistono varie metodiche di valutazione dell'albuminuria. La variabilità dell'albuminuria durante la giornata e in rapporto a condizioni fisiologiche quali l'esercizio fisico o i pasti, nonché la complessità delle raccolte temporizzate fanno sì che il metodo maggiormente raccomandabile per valutazioni di screening sia il rapporto albumina/creatinina (A/C) sulle urine emesse al mattino al risveglio in assenza di infezioni delle vie urinarie. Con tale metodica, sulla base dei dati recentemente riportati (35) si definiscono normoalbuminurici i pazienti con rapporto A/C < 2.3 mg/mmol se maschi e di 2.9 se femmine, e microalbuminurici quelli con rapporto compreso tra 2.3 e 19 mg/mmol, se maschi, o 2.9 e 20, se femmine, in due su tre campioni non consecutivi. Nei pazienti così sottoposti a screening, l'eventuale incremento del rapporto A/C deve essere confermato con il dosaggio dell'albuminuria su raccolte notturne minutate (AER) che deve essere positivo in almeno due su tre campioni raccolti nell'arco di sei mesi. Con i metodi quantitativi si definisce microalbuminurico un paziente con valori di AER di 20-200 µg/min (o 30-300 mg/die) e macroalbuminurico un paziente con AER > 200 µg/min (o 300 mg/die). A questo livello di albuminuria è presente, di solito, proteinuria clinicamente rilevabile con i comuni sticks (B 300 mg/litro). L'albuminuria (A/C o AER) andrà ricontrollata ogni anno nei pazienti normoalbuminurici e ogni sei mesi in quelli microalbuminurici.

Se l'esame urine standard rileva la presenza di una proteinuria dosabile, può essere utile eseguire il rapporto proteine/creatinina (P/C) (mg/mg) sulle urine del primo mattino: se è superiore a 1, è necessario procedere a una valutazione nefrologica approfondita, che può essere richiesta, anche in caso di normalità di questi parametri, sulla base del riscontro di ematuria o di aumento della creatinemia. Una micro- o macroalbuminuria in assenza di retinopatia diabetica, un'ipercreatininemia non associata a micro- o macroalbuminuria, una macroalbuminuria non preceduta da microalbuminuria, impongono la ricerca di una possibile nefropatia non diabetica, eventualmente anche con il ricorso alla biopsia renale.

1.2 Filtrato glomerulare

Un dato fondamentale per valutare l'entità della compromissione renale in corso di DM è la stima del FG. Il metodo più diffuso è la misura della clearance della creatinina su urine delle 24 ore; una stima indiretta più agevole è la misura della creatinemia (mg/dl) e il calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault (36):

$$[(140-\text{età}) \times \text{peso ideale}] / \text{creat} \times 72 (\times 0.85 \text{ se donne})$$

o con la formula forse più precisa ma più complessa recentemente proposta da Levey (37):

$$170 \times (\text{creat})^{-0.999} \times (\text{età})^{-0.176} \times (\text{BUN})^{-}$$

$$0.170 \times (\text{alb})^{+0.318} \times 1(0.762 \text{ se donne})$$

Tale dato deve essere valutato almeno annualmente nei pazienti normoalbuminurici e più frequentemente in presenza di nefropatia incipiente o conclamata.

La misura precisa del FG può essere ottenuta solo utilizzando la clearance plasmatica (alternativamente la clearance plasmatica urinaria in caso di insufficienza renale) del Cr51-EDTA, dello iotalamato, dello ioexolo e dell'inulina. Tali metodiche sono tuttavia indispensabili per valutare il FG solo in corso di ricerche cliniche o per la caratterizzazione diagnostica di alcuni casi particolari. In stadi molto avanzati di insufficienza renale, una stima attendibile dei valori del FG può essere ottenuta calcolando il valore medio della clearance ureica e di quella creatinica (38).

1.3 Imaging renale

In occasione della prima diagnosi di micro-macroalbuminuria l'ecotomografia del rene e delle vie urinarie è utile a svelare possibili anomalie potenzialmente in grado di influenzare la progressione del danno renale (malformazioni delle vie urinarie, rene "piccolo", cisti renali, litiasi, idronefrosi, ecc). Poiché sia la micro che la macroalbuminuria si associano ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, è necessario procedere alla valutazione degli altri fattori di rischio e del danno cardiovascolare (esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma, eco-Doppler carotideo, iliaco-femoro-popliteo e renale). La diagnosi di altre complicanze del DM, come la retinopatia (la sua presenza aiuta a confermare indirettamente l'eziologia diabetica del danno renale) e la neuropatia somatica e autonoma completano l'inquadramento diagnostico e risultano utili nel programma di sorveglianza e di intervento (frequenza dei controlli, scelta dei farmaci anti-ipertensivi). Questi accertamenti andranno ripetuti di norma almeno ogni 1-2 anni.

La diagnostica per immagini con mezzi di contrasto richiede particolare cautela nei diabetici micro o macroalbuminurici, soprattutto in presenza di creatininemia superiore a 1.5 mg/dL per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta. Tale rischio deve essere considerato soprattutto in occasione di coronarografia, arteriografia periferica o TAC. È pertanto consigliabile ridurre al minimo la quantità di mezzo di contrasto e assicurare una adeguata idratazione (per esempio 1 mL/kg/ora nelle due ore precedenti l'esame e nelle 24 ore successive).

Raccomandazione (A)

Il primo step diagnostico è costituito dall'esame urine standard.

Qualora l'esame urine standard risulti normale, deve essere valutata periodicamente l'escrezione urinaria di albumina con metodi appropriati e quantitativi (rapporto A/C o AER).

In presenza di proteinuria dosabile e/o di un rapporto

proteinuria/creatininuria sulle urine del primo mattino superiore a 1 e/o di ematuria, è necessario procedere ad una estensiva valutazione nefrologica.

Il FG deve essere valutato routinariamente almeno mediante creatininemia e calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault e/o di Levey.

Sezione 2. Definizione e terapia dell'ipertensione arteriosa

2.1 Definizione

I risultati di molti studi trasversali hanno dimostrato che sia nel DM di tipo 1 che di tipo 2 l'ipertensione arteriosa si associa frequentemente al danno renale (7, 8, 24, 39, 40).

La pressione arteriosa deve essere misurata almeno annualmente se < 130/85 mmHg, altrimenti con maggior frequenza ed almeno ogni 6 mesi. Laddove è possibile, è auspicabile la misurazione della pressione arteriosa nelle 24 ore soprattutto per il monitoraggio della terapia.

Indipendentemente dalla definizione di ipertensione arteriosa nella popolazione generale (B 140/90 mmHg), il paziente diabetico deve essere trattato con terapia anti-ipertensiva in presenza di valori di sistolica B 130 mmHg o di diastolica B 85 mmHg (12-12bis) o meglio B 80 mmHg anche alla luce di quanto recentemente riportato da due importanti organizzazioni scientifiche, quali la Canadian Hypertension Society e la National Kidney Foundation in USA (13, 14).

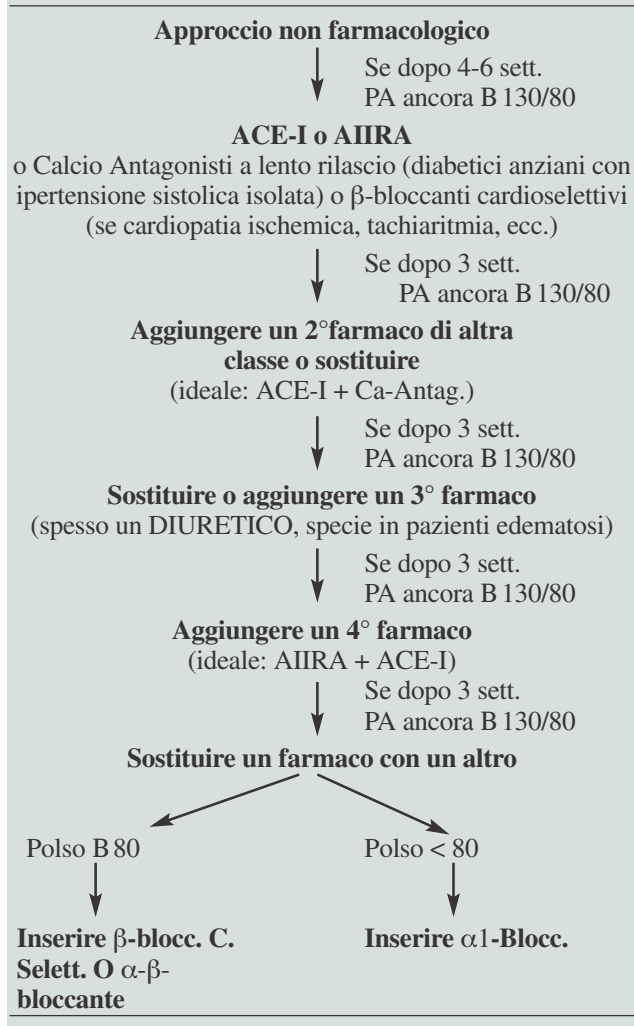
2.2 Terapia

Il primo approccio alla terapia di questi pazienti è quello non farmacologico. È nota infatti l'importanza per il controllo dei valori pressori della riduzione dell'apporto sodico nella dieta, del calo ponderale in presenza di sovrappeso, dell'abolizione del fumo, della riduzione dell'assunzione di alcol, nonché dell'attività fisica.

Qualora nell'arco di 4-6 settimane i valori di pressione arteriosa non siano scesi al di sotto di 130/80 mmHg, è opportuno iniziare una terapia con inibitori dell'enzima di conversione (ACE-I) o con antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II (AIIIRA); diabetici anziani con ipertensione sistolica isolata possono iniziare il trattamento con calcio-antagonisti a lento rilascio (41). Gli studi ABCD, FACET e STOP2 hanno evidenziato un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari nei pazienti con DM di tipo 2 ipertesi trattati con calcio antagonisti diidropiridinici rispetto a quelli trattati con ACE-I (42-44). Tuttavia gli studi STOP2 e INSIGHT (44, 45) hanno dimostrato un'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con calcio antagonisti diidropiridinici non diversa rispetto ai pazienti trattati con anti-ipertensivi convenzionali; inoltre lo studio SYST-EUR (41) ha dimostrato una significativa riduzione

degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con calcio antagonisti rispetto a quelli trattati con placebo. Di notevole rilievo è il riscontro di una bassa incidenza di eventi cardiovascolari nei diabetici trattati con calcio-antagonisti nel vasto trial HOT (46). Anche nel DM di tipo 1 è stata ottenuta una sostanziale equivalenza di risultati (47). Nei pazienti con cardiopatia ischemica, tachiaritmie, ecc. trovano indicazione elettiva i beta-bloccanti cardioselettivi. Nella donna gravida dovrà essere evitato l'uso di ACE-I o AIIRA, ma, come nelle non diabetiche, è consigliabile l'uso di nifedipina, labetalolo o metildopa.

Le raccomandazioni (B) per la terapia dell'ipertensione nel diabete sono:



Se il primo farmaco risulta del tutto inefficace nell'arco di 3 settimane o in presenza di effetti indesiderati, è necessario sostituire il farmaco in atto con un altro tra quelli precedentemente menzionati. In caso non vengano raggiunti valori pressori inferiori a 130/80 nell'arco dello

stesso periodo, orientativamente si dovrà associare al primo un secondo farmaco tra quelli sopra riportati; un'associazione ideale potrebbe essere ACE-I più calcio antagonista. Se il target pressorio non è ancora raggiunto è opportuno aggiungere un terzo farmaco (spesso un diuretico alle dosi minime, specie nei pazienti edematosi) ed infine arrivare alla quadruplica terapia, idealmente rappresentata dall'associazione di un AIIRA nei pazienti già in trattamento con ACE-I o viceversa. Se l'associazione di tre o quattro farmaci non porta al controllo pressorio ottimale andrà verificata la possibilità di sospendere uno dei farmaci precedentemente inseriti e sostituirlo con un altro; se la frequenza cardiaca è ≥ 80 /min. può essere inserito un β -bloccante cardioselettivo o un α e β -bloccante, se la frequenza cardiaca è < 80 /min. può essere inserito un α 1-bloccante.

Tutte queste raccomandazioni riguardano la terapia anti-ipertensiva di per sé. Come specificato in seguito in presenza di danno renale possono essere utilizzati farmaci anti-ipertensivi con la finalità di raggiungere e ottenere un effetto renoprotettivo anche indipendentemente dai valori pressori sopra riportati e dalla necessità di attendere 4-6 settimane prima di iniziare la terapia farmacologica.

Sezione 3. Prevenzione e terapia conservativa

3.1 Prevenzione primaria

Studi sia nell'animale che nell'uomo hanno dimostrato il ruolo fondamentale dell'iperglicemia nello sviluppo della nefropatia diabetica.

Gli effetti dell'iperglicemia sono mediati da diversi meccanismi patogenetici tra i quali un aumento della pressione intraglomerulare, un'attivazione del sistema renina-angiotensina (SRA), un aumento della glicosilazione di proteine plasmatiche e tissutali con formazione di AGE, l'attivazione della via dei polioli e del sistema della protein 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 (7, 8, 48).

Diversi studi condotti su un'ampia popolazione, e in particolare il DCCT e l'EDIC, hanno evidenziato come lo stretto controllo glicemico riduca del 40-60% l'incidenza di microalbuminuria in pazienti affetti da DM di tipo 1 normoalbuminurici (49, 50). Dati sovrapponibili sono emersi anche nel DM di tipo 2 e in particolare negli studi UKPDS (51) e Kumamoto (52).

Di recente, una nuova classe di anti-diabetici orali derivati dal tiazolidinedione, quali il troglitazone, si sta imponendo anche all'attenzione del nefrologo. Questi farmaci, il cui effetto ipoglicemizzante è legato all'attenuazione della

insulino-resistenza, si legano a specifici recettori (PPAR- γ) presenti anche a livello renale e potrebbero così modulare la progressione del danno d'organo in patologie renali diverse (52a, 52b), inclusa la nefropatia diabetica.

In generale nei trial lo stretto controllo glicemico comporta una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici.

Il possibile ruolo dei farmaci anti-ipertensivi e principalmente degli ACE-I nella prevenzione primaria della microalbuminuria e della nefropatia diabetica è, a tutt'oggi, incerto. Nel DM di tipo 2 è stato recentemente dimostrato che il trattamento con ACE-I per sei anni in pazienti normotesi con normale escrezione urinaria di albumina è in grado di ridurre del 12.5% il rischio assoluto di sviluppare microalbuminuria (53). Tuttavia uno studio simile realizzato in diabetici di tipo 1 normoalbuminurici (54) anch'essi normotesi, non ha fornito risultati significativi. In numerosi studi condotti su pazienti con DM di tipo 2, normoalbuminurici e ipertesi, il trattamento anti-ipertensivo non si è dimostrato efficace nel prevenire lo sviluppo di microalbuminuria (55-59).

Raccomandazione (A)

Nei pazienti normoalbuminurici l'accurato controllo glicemico rappresenta una efficace prevenzione primaria. L'emoglobina glicata deve essere mantenuta al di sotto del 7.5%.

Raccomandazione (B)

Nei pazienti normoalbuminurici con pressione arteriosa B 130/80 mmHg è anche necessario ridurre l'eventuale sovrappeso, l'apporto sodico e di alcol, e abolire il fumo. In caso di mancata risposta è opportuno iniziare terapia con farmaci anti-ipertensivi (Vedi raccomandazioni per la terapia anti-ipertensiva).

3.2 Prevenzione secondaria

Il controllo glicemico sembra anche avere un ruolo importante sull'incidenza della proteinuria clinica nei pazienti microalbuminurici. Studi prospettici suggeriscono un'associazione tra l'incidenza cumulativa di proteinuria e livello di iperglicemia sia nel DM di tipo 1 (60) che tipo 2 (19). Alcuni studi a lungo termine presentano risultati contrastanti sul ruolo del buon controllo glicemico nel ridurre l'incidenza di nefropatia clinica, quando la terapia è iniziata nella fase della microalbuminuria. Infatti una rivalutazione dei dati del DCCT non evidenzia una significativa riduzione di incidenza di proteinuria in pazienti con DM di tipo 1 (61) ma l'EDIC Study ha recentemente dimostrato che il rischio di sviluppo di nefropatia conclamata è ridotto dallo stretto controllo glico-metabolico (50). In altri due studi la pressione arteriosa può aver influenzato i risultati, amplificando il ruolo positivo del buon controllo

glicemico nello studio danese (62) e mascherandolo in quello inglese (63). Inoltre, sempre in pazienti con DM di tipo 1, è stata documentata una frequente regressione della microalbuminuria a seguito del miglioramento del controllo glicemico (64). Va anche ricordato che uno studio che utilizza *end points* strutturali evidenzia che il buon controllo glicemico è in grado di ridurre significativamente la progressione delle alterazioni morfologiche glomerulari in diabetici di tipo 1 microalbuminurici (65).

Sfortunatamente non sono disponibili dati sul ruolo del controllo metabolico ottimale in pazienti microalbuminurici con DM di tipo 2.

È ormai dimostrato che l'ipertensione arteriosa è un fattore determinante di progressione verso la nefropatia clinica una volta instauratasi la microalbuminuria (63, 66, 67). L'ipertensione arteriosa, insieme all'iperglicemia cronica, aumenta ulteriormente l'ipertensione glomerulare (48). Infatti la limitata capacità di autoregolazione dell'arteriola afferente, dimostrata in animali diabetici e nell'uomo, soprattutto in presenza di ipertensione arteriosa, può contribuire all'ipertensione glomerulare e al risultante danno funzionale del rene diabetico. La terapia con ACE-I o AIIRA si è rivelata in grado di ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata nei pazienti microalbuminurici ipertesi o normotesi sia con DM di tipo 1 che di tipo 2 (23, 47, 54, 57-59, 68-73). Questi farmaci sono molto efficaci anche indipendentemente dalla loro azione anti-ipertensiva. Inoltre un recente lavoro condotto in Italia su pazienti con DM di tipo 1 normotesi microalbuminurici, ha dimostrato che ACE-I e calcio antagonisti diidropiridinici sono ugualmente efficaci nel ritardare la progressione verso la nefropatia clinica (47).

Raccomandazione (A)

- Accurato controllo glicemico, con valori di HbA1c < 7.5%
- PA ottimale*: 120/70-75 (PAM ~90) [< 50 anni]
125-130/80 (PAM 95-100) [B 50 anni]
- ACE inibitori ** (di scelta nel tipo 1); nel DM tipo 2 anche AIIRA **
- Altri anti-ipertensivi da sostituire ai suddetti farmaci se poco tollerati: ACE-I**, AIIRA**, Ca-antagonisti a lento rilascio
- Altri anti-ipertensivi eventualmente da associare per raggiungere la PA ottimale: Ca-antagonisti, tiazidi, α -bloccanti, β -bloccanti
- Dieta iposodica se PA B 130/80
- Controllo dislipidemia, riduzione del sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcol
- Dieta normoproteica (0.9-1.0 g/kg/die)

*Anche sulla base di recenti Consensus Conferences (14, 75-78)

**Incrementi della creatininemia > 1.0 mg/dL o comparsa di iperpotassiemia dopo una settimana di ACE-I o AIIRA comportano la sospensione del farmaco e lo studio delle arterie renali.

Una recente meta-analisi conferma che il trattamento con ACE-I riduce in media del 62% la progressione della microalbuminuria verso la macroalbuminuria; la regressione verso la normoalbuminuria avviene con frequenza più che doppia nei pazienti in terapia con ACE-I rispetto a quelli in trattamento con placebo. L'efficacia del trattamento non risultava influenzata da fattori quali il controllo glicemico e i valori della pressione arteriosa (74).

Questi dati consentono di ritenere dimostrata l'importanza di un accurato controllo dei valori pressori, per prevenire o ritardare l'insorgenza della nefropatia diabetica clinica. Gli ACE-I e verosimilmente gli AIIRA sono farmaci di prima scelta, anche nei pazienti normotesi.

3.3 Prevenzione terziaria

Si ritiene che la terapia insulinica intensiva non influenzi significativamente la progressione della nefropatia nei suoi stadi finali. Alcuni studi non controllati sembrano peraltro suggerire un ruolo favorevole (79-80). Recentemente uno studio d'intervento ha dimostrato un significativo effetto del controllo glicemico ottimale nel rallentare il declino del FG (81). È stato anche documentato che dieci anni di euglicemia, ottenuta dopo trapianto di pancreas, fanno regredire lesioni glomerulari diabetiche avanzate (82). Va ricordato che con valori di creatininemia superiori a 2 mg/dL è di norma necessario sostituire gli ipoglicemizzanti orali, in particolare fenformina e metformina, con la terapia insulinica.

Quando insorge la nefropatia clinica, l'ipertensione è il fattore determinante nella riduzione del FG e nella progressione verso l'ESRF. Questo ruolo è dimostrato in studi longitudinali sia nel DM di tipo 1 che di tipo 2 (22, 83) dalla correlazione tra la caduta del FG e i valori pressori.

Studi condotti su pazienti con DM di tipo 1 e nefropatia sottoposti a trattamento anti-ipertensivo dimostrano che livelli pressori di circa 135/85 mmHg o minori rallentano il declino del FG (84-92) indipendentemente dalla classe di farmaci anti-ipertensivi utilizzati. Tutti i trattamenti anti-ipertensivi (ACE-I, beta bloccanti o triplo-terapia, intendendosi con quest'ultima l'associazione di beta bloccante, vasodilatatore e diuretico) si dimostrano ugualmente efficaci nel ridurre la caduta del FG a parità di livelli pressori e un ruolo specifico degli ACE-I non sembra dimostrabile. Ciò è confermato da una metanalisi di 9 studi longitudinali condotti su pazienti con DM di tipo 1 in trattamento con farmaci anti-ipertensivi appartenenti a classi diverse, che dimostra la relazione tra declino del FG e pressione arteriosa media (40). Valori di pressione media tra 95 e 100 mmHg (125-130/80) sembrano essere i più indicati per

mantenere stabile la funzione renale (40, 75, 78). Anche se gli studi attualmente disponibili su pazienti con DM di tipo 1 e nefropatia conclamata non sempre dimostrano una maggiore efficacia degli ACE-I, questi farmaci sono il trattamento anti-ipertensivo di prima scelta almeno in pazienti con livelli di creatininemia ≥ 3 mg/dL. Questa scelta è basata non solo sui loro effetti renoprotettivi, ma anche sull'assenza di effetti negativi sul metabolismo glico-lipidico e sulla loro buona tollerabilità. Farmaci di seconda scelta sono gli AIIRA, i calcio-antagonisti a lento rilascio, i diuretici, gli α -bloccanti, i β -bloccanti e la clonidina.

Nel DM di tipo 2, nella fase proteinurica della nefropatia, lo stretto controllo della pressione arteriosa non si è dimostrato efficace nel ridurre il declino del FG nell'unico studio disponibile (58); inoltre gli studi indirizzati a valutare gli effetti delle diverse classi di farmaci anti-ipertensivi non hanno dimostrato un sicuro effetto renoprotettivo degli ACE-I (27, 58, 93-95); peraltro recentissimi dati su ampia casistica sembrano dimostrare che gli AIIRA sono in grado di offrire una nefroprotezione addizionale a parità di controllo pressorio (96, 97).

Nel DM di tipo 1 e di tipo 2 i calcio-antagonisti sembrano avere un effetto renoprotettivo simile agli ACE-I in 4 piccoli studi (58, 90, 94, 95) ma un effetto significativamente inferiore agli AIIRA in uno studio su vasta casistica (96). Il confronto con la terapia convenzionale ha fornito risultati controversi (94, 96, 98).

È infine da ricordare che un efficace trattamento anti-ipertensivo sia nei diabetici di tipo 1 che di tipo 2, sembra ridurre non solo la progressione della nefropatia ma anche la morbilità e la mortalità cardiovascolare; ciò è particolarmente evidente per gli ACE-I (41-46, 79, 88, 99, 100).

Dati recenti suggeriscono che l'ipercolesterolemia costituisce un importante fattore di rischio per la progressione della nefropatia nei pazienti diabetici proteinurici (101-103). L'importanza del colesterolo è anche suggerita da uno studio prospettico in pazienti nefropatici con DM di tipo 2 (104). In questo studio il trattamento ipocolesterolemizzante per due anni ha rallentato il peggioramento del FG rispetto al gruppo in placebo, indipendentemente da altri fattori di rischio. Tuttavia ulteriori studi prospettici di lunga durata saranno necessari prima di raccomandare definitivamente la terapia ipolipemizzante quale mezzo per rallentare la progressione della nefropatia diabetica.

Il fumo si è dimostrato un potente fattore predittivo di danno renale nel DM di tipo 1 (105) ed è stato anche associato alla progressione della nefropatia nel DM di tipo 2 (106). Pur non essendo ben definito il suo meccanismo patogenetico, il fumo può causare vasocostrizione, anomalie nell'aggregazione piastrinica, alterazione nella regolazione della pressione arteriosa e della

coagulazione, accelerando pertanto quei processi responsabili di danno vascolare aterosclerotico. Pertanto nei pazienti diabetici l'astensione dal fumo deve essere fortemente raccomandata per prevenire lo sviluppo e la progressione della nefropatia.

Per lungo tempo si è pensato che le proteine assunte con la dieta giocassero un ruolo nella progressione del danno renale cronico, ma finora non vi sono trial clinici che abbiano dimostrato in maniera conclusiva l'efficacia della dieta ipoproteica (107, 108). Tuttavia una recente metanalisi basata su 5 studi condotti su pazienti con DM di tipo 1 microalbuminurici o con nefropatia conclamata mostra una riduzione significativa dell'escrezione di albumina, o del declino del FG, in pazienti trattati con dieta ipoproteica (<0.8 mg/kg/die) (109); questi dati appaiono peraltro discutibili, sia per le metodiche d'indagine utilizzate negli studi (clearance creatinina), che per l'insufficiente valutazione dei concomitanti fattori di progressione. La scarsità dei dati disponibili suggerisce l'uso di diete solo moderatamente ipoproteiche, con preferenza per le proteine vegetali (legumi) e per il pesce, sconsigliando l'utilizzo di severe limitazioni dell'apporto proteico a pazienti già sottoposti a numerose restrizioni dietetiche. Analogamente a quanto viene abitualmente attuato nei soggetti non diabetici, può essere utile anche una riduzione dell'apporto di fosforo, per i suoi effetti positivi nei confronti del controllo dell'iperparatiroidismo secondario.

Si ricorda infine l'importanza di evitare/correggere i fattori in grado di accelerare la caduta del FG (infezioni renali, uso di mezzi di contrasto in diagnostica per immagini, assunzione di FANS, ecc).

Raccomandazione (A)

- Controllo glicemico [raccomandazione (B)]
- PA ottimale: 120/75 (< 50 anni)
125-130/80 (B 50 anni)
- ACE-inibitori* (di scelta nel DM tipo 1) o AIIRA* (di scelta nel DM tipo 2)
- Altri farmaci anti-ipertensivi da sostituire ai suddetti farmaci se poco tollerati: ACI-I*, AIIRA*, Ca-antagonisti a lento rilascio
- Altri farmaci utili per raggiungere la PA ottimale: Ca-antagonisti, diuretici, α -bloccanti, β -bloccanti, α - β -bloccanti, clonidina, ecc
- Dieta iposodica (5-6 g/die)
- Controllo dislipidemia e sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool
- Dieta lievemente ipoproteica (0.7-0.9 g/kg/die)
- Con FG < 70 mL/min riduzione dell'apporto di fosforo

* Incrementi della creatininemia > 1.0 mg/dL o comparsa di iperpotassiemia dopo una settimana di ACE-I o AIIRA comportano la sospensione del farmaco e lo studio delle arterie renali. Gli ACE-I e gli AIIRA sono sconsigliabili o da usare con estrema cautela in pazienti con creatininemia > 3 mg/dL.

Sezione 4. Terapia sostitutiva

4.1 Sostituzione artificiale

I pazienti diabetici presentano spesso numerosi fattori di rischio, una scarsa tolleranza alla dialisi e, mediamente, un'elevata mortalità. Le condizioni nelle quali questi pazienti giungono al trattamento sostitutivo possono influenzarne sensibilmente i risultati. In particolare, un buon controllo glicemico pre-dialisi è in grado di predire una migliore sopravvivenza del paziente (110), come confermato anche di recente (110 bis).

Un avvio precoce del trattamento sostitutivo, già con clearance della creatinina di 10-15 mL/min è reso opportuno da diverse ragioni: il difficile controllo degli edemi e dell'ipertensione arteriosa; i rischi della malnutrizione proteica qui accentuata dalla proteinuria elevata, dalle restrizioni dietetiche e dalla sintomatologia gastrointestinale uremica e diabetica (110-113); la veloce caduta della funzione renale, che spesso si verifica nelle fasi terminali della nefropatia diabetica, e che può favorire il rapido instaurarsi di una sindrome uremica grave.

Come indicatore della funzione renale, in alternativa ai livelli creatininemici – spesso inaffidabili per la concomitanza di malnutrizione e di diminuzione della “lean body mass” – e alla determinazione indiretta con la formula di Cockcroft e Gault o di Levey, è consigliabile l'impiego della clearance della creatinina, o del valore medio tra clearance ureica e creatininica (38).

Processi flogistici e involutivi delle vene periferiche e la coesistenza di una arteriopatia rendono spesso precaria la situazione anatomica vascolare superficiale (114); l'allestimento della fistola artero-venosa deve quindi essere tempestivo e la sua utilizzazione non deve possibilmente essere immediata.

È fondamentale l'adeguata informazione del paziente sulle prospettive e le opzioni del trattamento sostitutivo: sono auspicabili programmi *ad hoc*, e può essere utile un intervento psicologico istituzionale; il buon supporto che in alcune sedi viene abitualmente fornito a questi soggetti, è confermato dall'assenza di un tasso più elevato di interruzioni volontarie del trattamento dialitico nei pazienti con diabete mellito (115).

4.1.1 Tipo di trattamento e risultati a lungo termine

Pur permanendo un rischio di morte maggiore di quello relativo ai soggetti non diabetici (7, 116), in questi ultimi anni la sopravvivenza in dialisi dei pazienti con diabete è notevolmente migliorata (7). Oltre all'età e al tipo di diabete (tipo 2 più sfavorevole del tipo 1), numerosi fattori influenzano significativamente la mortalità: stato nutrizionale, albuminemia, controllo glicemico anche in fase pre-dialitica, anamnesi di cardiopatia ischemica, episodi vascolari cerebrali, abitudine al fumo.

Non esiste consenso unanime riguardo all'effetto sulla sopravvivenza del tipo di trattamento depurativo artificiale ma, secondo diversi studi (117-119), la dialisi peritoneale (PD) e l'emodialisi (HD) permettono analoghe sopravvivenze almeno a medio termine, con schemi ad efficacia dialitica elevata (CAPD: Kt/V settimanale >2.1; emodialisi trisettimanale: Kt/V di 1.5 per seduta*) (120, 121); un'equivalenza è stata descritta anche in casistiche italiane (4, 122).

Non sono state notate differenze tra le due metodiche nei confronti della progressione della neuropatia e della vasculopatia periferica e nella distribuzione delle cause di decesso, mentre in alcune casistiche è segnalato un tasso maggiore di ospedalizzazione in PD.

Si può pertanto ritenere che, anche nel paziente diabetico, la scelta tra HD e PD debba essere fondamentalmente legata alla preferenza del paziente, ad eventuali opportunità cliniche e, solo subordinatamente, ad esigenze organizzative.

Non è ancora del tutto chiaro se metodiche ad alta tolleranza, in particolare emofiltrazione (HF) postdiluizionale, comportino significative differenze in termini di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete mellito (122, 124).

Esistono problemi particolari per le diverse metodiche che sono di seguito riassunte.

4.1.2. Dialisi peritoneale

Nei pazienti con diabete mellito non sono descritti problemi peculiari di ultrafiltrazione e di depurazione, né è stato rilevato un più elevato tasso di peritoniti o di infezioni del tunnel. All'inizio dell'esperienza in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) era parso che la somministrazione intra-peritoneale (IP) di insulina con il liquido di dialisi, pur con dosi in media 3.5 volte superiori a quelle utilizzate per via sottocutanea, potesse giustificare una scelta preferenziale di questa metodica; in seguito, l'evidenza di tassi più elevati di peritonite (125) ha provocato un diffuso abbandono di questo tipo di somministrazione che tuttavia taluni centri continuano ad impiegare in prima istanza, in accordo con alcuni protocolli internazionali, come quello del Toronto Western Hospital (126), ricorrendo alla via sottocutanea solo in caso di peritonite.

La crescente utilizzazione di agenti osmotici alternativi (aminoacidi, icodestrina) rappresenta un vantaggio per il paziente con diabete, diminuendo il carico totale di glucosio e, di conseguenza, l'induzione di ipertrigliceridemia. Una sacca notturna contenente aminoacidi è stata consigliata in caso di problemi nutrizionali (127).

Anche nei diabetici, l'impiego delle metodiche automatizzate (APD) è sempre più diffuso per motivi sociali, ad esempio per facilitare il lavoro a tempo pieno, o clinici, ad esempio difficoltà di ultrafiltrazione caratterizzate nel test di equilibratura peritoneale (PET) da un grado di permeabilità medio-elevato ed elevato, o ancora, quando non si riesca in CAPD a raggiungere un livello di Kt/V settimanale di almeno 2.0 (116, 120, 121).

4.1.3. Depurazione extracorporea

Alcuni studi sottolineano l'importanza nei diabetici di un'efficienza elevata dell'HD: per uno schema trisettimanale si raccomanda attualmente una dose minima dialitica di un Kt/V di 1.5 (120). L'utilizzazione di bagni di dialisi contenenti glucosio (1-2 g/L) o, in alternativa, di infusione di glucosio in corso di dialisi è preferibile al fine di evitare ipoglicemie post-dialitiche che richiedono la riduzione, spesso inappropriata, del dosaggio insulinico, e si associano a un controllo insoddisfacente della potassiemia.

La vasculopatia diffusa e la neuropatia sono responsabili, nel corso di HD standard, di un'elevata frequenza di episodi ipotensivi che aggravano la retinopatia, diminuiscono l'efficienza del trattamento e possono impedire una corretta disidratazione; in questi casi di scarsa tolleranza al trattamento, la mortalità e la morbilità dell'HD (128) possono pertanto essere influenzate negativamente.

Attualmente, l'emodiafiltrazione (HDF) e la sua variante "acetate-free" (AFB), i cui livelli di tollerabilità e di efficienza dialitica sono migliori di quelli in genere ottenibili in questi soggetti con l'HD, sono considerate il trattamento di elezione per diabetici con marcata intolleranza all'HD convenzionale (128, 129).

In conclusione, è importante offrire agli uremici diabetici opzioni diversificate di trattamento sostitutivo artificiale, in modo che, per ogni paziente, sia possibile scegliere il tipo di dialisi meglio tollerato e clinicamente più vantaggioso. I maggiori costi delle metodiche ad alta tolleranza dovrebbero essere valutati alla luce di una ridotta morbilità, una miglior riabilitazione e una minor necessità di assistenza sanitaria intra e peri-dialitica; l'impiego della CAPD nei pazienti idonei può a sua volta contenere il costo complessivo del programma dialitico.

4.2 Trapianto di rene e rene-pancreas

Per il trapianto di rene nei diabetici valgono le medesime indicazioni e controindicazioni valide nei non diabetici. Per il frequente, rilevante deterioramento cardiovascolare cui è soggetto in corso di terapia dialitica, il paziente diabetico corre un rischio maggiore di essere escluso precocemente da questa opzione di trattamento; è opportuno quindi che il suo inserimento in lista di attesa sia tempestivo, meglio se nella fase predialitica, e che i criteri di allocazione degli organi tengano conto di questa fragilità clinica.

Negli uremici con diabete di tipo 1, il trapianto combinato di rene e pancreas è attualmente l'opzione migliore, anche per la qualità della vita (130). Il trapianto simultaneo sembra rappresentare la migliore opzione sia per la sopravvivenza del graft che per quella del paziente (130). La persistente inadeguatezza di donazioni da cadavere, e la conseguente lunga permanenza in lista d'attesa di questa particolare tipologia di pazienti, rende un'opzione molto promettente il trapianto simultaneo di rene da donatore vivente e di

pancreas da cadavere, che garantisce, tra l'altro, l'outcome più favorevole del graft da vivente. L'influenza sulle complicanze sistemiche del diabete è ancora dibattuta; esistono peraltro dati convincenti secondo cui il doppio trapianto consentirebbe una minore recidiva di nefropatia (130, 131) un miglioramento della neuropatia (130, 132, 133) e una stabilizzazione della retinopatia (134); gli effetti sulla macroangiopatia periferica sono controversi (130, 135, 136). Rispetto a quello di solo rene, il trapianto combinato di rene e pancreas è tuttavia più problematico per una maggiore morbilità infettiva e chirurgica (130, 135).

I criteri di valutazione del candidato al doppio trapianto sono simili a quelli seguiti per l'uremico standard per un trapianto di rene, e tengono conto principalmente della situazione cardiaca, del circolo periferico, nonché di aspetti urologici, neurologici e oculistici.

Raccomandazione (B)

Non esistono controindicazioni specifiche al trattamento sostitutivo della funzione renale nel diabetico.

L'avvio alla dialisi deve essere precoce già con una clearance creatinica di 10-15 mL/min. Debbono essere offerte opzioni diversificate di trattamento sostitutivo artificiale, in modo che per ogni paziente sia possibile scegliere il tipo di dialisi meglio tollerato e clinicamente più vantaggioso. I trattamenti devono avere una buona efficienza dialitica (CAPD: Kt/V settimanale B 2; emodialisi trisettimanale: Kt/V B 1.5 per seduta*).

Un numero maggiore di diabetici con ESRF dovrebbe essere avviato, il più precocemente possibile eventualmente prima dell'inizio della dialisi, al trapianto renale e, per i casi di diabete di tipo 1, al doppio trapianto di rene e pancreas.

La presenza di arteriopatia periferica grave, di cardiopatia ischemica non suscettibile di correzione chirurgica o mediante angioplastica, e di scompenso cardiaco costituiscono una controindicazione al trapianto di rene e pancreas (136, 137). In alcune casistiche è segnalato un aumento della mortalità, rispetto al trapianto di solo rene, nei soggetti di oltre 45 anni di età con doppio trapianto. I casi con oltre 45-50 anni vanno pertanto considerati con cautela. Nelle condizioni ai limiti delle indicazioni può essere preso in considerazione il trapianto isolato di rene.

Ringraziamenti

Gli Autori sono profondamente grati alle Sig.re Gilda Palma e Sonia Lanza per l'assidua collaborazione nella ricerca bibliografica e nella stesura di questo documento.

* I valori si riferiscono a misure eseguite per la PD con il calcolo dell'urea settimanale Kt/V (121) e per l'HD con il modello cinetico formale dell'urea (120).

Bibliografia

1. Excerpts from the USRDS 2000 Annual Data Report: International comparisons. *Am J Kidney Dis* 2000; 30: S177-82.
2. Excerpts from the USRDS 1997 Annual Data Report: Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S40-53.
3. D'Amico G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 25: 113-8.
4. Marcelli D, Spotti D, Conte F, et al. Prognosis in diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry data. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1895-900.
5. Triolo G, Salomone M, Piccoli GB, et al. Diabetes mellitus is currently one of the most frequent causes or associated causes of uremia. Data from Piedmont Registry of dialysis and transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 1996; 48: 31-6.
6. Friedlander MA, Hricik DE. Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1997; 17: 331-45.
7. Viberti GC, Walker JD, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H and Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd, 1992; 1267-328.
8. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic Nephropathy. In: Brenner BM, W.B. Saunders PA. *The Kidney*, Philadelphia, 1996; 1864-92.
9. Catalano C, Pastorino M, Kelly PJ, et al. Diabetes mellitus and renal replacement therapy in Italy: prevalence, main characteristics and complications. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 788-96.
10. Viberti GC, Morgens CE, Possa P, et al. St. Vincent Declaration 1994: Guidelines for the prevention of diabetical renal failure. In: Mogensen CE ed. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Norwenn, MA: Kluwer Academic Publisher, 1994; 515-27.
11. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 1569-76.
- 12bis. Guidelines Subcommittee World Health Organisation/International Society of Hypertension (WHO/ISH). Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
12. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
13. Feldman RD. The 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. On behalf of the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *Can J Cardiol* 1999; 15 (suppl G): 57G-64.
14. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. For the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
15. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78.
16. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1990; 39: 761-7.

17. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
18. Haneda M, Kikkawa R, Togawa M, et al. High blood pressure is a risk factor for the development of microalbuminuria in Japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diab Comp* 1992; 6: 181-5.
19. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 405-12.
20. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988; 5: 126-34.
21. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohner PP, et al. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1989; 111: 788-96.
22. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 859-63.
23. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. 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.
24. Saffioti S, Cheli V, Pontremoli R, et al. Prevalence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes mellitus in Genoa, Italy. *Kidney Int* 1993; 43: 762A.
25. Gall M, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 1071-8.
26. Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1427-32.
27. 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): S150-5.
28. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; I: 1430-2.
29. Mogensen CE and Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
30. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-5.
31. DeFronzo R. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev* 1995; 3: 510-64.
32. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998; 41: 47-52.
33. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997; 15: 1579-85.
34. Ismail N, Becker B, Strzelczyk, E. Ritz. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1-28.
35. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult IDDM patients without renal failure in Italy: validation of screening techniques to detect microalbuminuria. *Acta Diabetol* 1992; 29: 156-66.
36. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
37. Levey AS, Bosch JP, Levis JB, et al. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
38. Hakim R, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-37.
39. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. *Diabetologia* 1994; 37: 1015-24.
40. Deferrari G, Cheli V, Robaudo C. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes/Metab Rev* 1997; 13: 51-61.
41. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
42. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
43. Tatti T, Pahor N, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597.
44. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients with hypertension-2. *J Hypertens* 2000; 18: 1671-5.
45. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 359: 366-72.
46. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
47. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. (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.
48. Hostetter TH. Diabetic nephropathy: metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1205-15.
49. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
50. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9.
51. 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.
52. 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; S23 (suppl 2): B21-9.
- 52a. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 14-30.
- 52b. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 2001; 18: 308-13.
53. Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type II diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-8.
54. 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.
55. Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G. Captopril or

- conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Three-year analysis. *Hypertension* 1993; 21: 786-94.
56. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
57. 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.
58. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. 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.
59. 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.
60. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-94.
61. 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.
62. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, et al. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgenson K, et al. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 483-90.
66. Derby L, Warram JH, Laffel LMB, Krolewski AS. Elevated blood pressure predicts the development of persistent proteinuria in the presence of poor glycemic control, in patients with type I diabetes. *Diab Metab* 1989; 15: 320-6.
67. Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima Indians. *Kidney Int* 1989; 35: 681-7.
68. The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-93.
69. The ATLANTIS Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. *Diabetes Care* 2000; 23: 1823-9.
70. 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.
71. 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.
72. Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996; 13: 120-4.
73. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
74. The ACE-inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001; 143: 370-9.
75. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 1357-61.
76. Bennett PH, Jaffner S, Kasiske BL, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the scientific advisory board of the NKF from an *ad hoc* committee of the council on diabetes mellitus of the NKF. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107-12.
77. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. (Consensus report). *Lancet* 1995; 346: 1080-4.
78. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: S7-12.
79. 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.
80. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 82-6.
81. 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.
82. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
83. 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.
84. Parving HH, Smidt UM, Hommel E, et al. Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 188-95.
85. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45 (suppl): S145-49.
86. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988; 297: 1086-91.
87. Bjork S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 304: 339-43.
88. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, and Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
89. Elving LD, Wetzels JFM, van Lier HJJ, et al. Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 604-9.
90. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, et al. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1725-30.
91. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, et al. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 228-34.
92. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 702-9.
93. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, et al. 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.
94. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
95. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 47-53.
96. 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.
97. 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.
98. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, et al. Effects of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744-50.
99. Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, et al. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49: 1778-82.
100. Sawiki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, et al. Mortality and morbidity in treated hypertensive type 2 diabetic patients with micro- or macroproteinuria. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 893-8.
101. Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Björck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 196-201.
102. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effects of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-10.
103. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia: A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: S125-31.
104. Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38: 604-9.
105. Chase HP, Garg SK, Marshall G, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-7.
106. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 146-50.
107. Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy for the uremic patient. In: Brenner BM, Ed. *The Kidney Philadelphia: Saunders*, 1996; 2382-423.
108. Klahr S. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1459.
109. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.
110. Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105-10.
- 110 bis. Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909-13.
111. Rosansky SJ. Treatment of hypertension in renal failure patients: when do we overtreat? When do we undertreat? *Blood Purif* 1996; 14: 315-20.
112. Rottembourg J, Issad B, Allouache M, Baumelou A, Deray G, Jacobs C. Clinical aspects of continuous ambulatory and continuous cyclic peritoneal dialysis in diabetic patients. *Perit Dial Int* 1989; 9: 289-94.
113. Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1113-7.
114. Segoloni GP, Mangiarotti G, Pacitti A. La chirurgia degli accessi vascolari per emodialisi. In: Andreucci V, ed. *Aspetti Tecnici in Nefrologia*. Genova: Forum Service Editore 1998; 34.
115. Catalano C. Discontinuation of treatment among Italian diabetic patients treated by renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1142-4.
116. Mallick NP, Jones E, Selwood N. The European (European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association) Registry. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 176-87.
117. Nelson CB, Port FK, Wolfe RA, Guire KE. Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients survival with evaluation of trends during the 1980s. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1147-55.
118. Held PJ, Port FK, Turenne MN, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patients mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int* 1994; 45: 1163-9.
119. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 177-83.
120. Keshaviah P, Ma J, Thorpe K, Churchill D, Collins A. Comparison of 2 years survival in hemodialysis and peritoneal dialysis with a dose of dialysis matched using the peak concentration hypothesis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 540.
121. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (2): 198-207.
122. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Survival and development of cardiovascular diseases by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2411-7.
123. Pacitti A, Salomone M, Segoloni GP, Vercellone A. Long-term results of high-tolerance extracorporeal methods in the light of the new high-efficiency treatments. [Article in Italian] *Minerva Urol Nefrol* 1990; 42: 17-22.
124. Quellhorst E, Hildebrand U, Solf A. Long-term morbidity: hemofiltration vs. hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1995; 113: 110-9.
125. Selgas R, Diez JJ, Munoz J, Moranda B, de Alvaro F, Rodriguez JC. Comparative study of two different routes for insulin administration in CAPD diabetic patients: A multicenter study. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 181-4.
126. Khanna R e Leibel B. The Toronto Western Hospital Protocol. *Perit Dial Bull* 1981; 1: 101.
127. Arfeen S, Goodship TH, Kirkwood A, Channon S, Ward MK. 1% amino acid peritoneal dialysate: single-cycle study in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 86-90.
128. Segoloni GP, Pacitti A, Squicciarino G, et al. Hemofiltration in diabetic uremic patients. *Int J Artif Organs* 1983; 6: 15-9.
129. Verzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 955-61.
130. Hricik DE. Combined kidney-pancreas transplantation. *Kidney Int* 1998; 53: 1091-102.
131. Groth CG, Tyden G, Brattstrom C, Bohman SO, Ostman J. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus: The Stockholm Experience. *Transplant Proc* 1988; 1 (suppl 1): S862-5.
132. Cheung AH, Sutherland DE, Gillingham KG, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41 (4): 924-9.
133. Allen RDM, Al-Harbi IS, Morris JGL, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinant of recovery. *Transplantation* 1997; 63: 830-8.
134. Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 1996; 39: 1415-24.
135. Manske CL, Wang Y, Thomas W. Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Lancet* 1995; 346: 1658-62.
136. Morrissey PE, Shaffer D, Madras PN. Progression of peripheral vascular disease after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 1997; 29: 662-3.
137. Sells RA, Taylor JD, Brown MW. Selection for low cardiovascular risk markedly improves patient and graft survival in pancreatocorenal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 3082.