

Le complicanze microangiopatiche

Giorgio Sesti



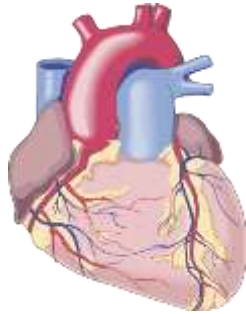
**University "Magna Graecia" of Catanzaro
ITALY**



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabetes significantly increases the risk of

Every 6 seconds, 1 person dies from diabetes-related complications¹

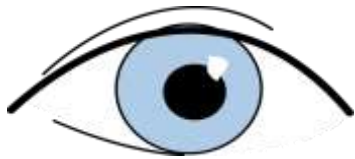


**Heart disease
by 2–4 fold²**



**Stroke
by > 2–4 fold²**

In the next 24 hours, 5258 patients will develop diabetes...



**...there will be 1104 new cases
of diabetic retinopathy, which
can lead to vision loss^{2,3}**



**...133 patients will
start dialysis²**



**...180 patients will
have an
amputation²
...in the USA**

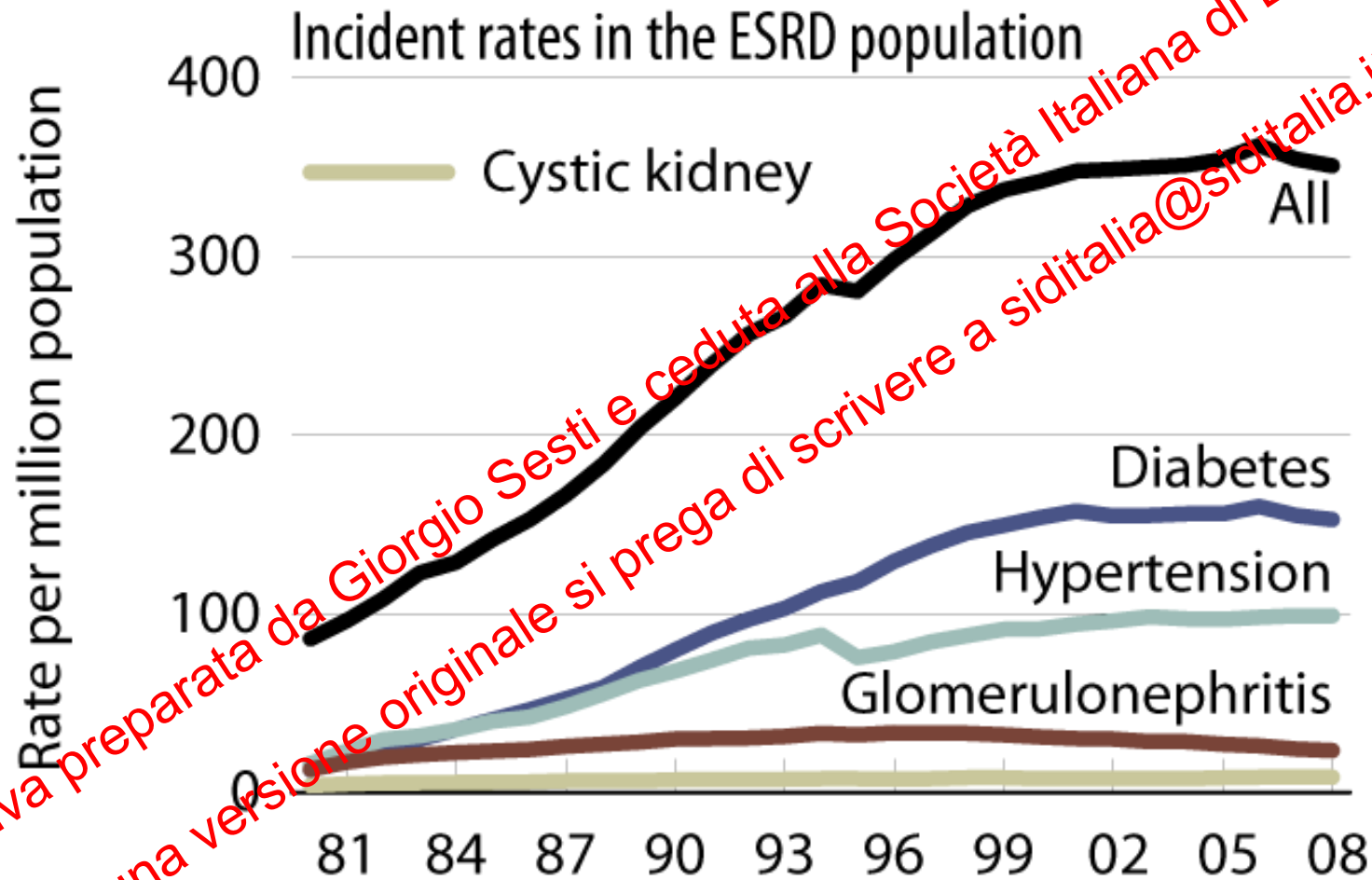
1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th ed. www.diabetesatlas.org (accessed June 2012). Estimated based on mortality data.;
2. Adapted from CDC. National Diabetes Fact Sheet, 2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates11.htm#12> (accessed June 2011);
3. Fong DS, et al. *Diab Care* 2004;27(suppl 1):S84–87.

- Le complicanze microvascolari colpiscono i piccoli vasi e comprendono **retinopatia, nefropatia e neuropatia** diabetiche.
- Queste complicanze pongono un carico considerevole sul paziente e, dato che il numero di persone con diabete di tipo 2 continua ad aumentare, anche uno sforzo crescente sulle risorse sanitarie.
- Il diabete è oggi la causa primaria dei nuovi casi di cecità nelle persone tra i 20 e i 74 anni, ed è anche la causa principale di insufficienza renale terminale (ESRD). Più del 60% dei pazienti diabetici è affetto da neuropatia.

- **La nefropatia diabetica é una complicanza cronica del diabete la cui patogenesi rientra nei danni del microcircolo (microangiopatia) che costituiscono il quadro clinico della "sindrome oculorenale".**
- **Il 40% circa dei diabetici di tipo 1 ed il 15-20% dei diabetici di tipo 2 è affetto da nefropatia diabetica.**
- **In Italia la percentuale di diabetici tra i pazienti affetti da insufficienza renale terminale é pari all'11%. Tra questi la percentuale di diabetici di tipo 2 è del 67%, quella dei diabetici di tipo 1 é del 33%.**

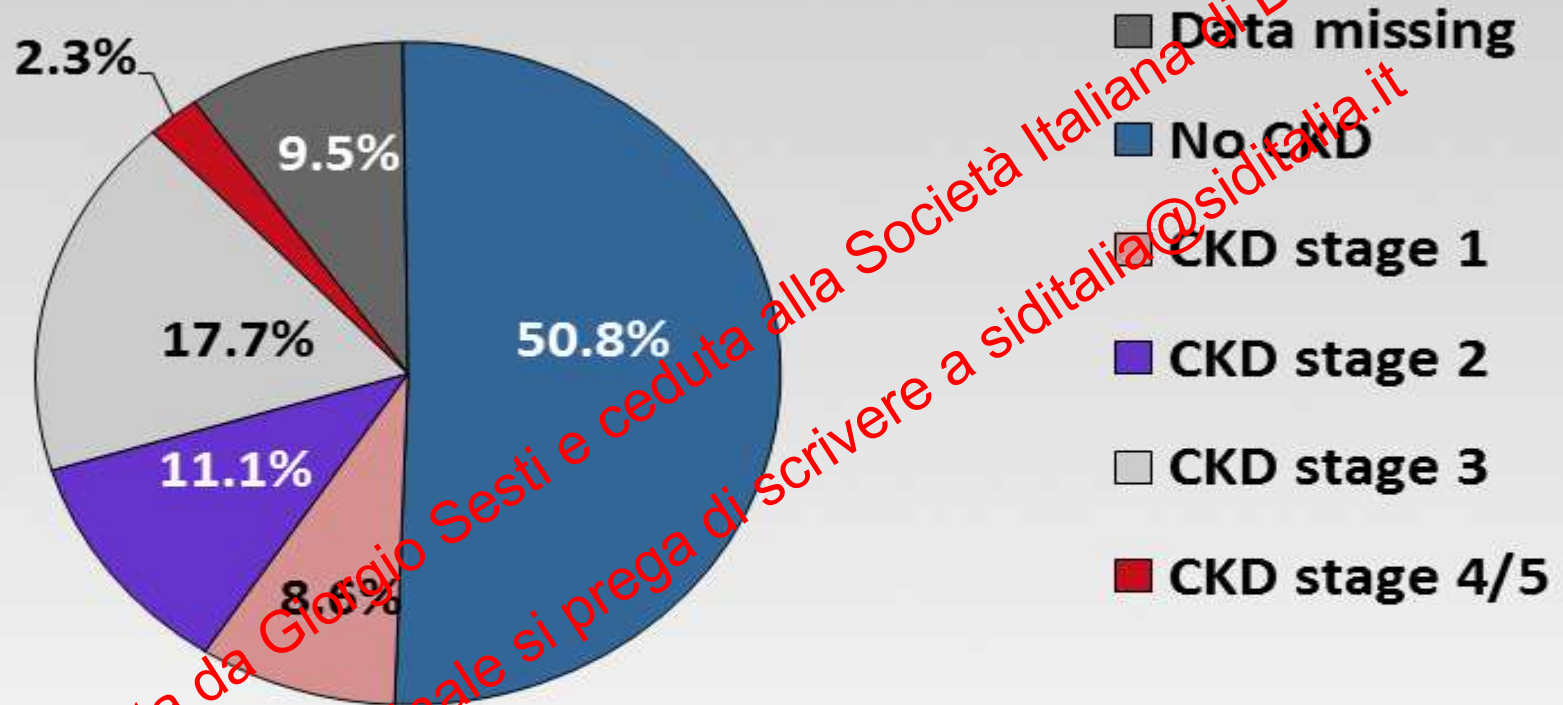
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Adjusted ESRD incident rates, by primary diagnosis, & diabetes in the general population



Incident ESRD patients; rates adjusted for age, gender, & race. Data on the prevalence of diabetes in the general population obtained from the CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System, at www.cdc.gov/brfss.

Renal Dysfunction is Common in US Patients with T2DM



Approximately 40% of patients with T2DM show signs of CKD*

CKD = chronic kidney disease; T2DM = type 2 diabetes mellitus

*Based on US data from 1462 patients aged ≥ 20 yrs with T2DM who participated in the Fourth National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES IV) from 1999 to 2004.

L'esordio clinico della nefropatia è caratterizzato dalla precoce comparsa di moderata albuminuria.

Il dosaggio della microalbuminuria può essere eseguito secondo diverse modalità:

1) lo standard di riferimento è la velocità di escrezione di albumina (AER, Albumin Excretion Rate) su campioni con raccolta temporizzata, espressa come microgrammi di albumina/24 h (mg/24 h);

2) può essere espresso come tasso di escrezione temporizzato (TAER) su campioni di urine raccolte durante la notte (4 h) ed espresso in $\mu\text{g}/\text{min}$;

3) per una più rapida valutazione, può essere utilizzata, nel campione estemporaneo, la concentrazione di massa dell'albumina urinaria espressa come milligrammi di albumina per litro, cioè concentrazione urinaria di albumina (mg/L);

4) per correggere le variazioni dovute all'equilibrio dei fluidi corporei, tale concentrazione è normalmente riferita alla concentrazione di creatinina urinaria in forma di rapporto albumina/creatinina espresso come milligrammi di albumina per grammo di creatinina quindi microalbuminuria del rapporto albumina/creatinina urinario (RACU o ACR) (mg/g).

Escrezione urinaria di albumina

Categoria	Raccolta spot (mg/g o µg/mg creatinina)	Raccolta minutata (µg/min)	Raccolta nelle 24 ore (mg/24 ore)
Albuminuria normale	<10 (uomini); <15 (donne)	<10	<10
Albuminuria alta-normale	<25 (uomini); <35 (donne)	10-19	10-29
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥300	≥200	≥300

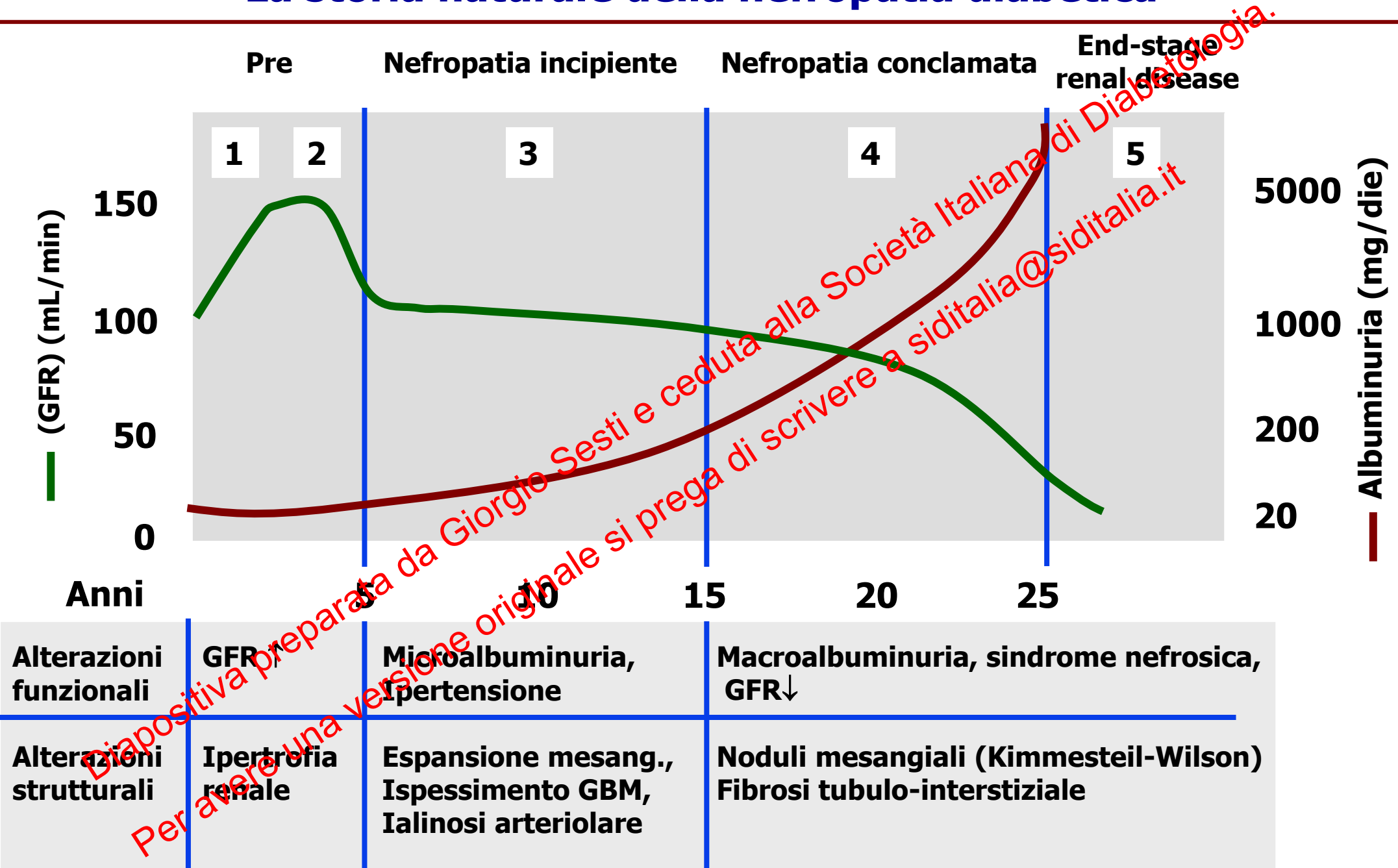
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Stadi della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per 1,73 m ²)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3a	Riduzione del GFR lieve-moderata	45-59
3b	Riduzione del GFR moderata-severa	30-45
4	Severa riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

* Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria, anomalie del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

La storia naturale della nefropatia diabetica



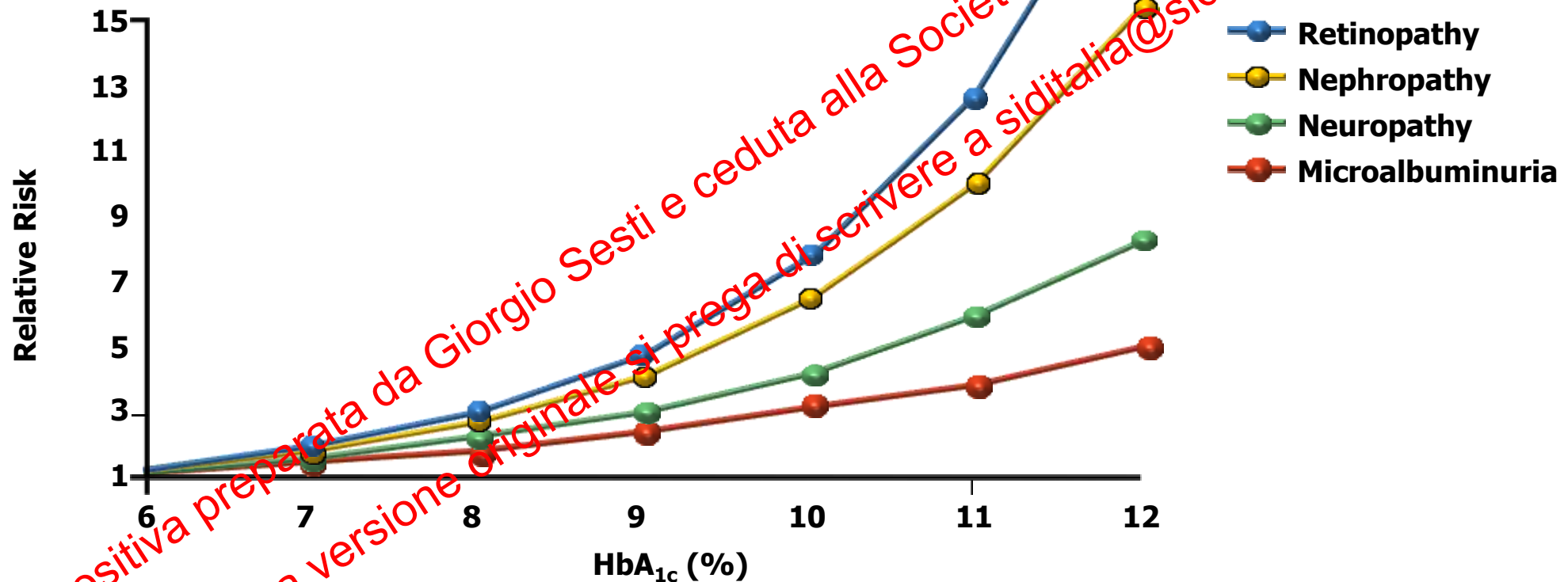
Fattori di rischio

- **Sesso maschile**
- **Razza**
- **Controllo metabolico**
- **Ipertensione**
- **Familiarità**
- **Genetica**
- **Fumo di sigaretta**
- **Coesistenza di altre complicanze macro/micro vascolari**

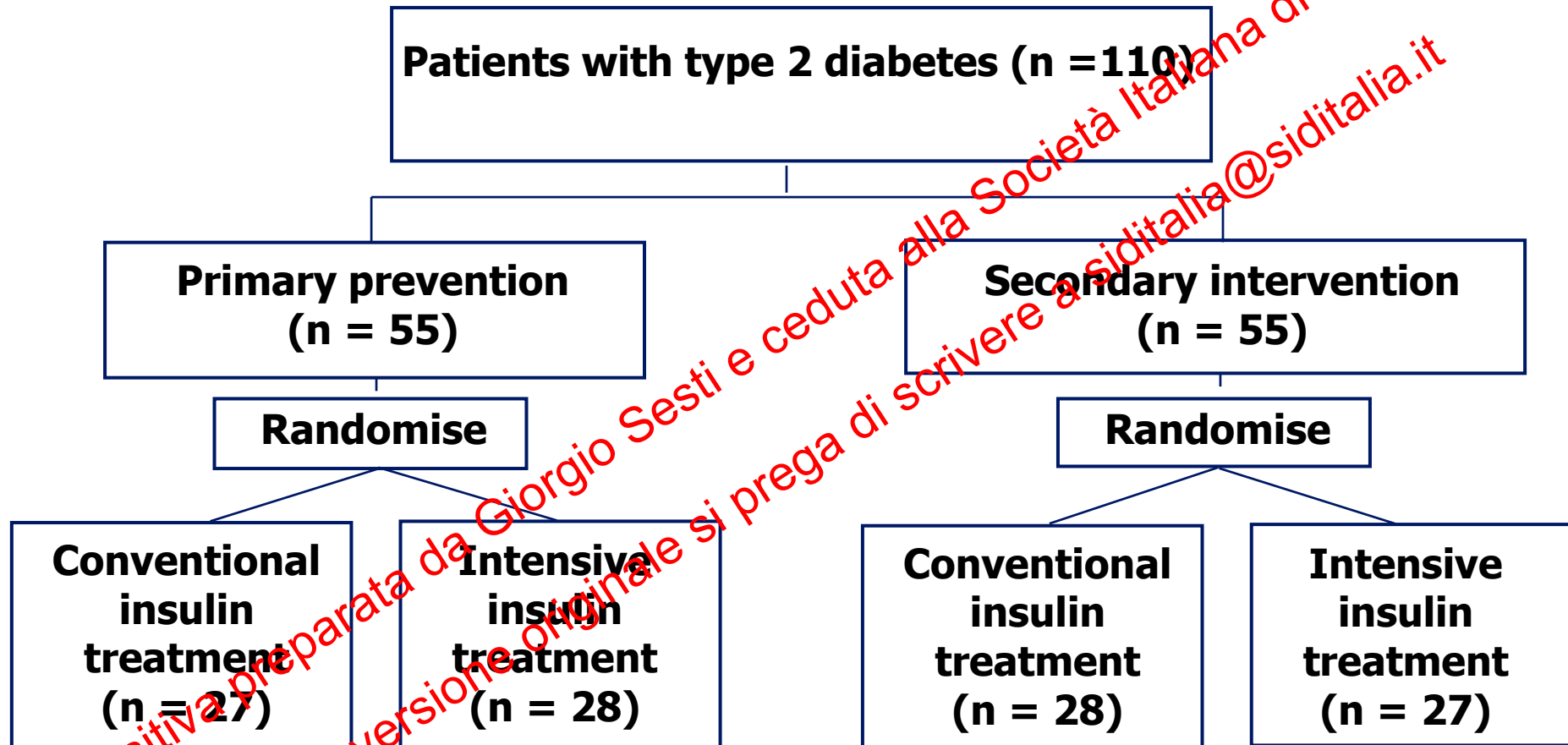
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DCCT

Relationship of HbA_{1c} to Risk of Microvascular Complications



Kumamoto trial: study design

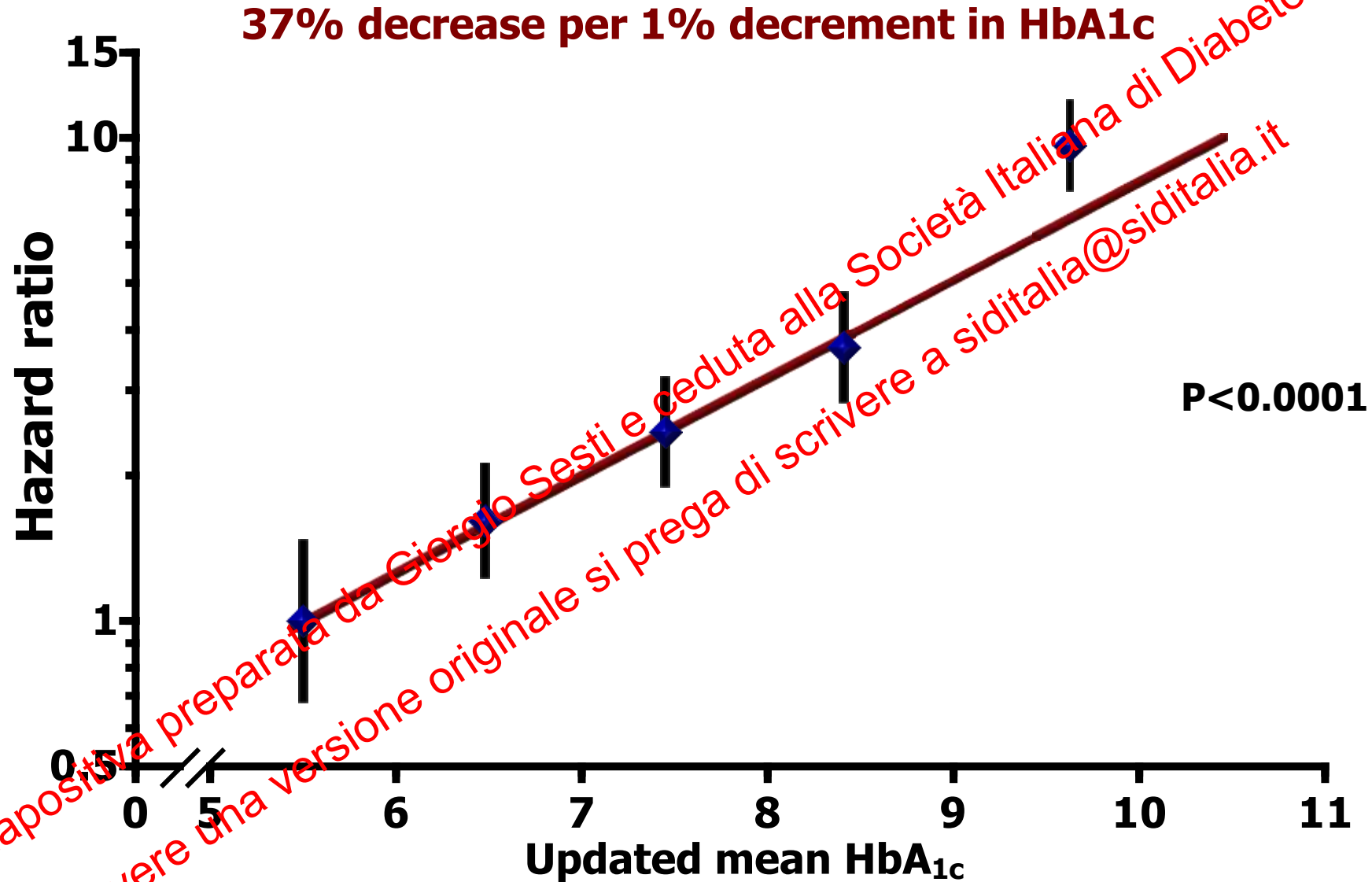


The Kumamoto Study: Relationship between the rate of worsening of nephropathy and glycemic control indexes expressed as HbA1c, FBG, and 2-h postprandial blood glucose concentration in the combined cohort



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Microvascular Endpoints



Incidence of microvascular outcomes by quintiles of baseline HbA1c: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial

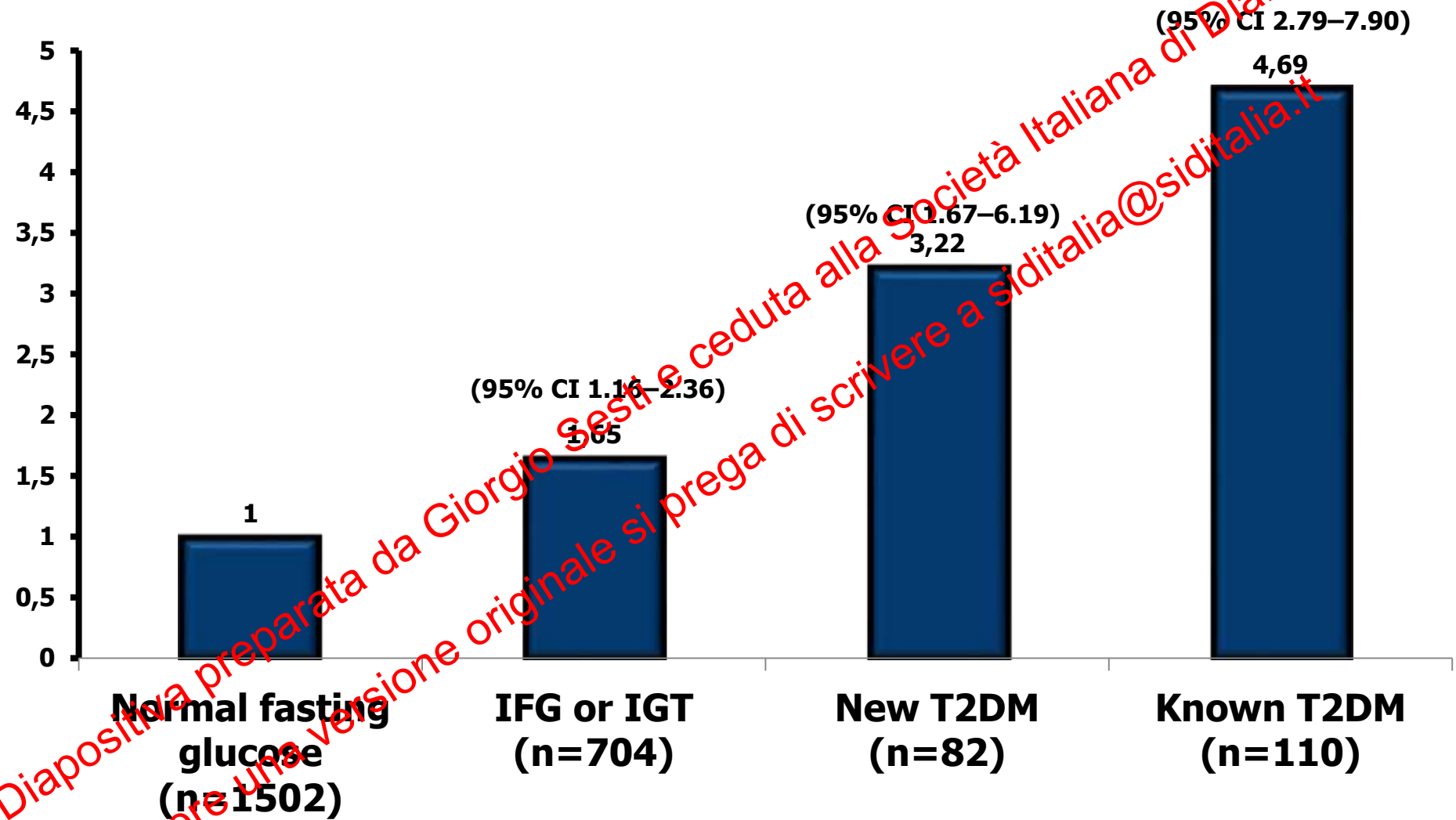
	HbA _{1c} Fifth					P (Trend)
	1st	2nd	3rd	4th	5th	
In the entire study population						
N	2462	2484	2455	2489	2485	N/A
HbA1c range	< 5.7	5.7 - 6.2	6.2 - 6.7	6.7 - 7.4	≥ 7.4	N/A
Composite	442 (18.0%)	465 (18.7%)	501 (20.4%)	557 (22.4%)	671 (27.0%)	<.0001
Albuminuria	395 (16.0%)	415 (16.7%)	443 (18.0%)	492 (19.8%)	585 (23.5%)	<.0001
Renal Failure	9 (0.4%)	12 (0.5%)	7 (0.3%)	18 (0.7%)	31 (1.2%)	<.0001
Retinal Therapy	13 (0.5%)	22 (0.9%)	32 (1.3%)	35 (1.4%)	61 (2.5%)	<.0001
Creatinine Doubling	45 (1.8%)	41 (1.7%)	42 (1.7%)	41 (1.6%)	57 (2.3%)	0.2736

Worsening of albuminuria category (i.e. from normoalbuminuria to either microalbuminuria or clinical proteinuria, or from microalbuminuria to clinical proteinuria).
Renal failure: renal replacement therapy, and death due to renal failure.

Are conditions which precede diabetes but are not associated with poor glycemic control associated with increased risk of renal disease?

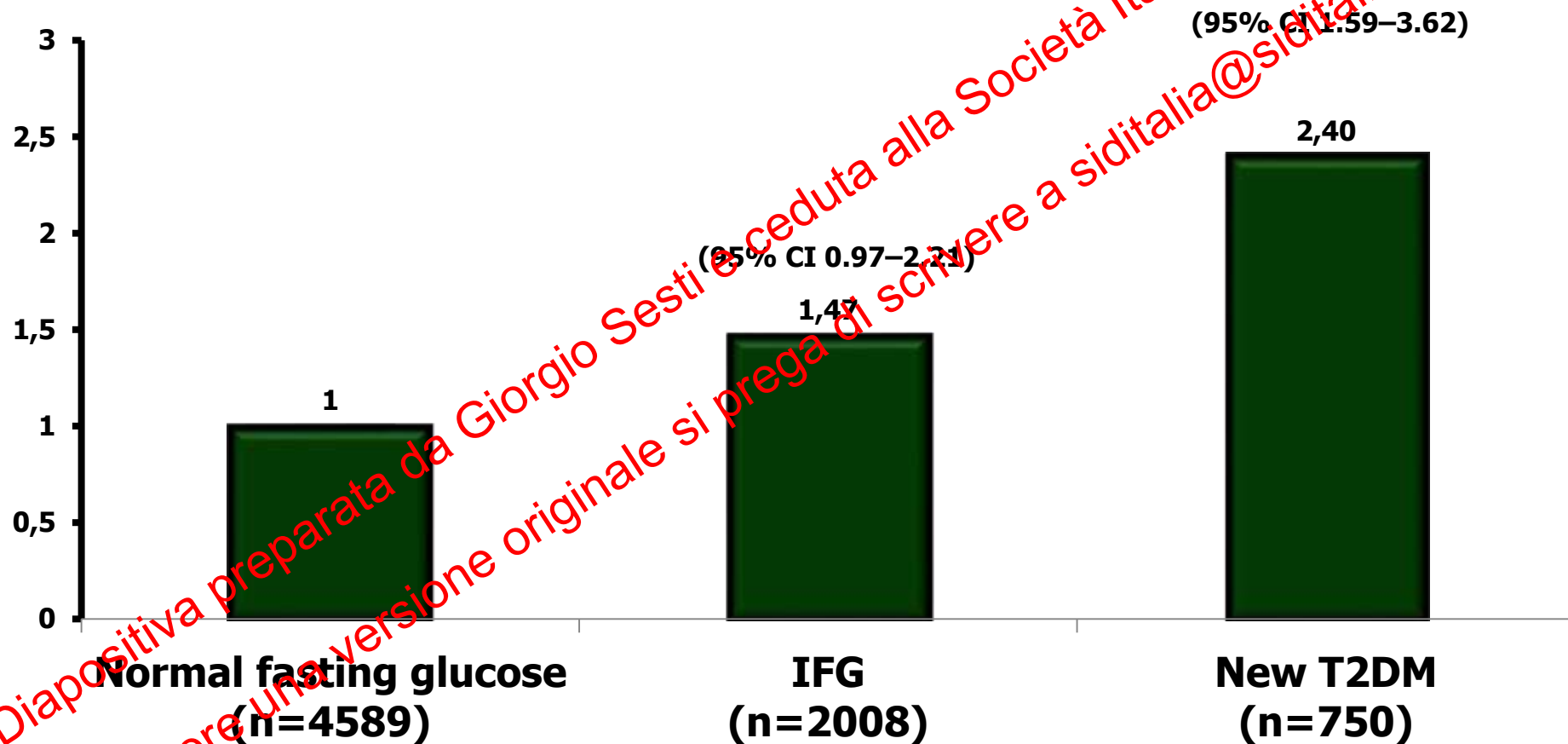
Diapositiva preparata da Giorgio Sestini ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

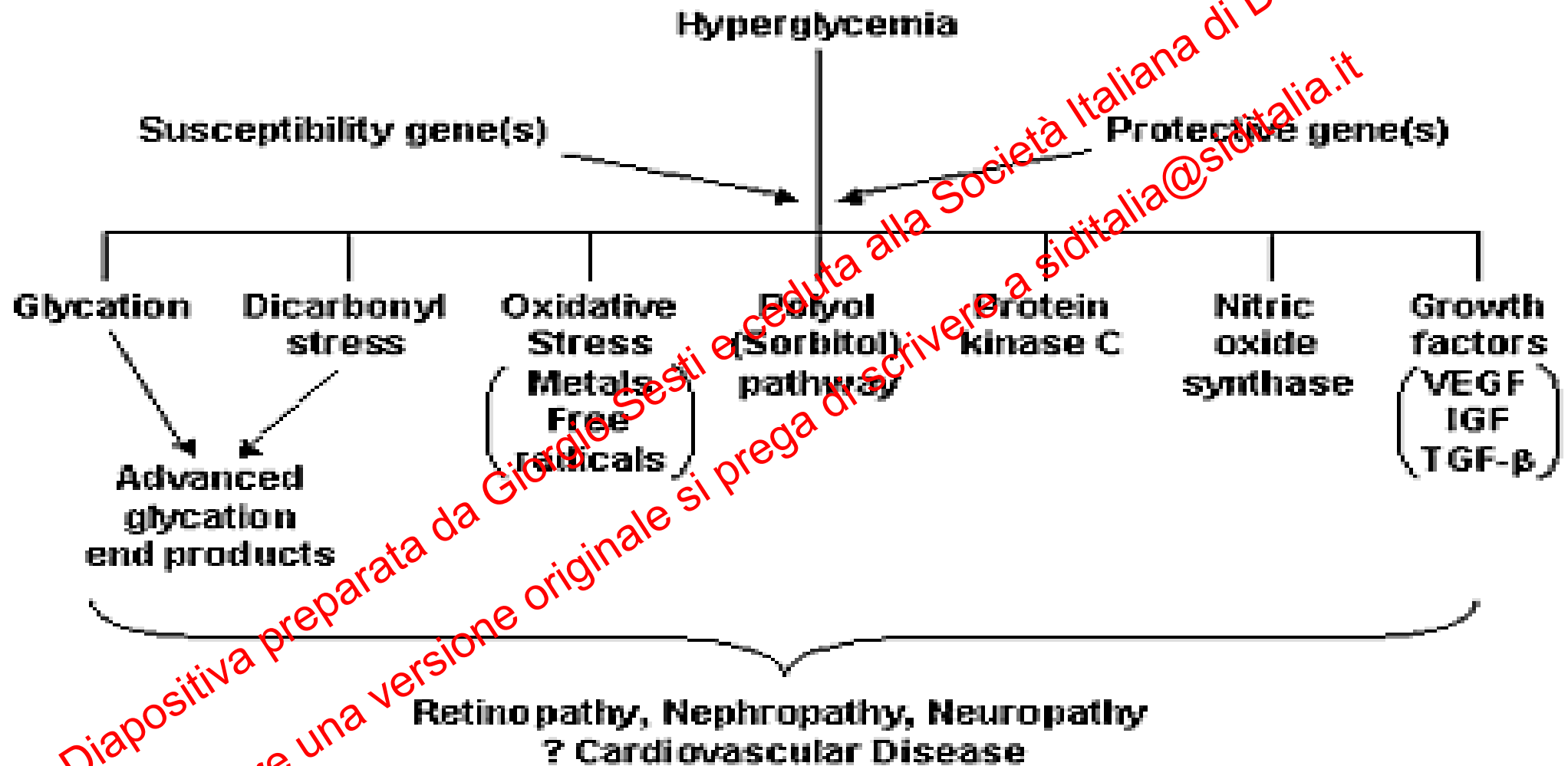
The Framingham Heart Study: The odds of developing CKD by glycemic category

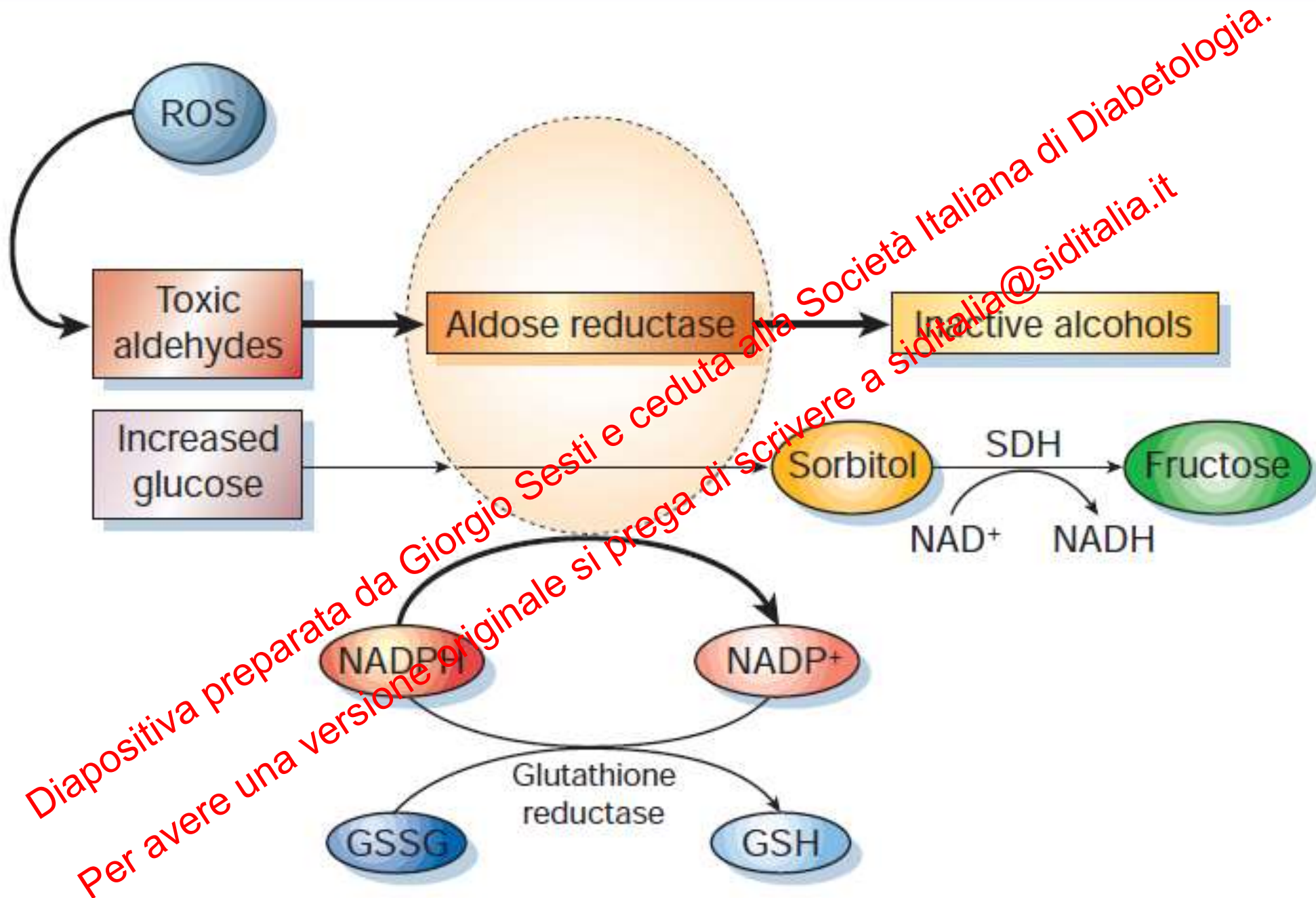


NHANES III: fully adjusted† odds ratios of CKD by glycemic category

†Adjusted for age, race-ethnicity, sex, body mass index, physical inactivity, current cigarette smoking, and alcohol consumption







Consequences of hyperglycaemia-induced activation of PKC

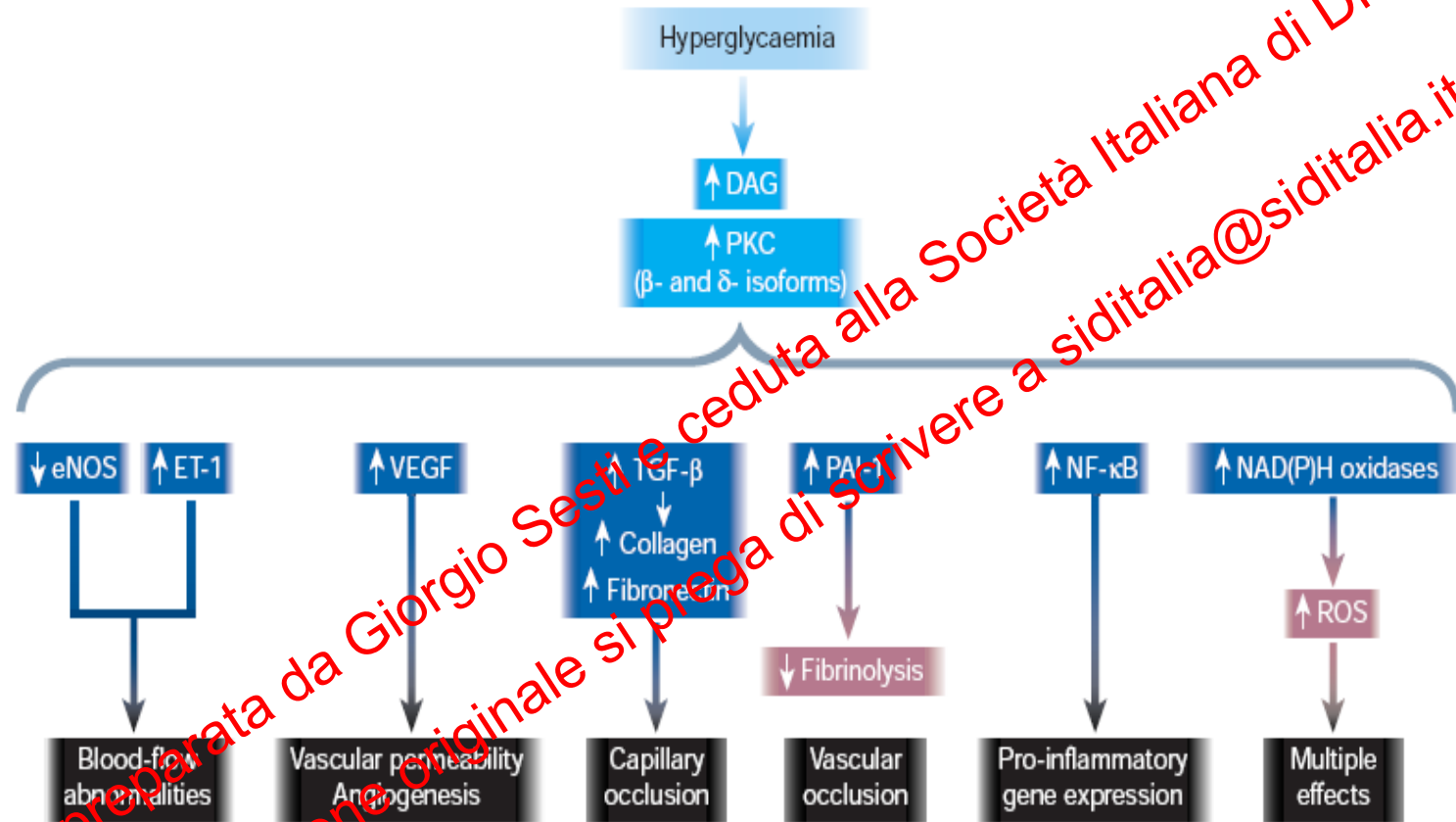
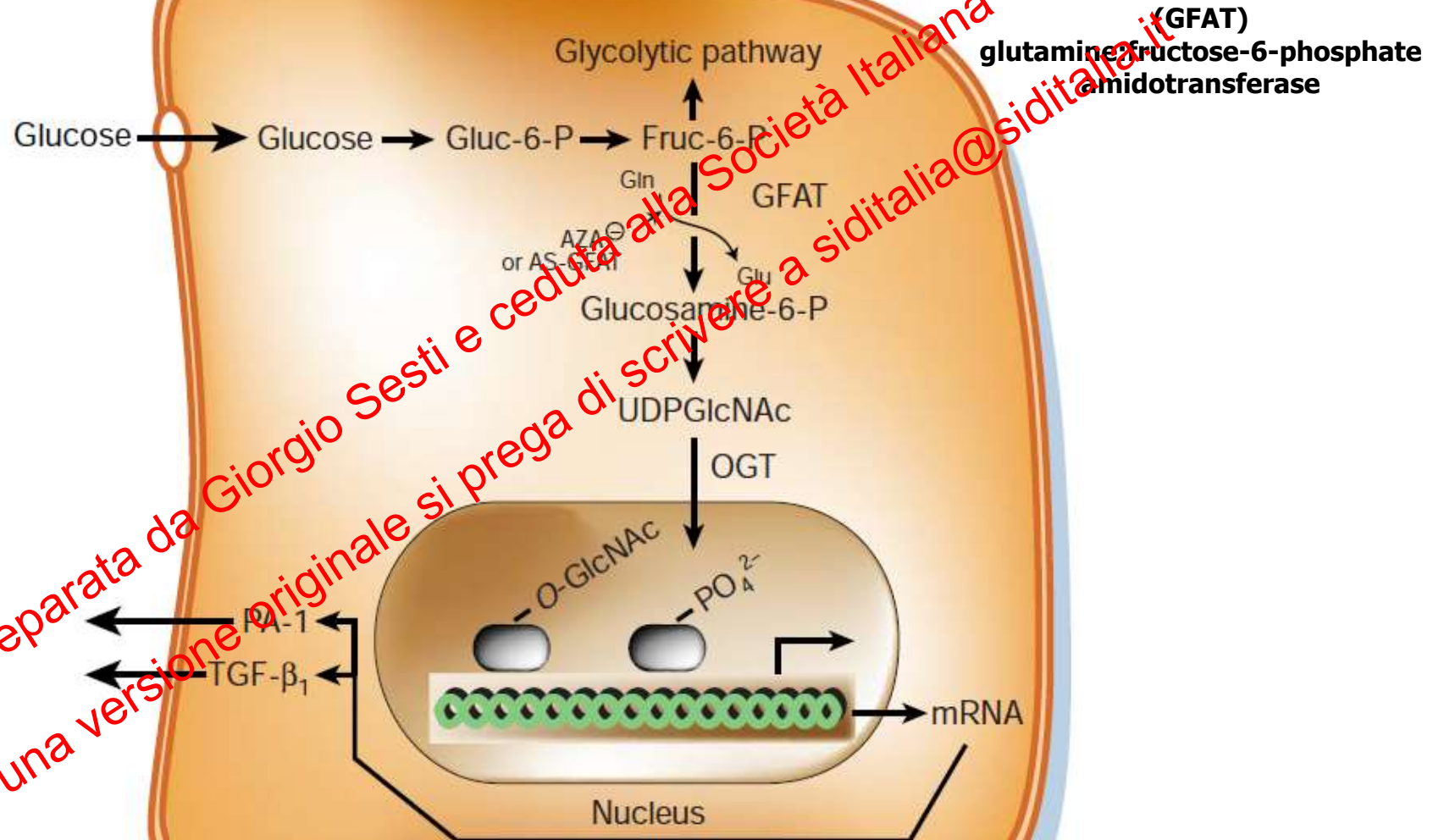


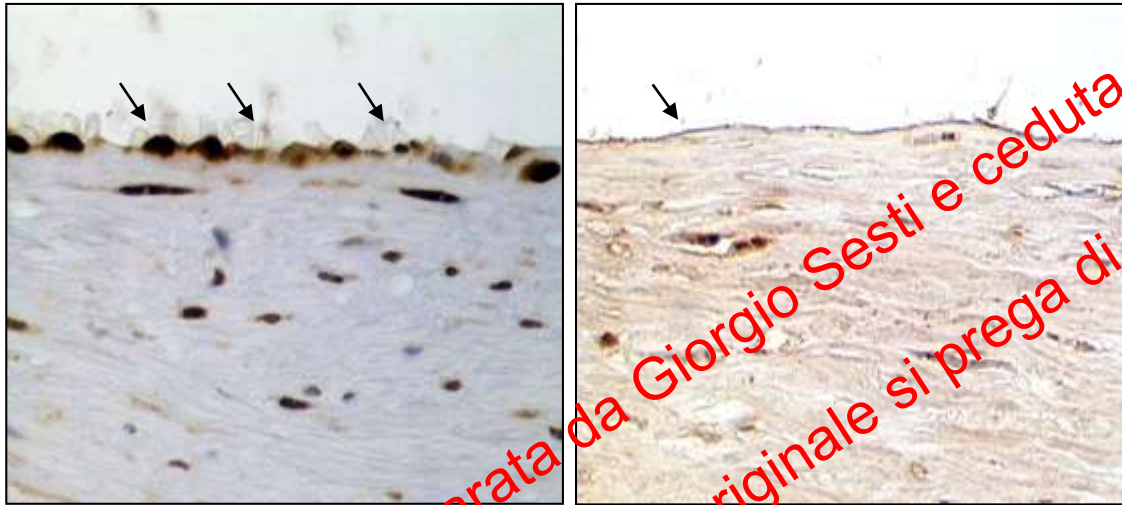
Figure 23 Consequences of hyperglycaemia-induced activation of protein kinase C (PKC). Hyperglycaemia increases diacylglycerol (DAG) content, which activates PKC, primarily the β- and δ- isoforms. Activation of PKC has a number of pathogenic consequences by affecting expression of endothelial nitric oxide synthetase (eNOS),

endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-β (TGF-β) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and by activating NF-κB and NAD(P)H oxidases.

Increased glucose metabolism through the hexosamine pathway enhances intracellular O-linked glycosylation

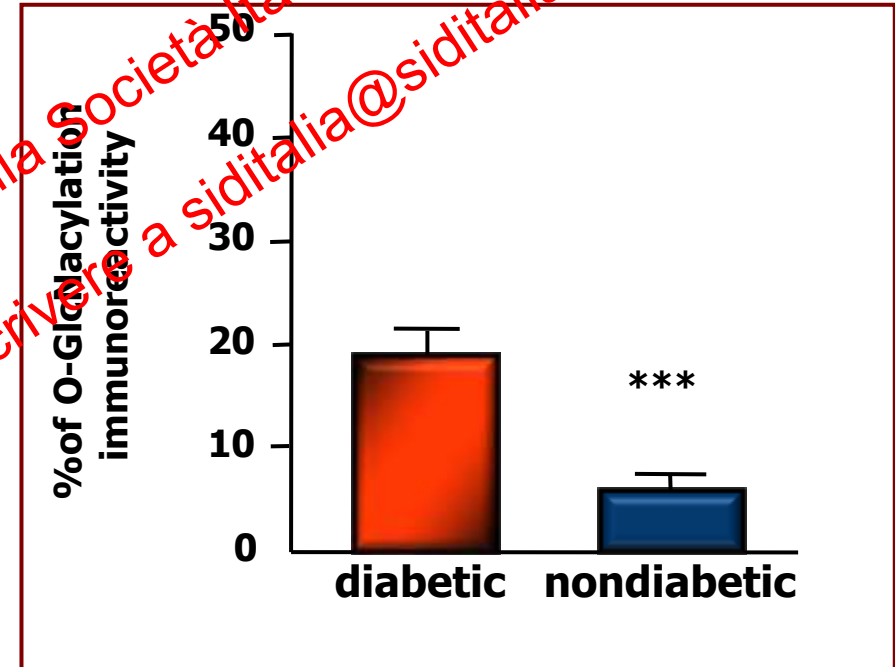


O-GlcNacylation is increased in carotid plaques from diabetic subjects

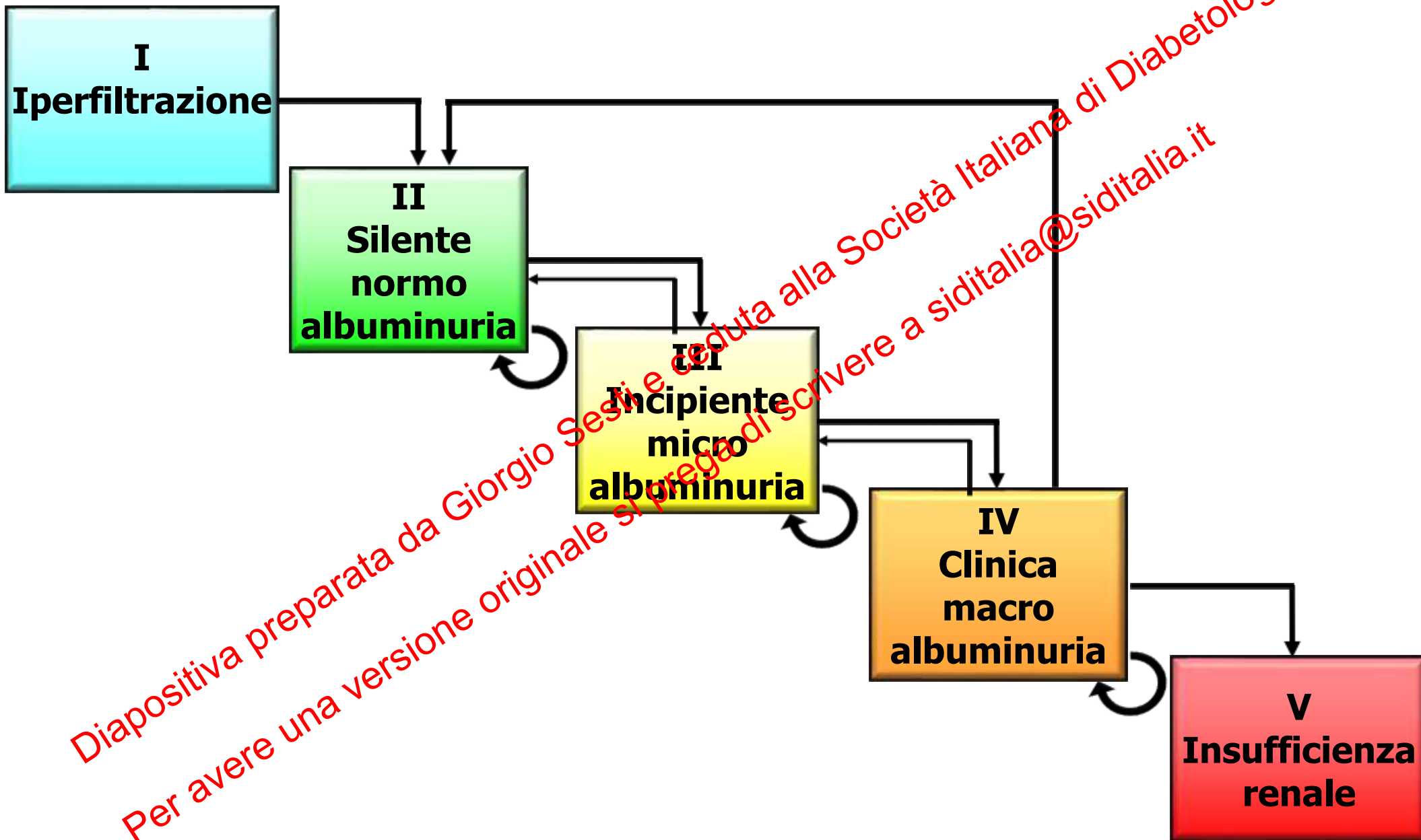


Diabetic

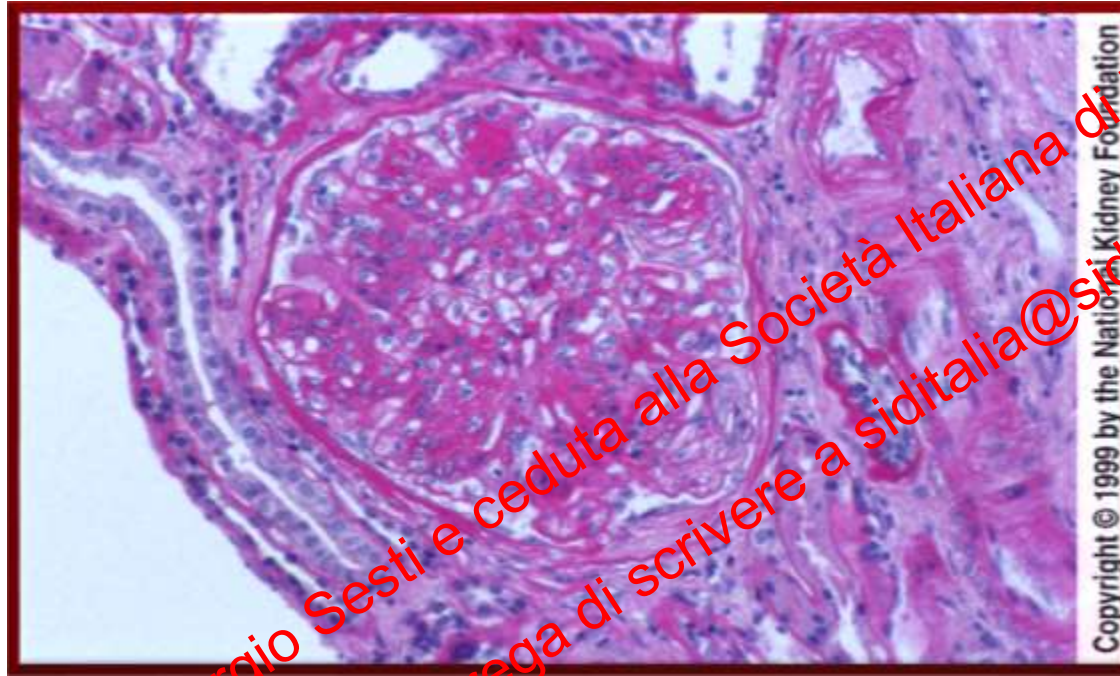
Nondiabetic



Storia naturale della nefropatia diabetica



Anatomia patologica

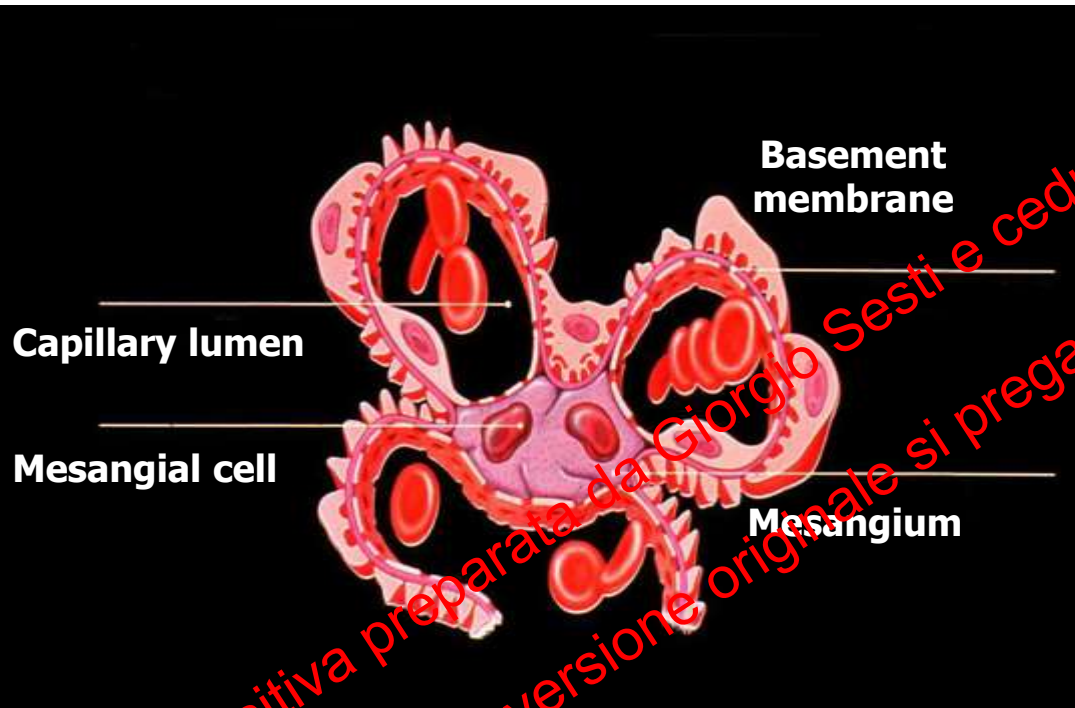


- **Ispessimento GBM**
- **Ialinosi arteriole afferente ed efferente**
- **Espansione mesangiale**
 - Diffusa
 - Nodulare

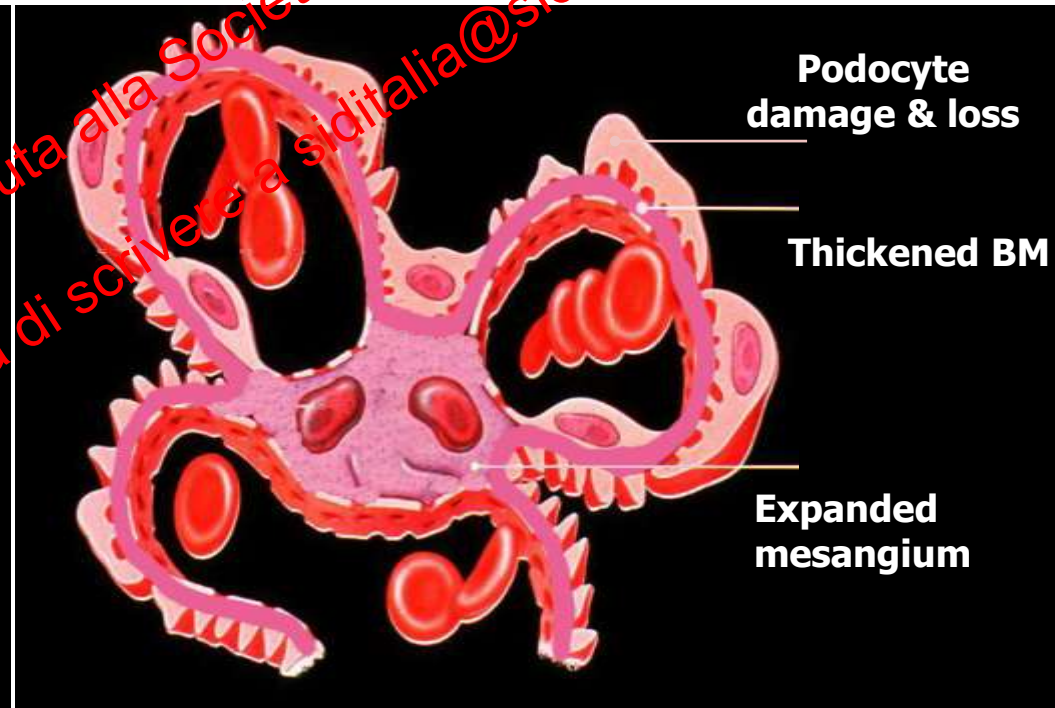
- **Fibrosi tubulo-interstiziale**
- **Ischemia vasi papillari → Necrosi papillare**

Pathology of DM nephropathy

Normal Glomerulus

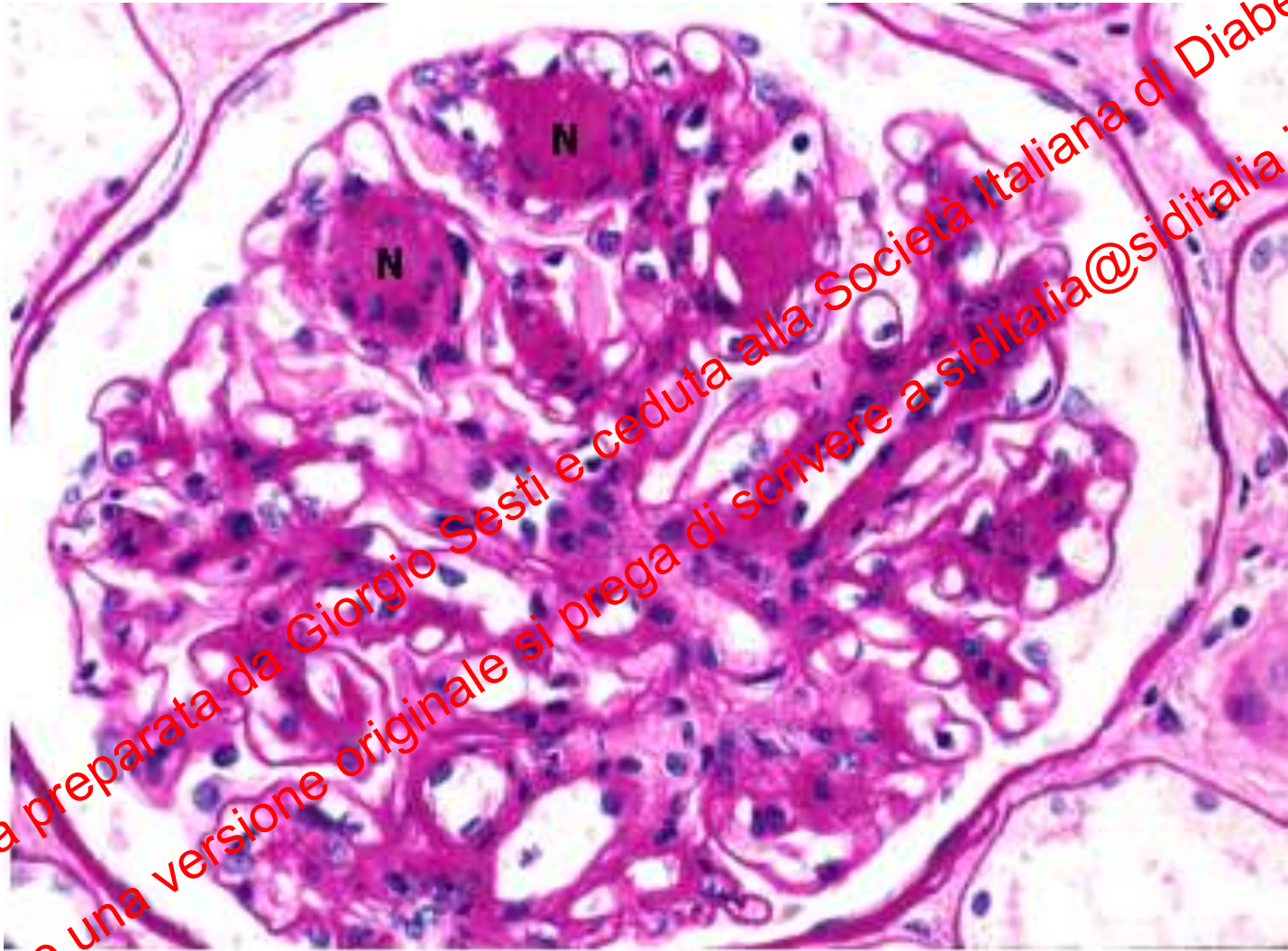


Early Diabetic Glomerulus



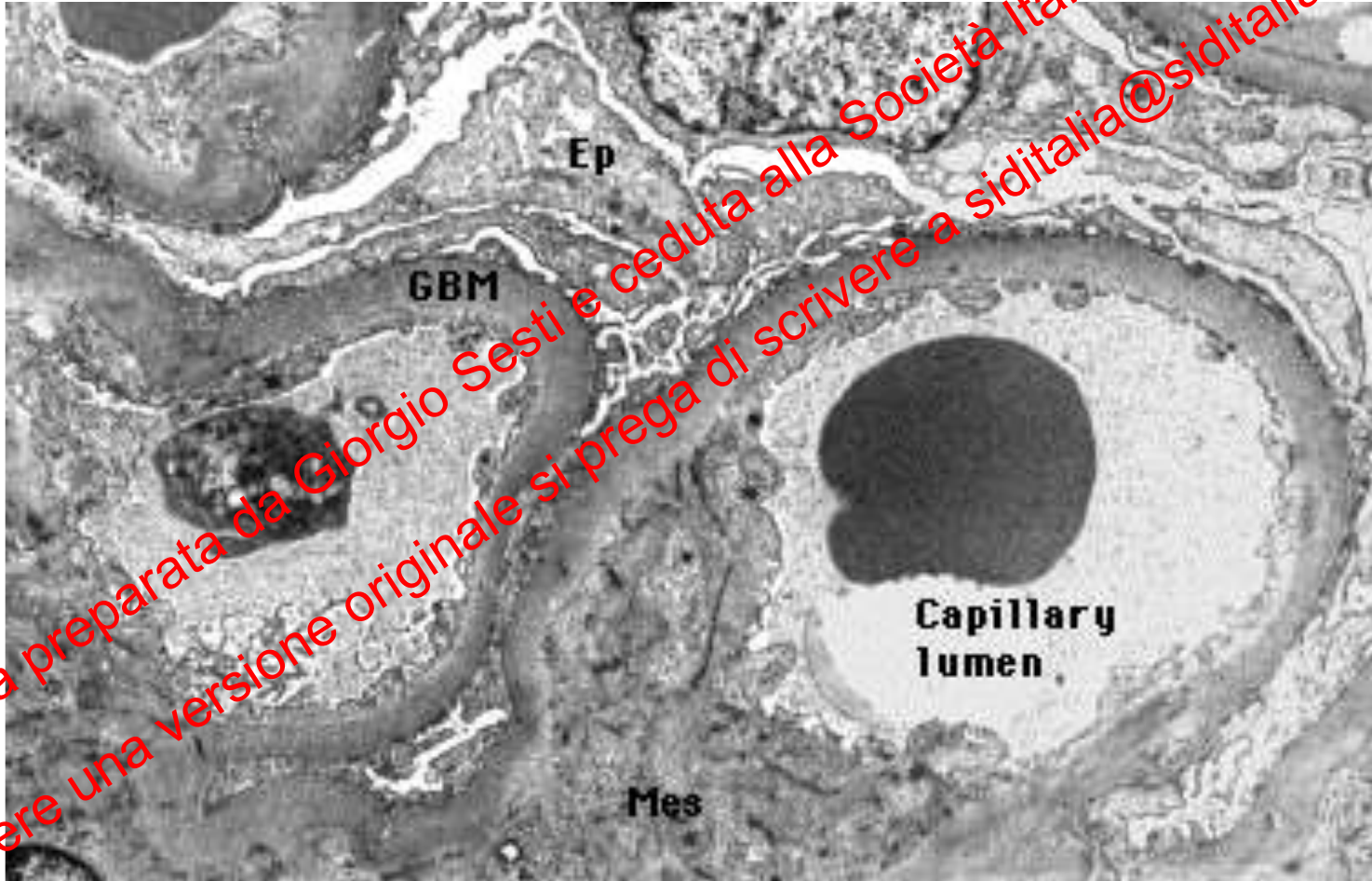
- Afferent and efferent hyaline arteriosclerosis
- Interstitial fibrosis and tubular atrophy

Diffuse and nodular glomerulosclerosis in diabetic nephropathy



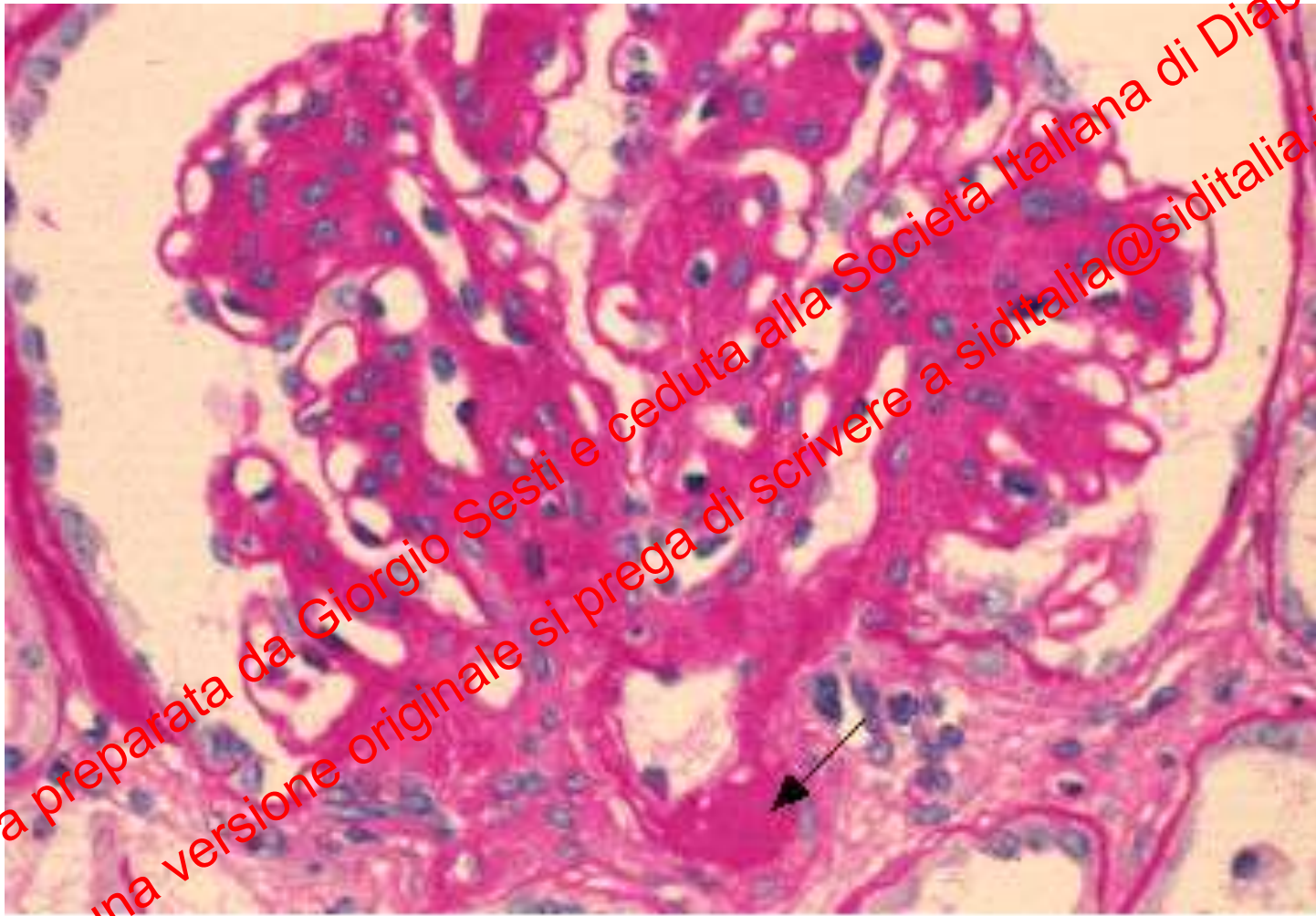
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabetic nephropathy: glomerular basement membrane thickening



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

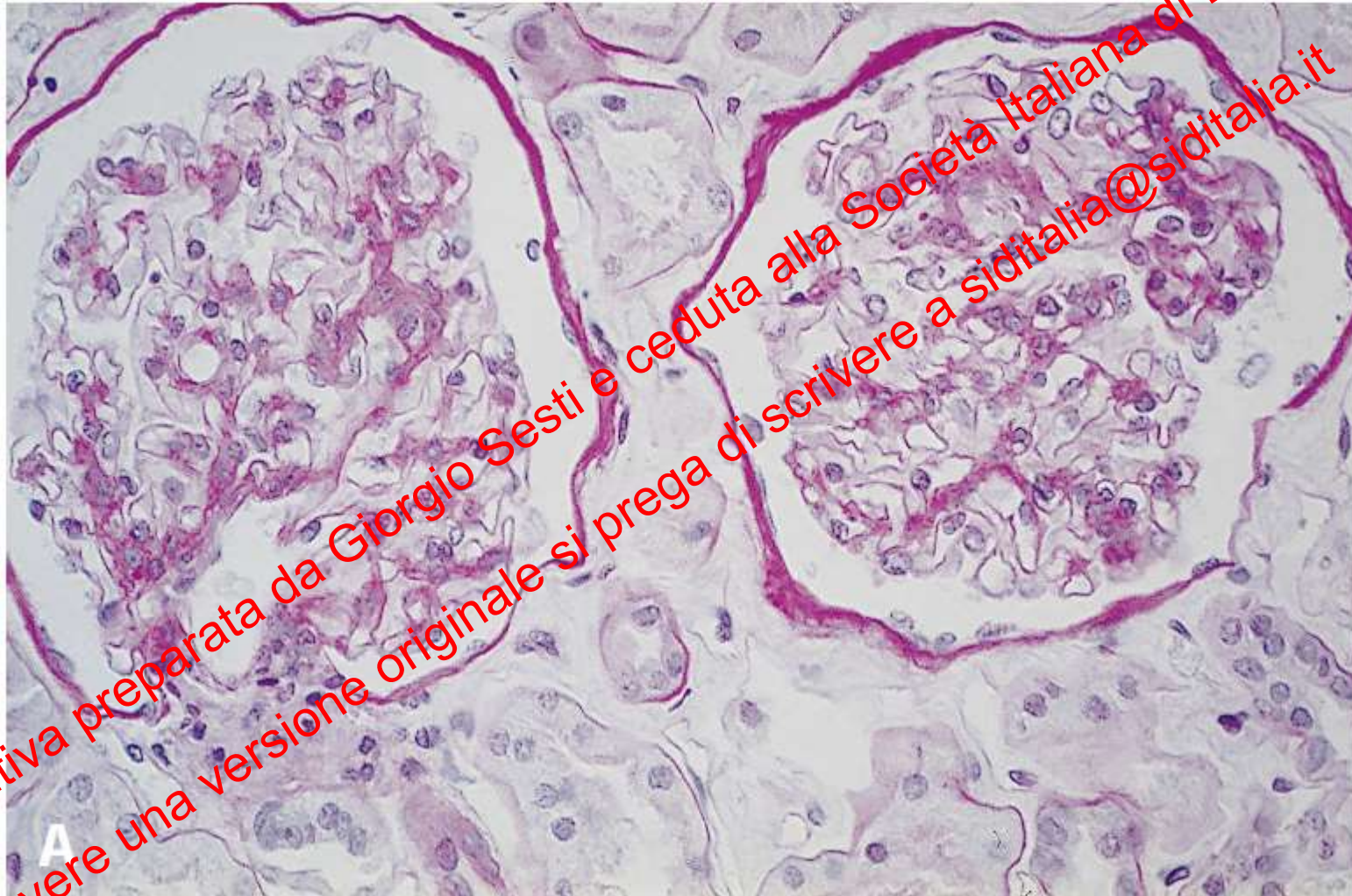
Advanced Diabetic Glomerulosclerosis



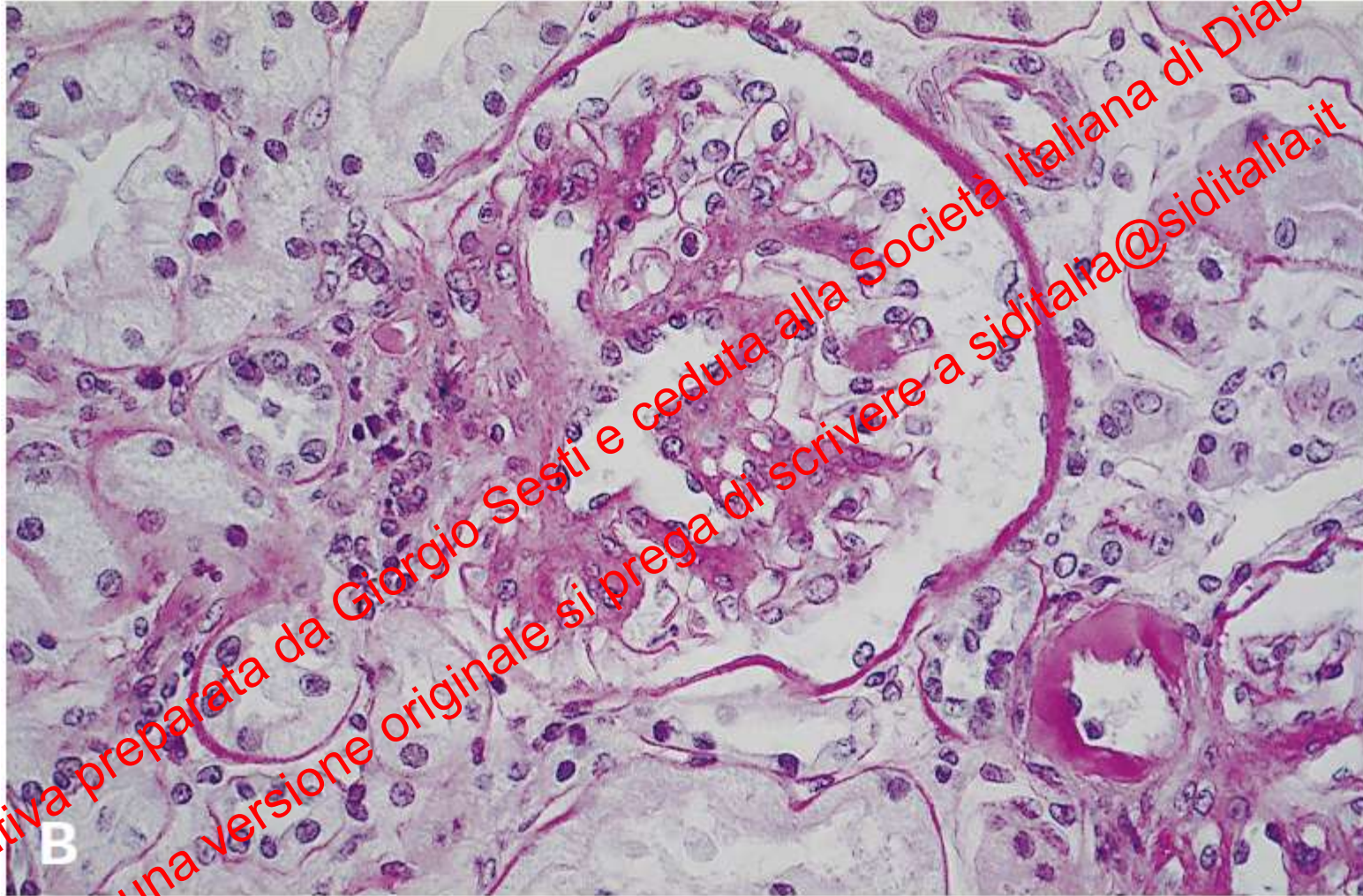
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Category C I: Normal or near normal renal structure.

Very mild mesangial expansion, tubulo-interstitial changes or arteriolar hyalinosis in any combination



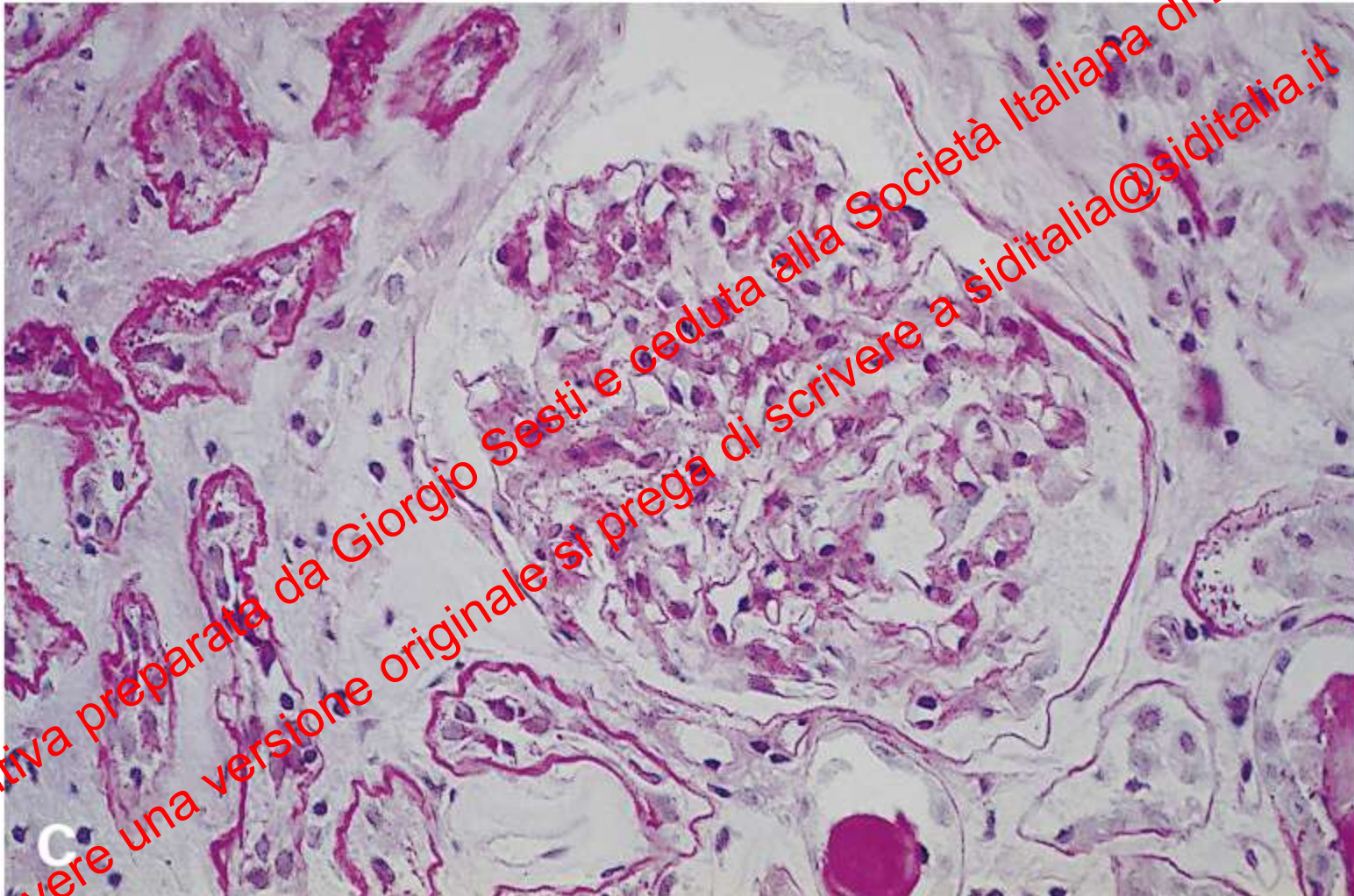
Category C II): Typical diabetic nephropathy



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Category C III): Atypical patterns of renal injury.

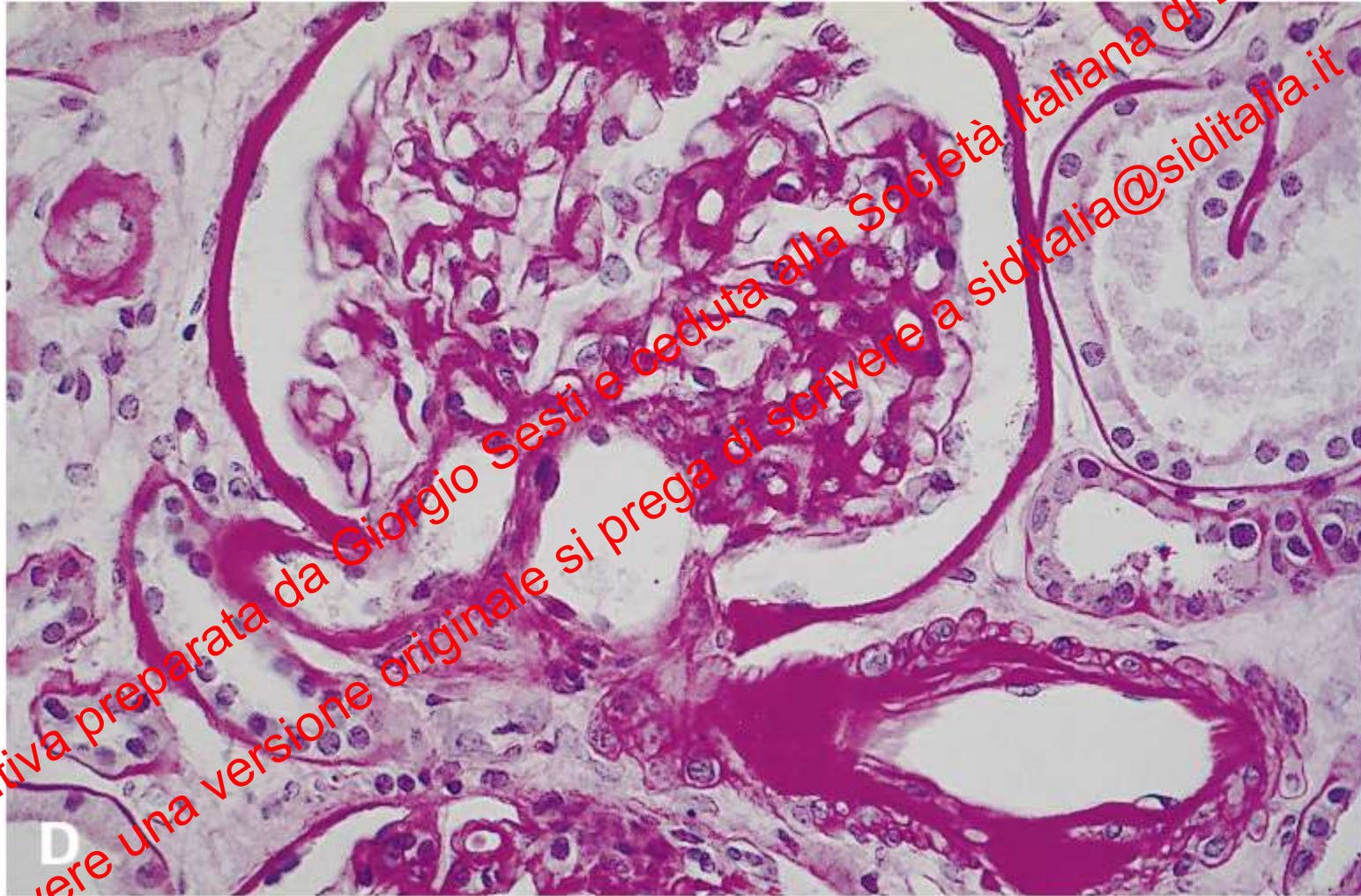
Tubular atrophy, tubular basement membrane thickening and reduplication and interstitial fibrosis (tubulo-interstitial lesions)



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Category C III): Atypical patterns of renal injury.

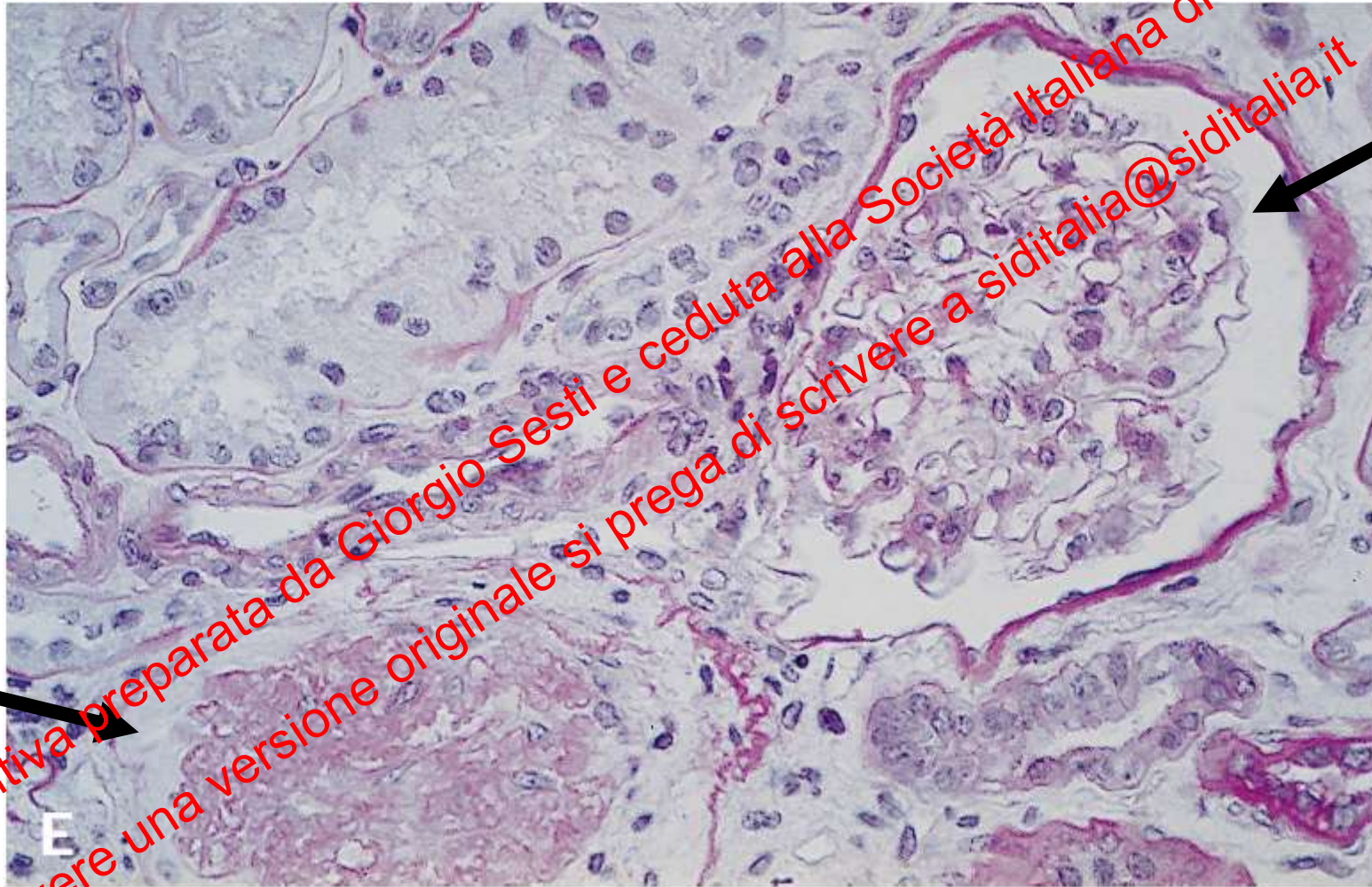
Advanced arteriolar hyalinosis affecting both afferent and efferent glomerular arterioles commonly associated with atherosclerosis of larger vessels



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Category C III): Atypical patterns of renal injury.

Global glomerular sclerosis (>25%) in the presence of absent or mild mesangial expansion



**Global
glomerular
sclerosis**

**Glomerular
structure near
normal**

Stadi evolutivi della nefropatia diabetica

Stadio	Clinica	Alterazioni renali
I - Iperfiltrazione (diagnosi)	↑ UAE revers. ↑ GFR = P.A.	ipertrofia glomerulare ↑ pressione intraglomerulare
II - Nefropatia silente	= UAE normo = o ↑ GFR = P.A.	↑ spessore GBM ↑ volume mesangiale
III - Nefropatia incipiente (a 5-10 aa da diagnosi)	↑ UAE micro = GFR = o ↑ P.A.	↑↑ spessore GBM ↑↑ volume mesangiale
IV - Nefropatia conclamata (a 10-20 aa da diagnosi a progressione variabile)	↑↑ UAE macro = o ↓ GFR ↑ P.A.	↑↑↑ spessore GBM ↑↑↑ volume mesangiale obliterazione parte glomeruli con ipertrofia glomeruli residui
V - Insufficienza renale (a 25-30 aa da diagnosi)	↑ UAE ↓↓ GFR ↑↑ P.A.	obliterazione glomerulare generalizzata

Caratteristiche della nefropatia diabetica

Diabete di tipo 2

- **Insorgenza subdola. Può manifestarsi in qualsiasi stadio**
- **La presenza di microalbuminuria predice l'insorgenza di insufficienza renale avanzata nel 20% dei pz.**
- **L'ipertensione arteriosa può precedere l'insorgenza di nefropatia (80% dei pz. con microalbuminuria).**
- **40-50% con nefropatia incipiente presentano retinopatia.**
- **Elevata prevalenza di altre patologie renali (infezioni).**

Diabete di tipo 1

- **Insorgenza progressiva con passaggio da uno stadio all'altro.**
- **La presenza di microalbuminuria predice l'insorgenza di insufficienza renale avanzata nell'80% dei pz.**
- **Iipertensione arteriosa si presenta dopo lo stadio III.**
- **>85% con nefropatia incipiente presentano retinopatia.**
- **Bassa prevalenza di altre patologie renali (infezioni).**

Diapositiva preparata da Giorgio Besti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosi di Nefropatia Diabetica

- **E' fortemente sospetto di essere microalbuminurico un paziente che presenti su un campione di urine random un rapporto urinario di albumina/creatinina $>30 \mu\text{g}/\text{mg}$ o una concentrazione di albumina $>20\text{mg}/\text{l}$ nelle prime urine del mattino.**
- **In tutti i pazienti che presentano anomalie di tali parametri, è necessario procedere alla raccolta urinaria temporizzata notturna delle urine o delle 24 ore in almeno tre diverse occasioni nell'arco di tre-sei mesi per il calcolo della velocità di escrezione dell'albumina (*Albumin excretion rate* - AER).**
- **Escludere la presenza di infezioni urinarie.**
- **Controllo del fundus oculi per la presenza di retinopatia.**

Diagnosi di Nefropatia Diabetica

- **Misurazione della clearance renale della creatinina come indice attendibile del volume di filtrazione glomerulare (eGFR).**
- **Valutazione del filtrato glomerulare (GFR) mediante sostanze che filtrano liberamente a livello glomerulare e che non vengono riassorbite o escrete a livello tubulare.**
- **Misurazione degli elettroliti (Na,K,Ca,P), azotemia, uricemia, proteine totali.**
- **Esame urine completo e urinocoltura.**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosi differenziale con altre nefropatie

- **Assenza di retinopatia.**
- **Ematuria (micro e macro).**
- **Improvviso deterioramento della funzione renale (oliguria-anuria).**
- **Febbre, dolore in sede renale.**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Questo testo è disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID

B. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici, più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dosaggio dell'albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica.

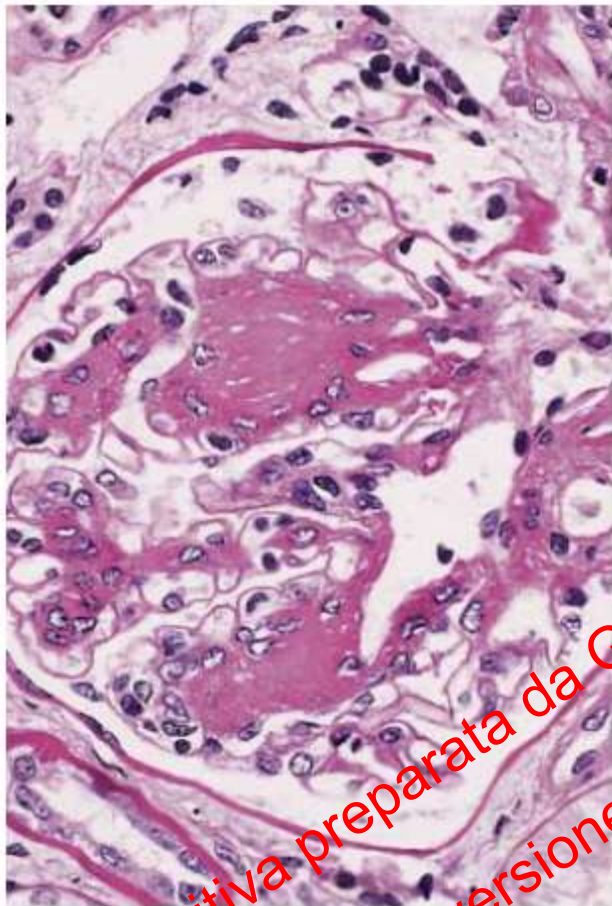
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Is diabetic nephropathy reversible?

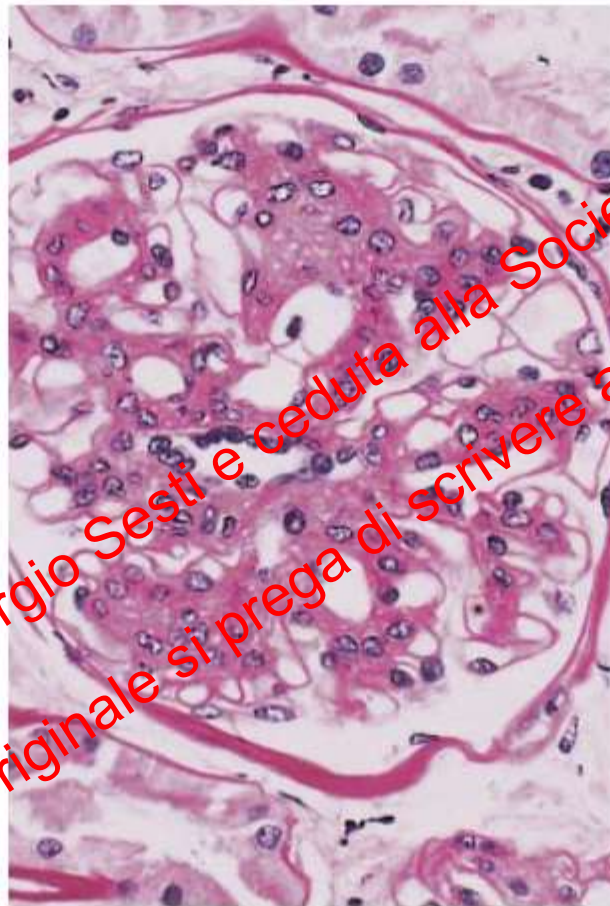
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Reversal of lesions in the native kidneys of type 1 diabetic patients with long-term (10 years) normoglycemia following successful pancreas transplantation

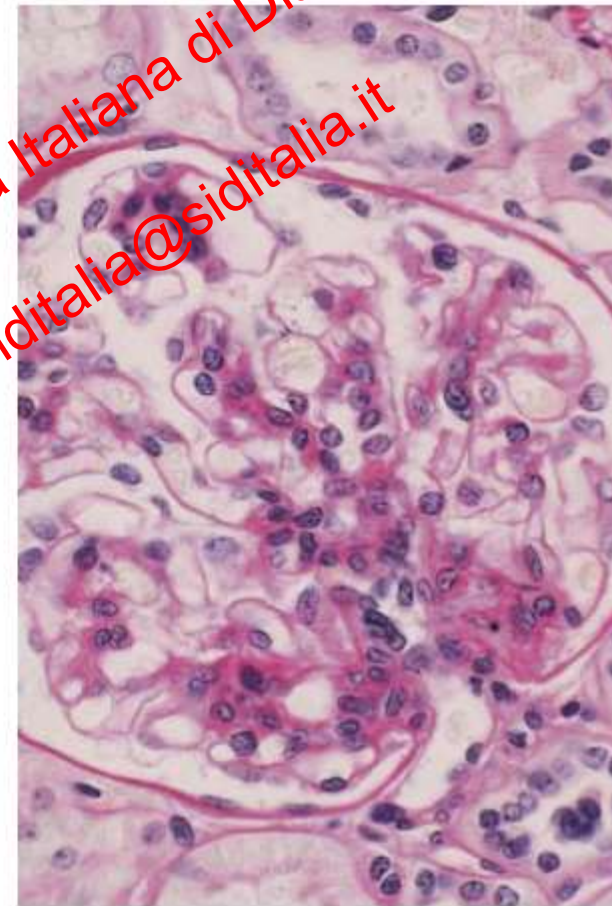
A 33-Year-Old woman with 17 Years' Duration at the Time of Transplantation



Before transplantation



5 years after transplantation

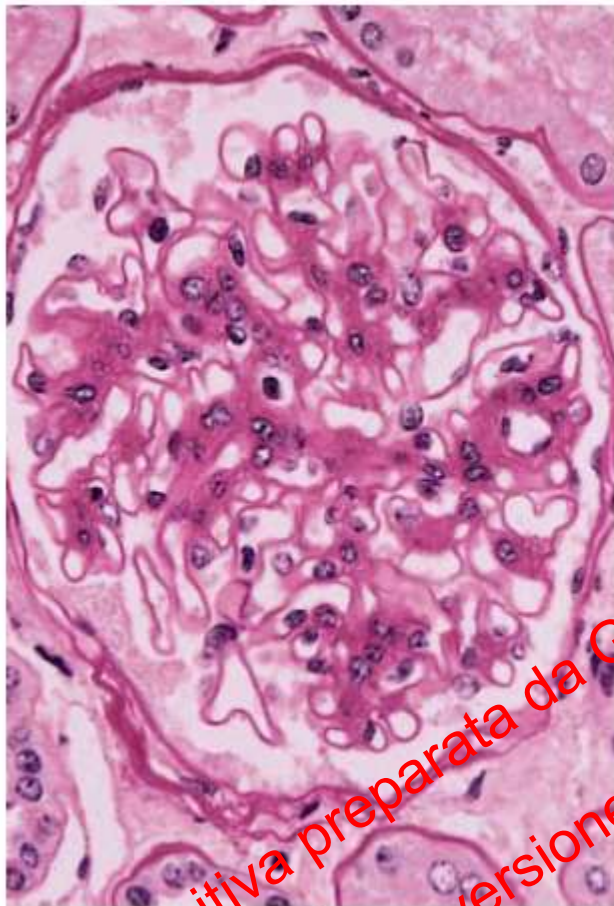


10 years after transplantation

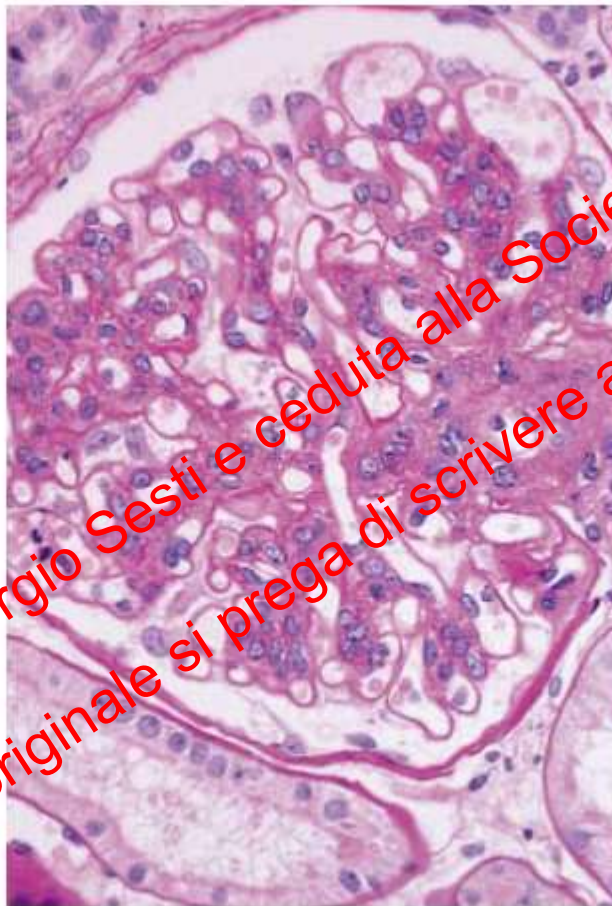
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Reversal of lesions in the native kidneys of type 1 diabetic patients with long-term (10 years) normoglycemia following successful pancreas transplantation

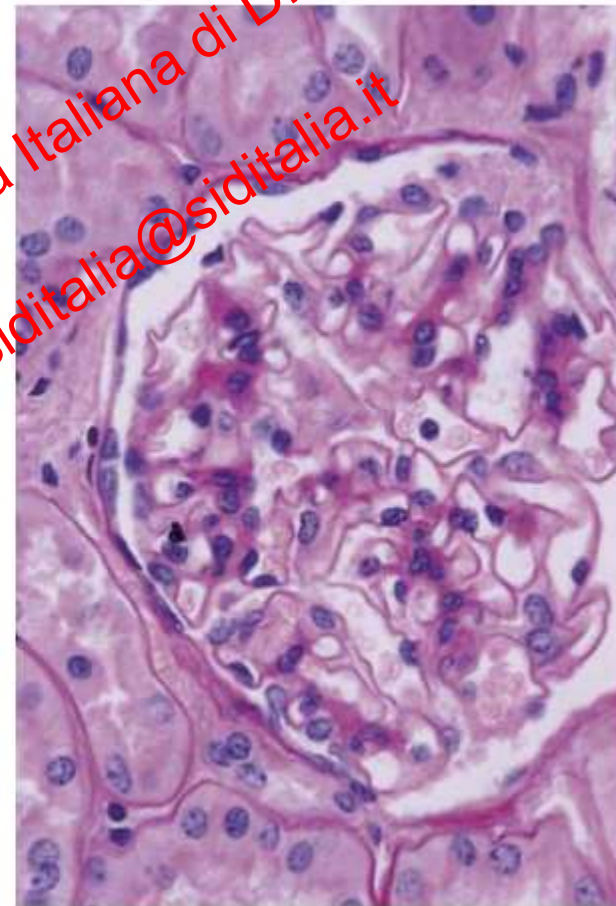
A 31-Year-Old woman with 27 Years' Duration at the Time of Transplantation



Before transplantation



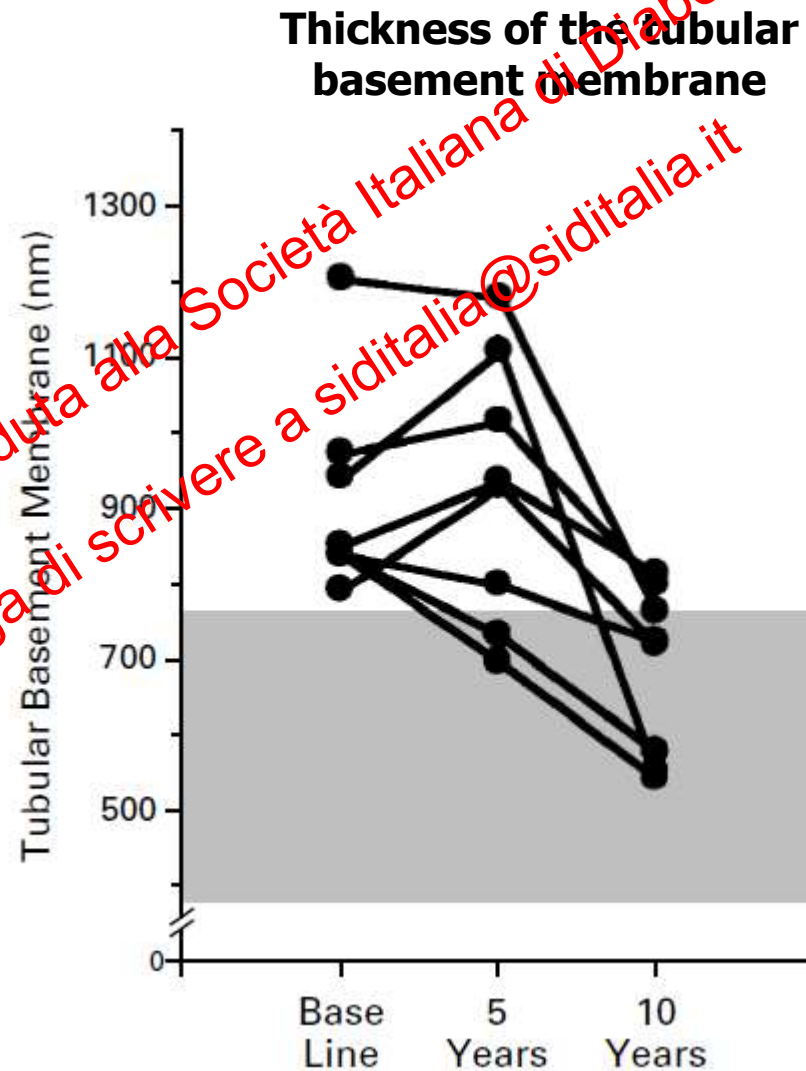
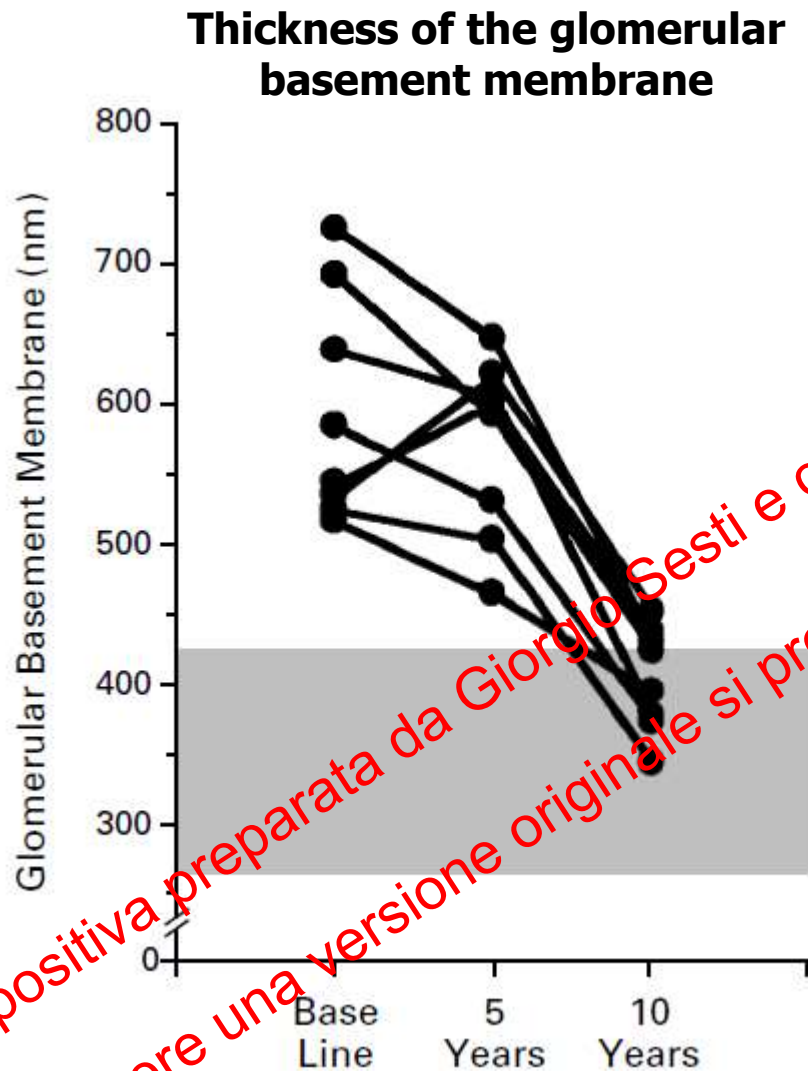
5 years after transplantation



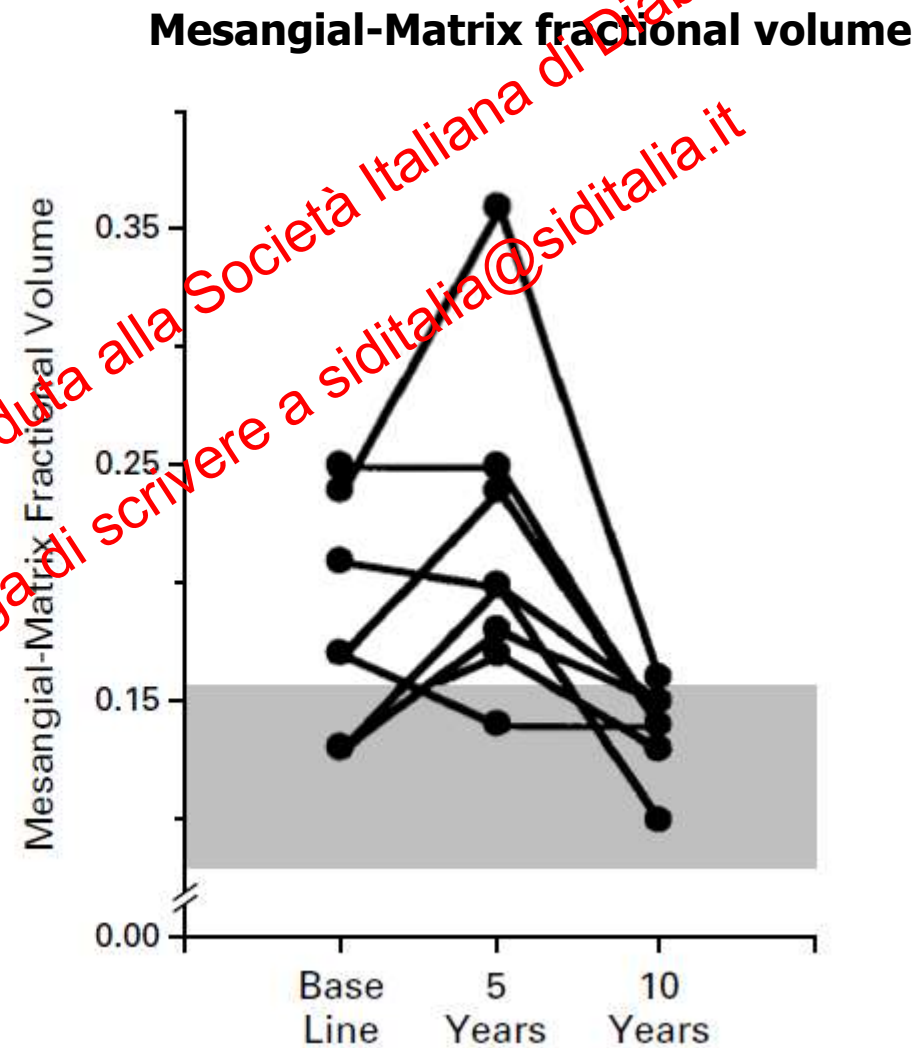
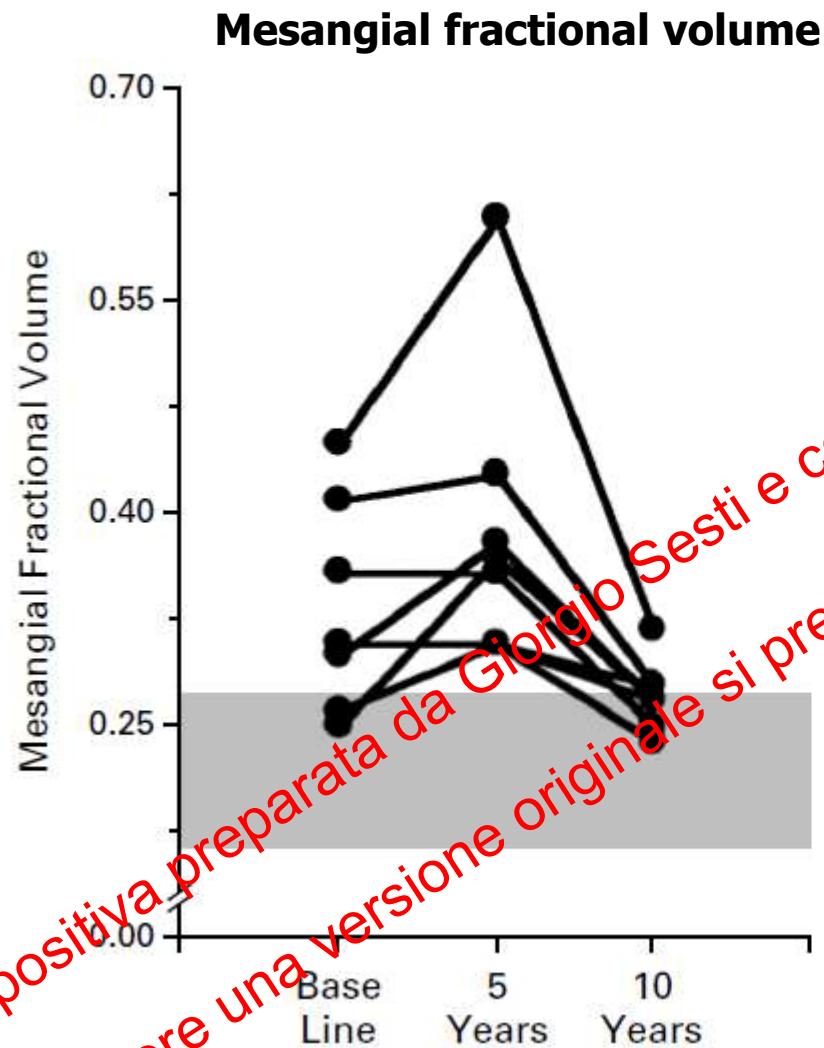
10 years after transplantation

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Reversal of lesions in the native kidneys of type 1 diabetic patients with long-term (10 years) normoglycemia following successful pancreas transplantation



Reversal of lesions in the native kidneys of type 1 diabetic patients with long-term (10 years) normoglycemia following successful pancreas transplantation



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi e fumo) per rallentare la progressione della nefropatia.

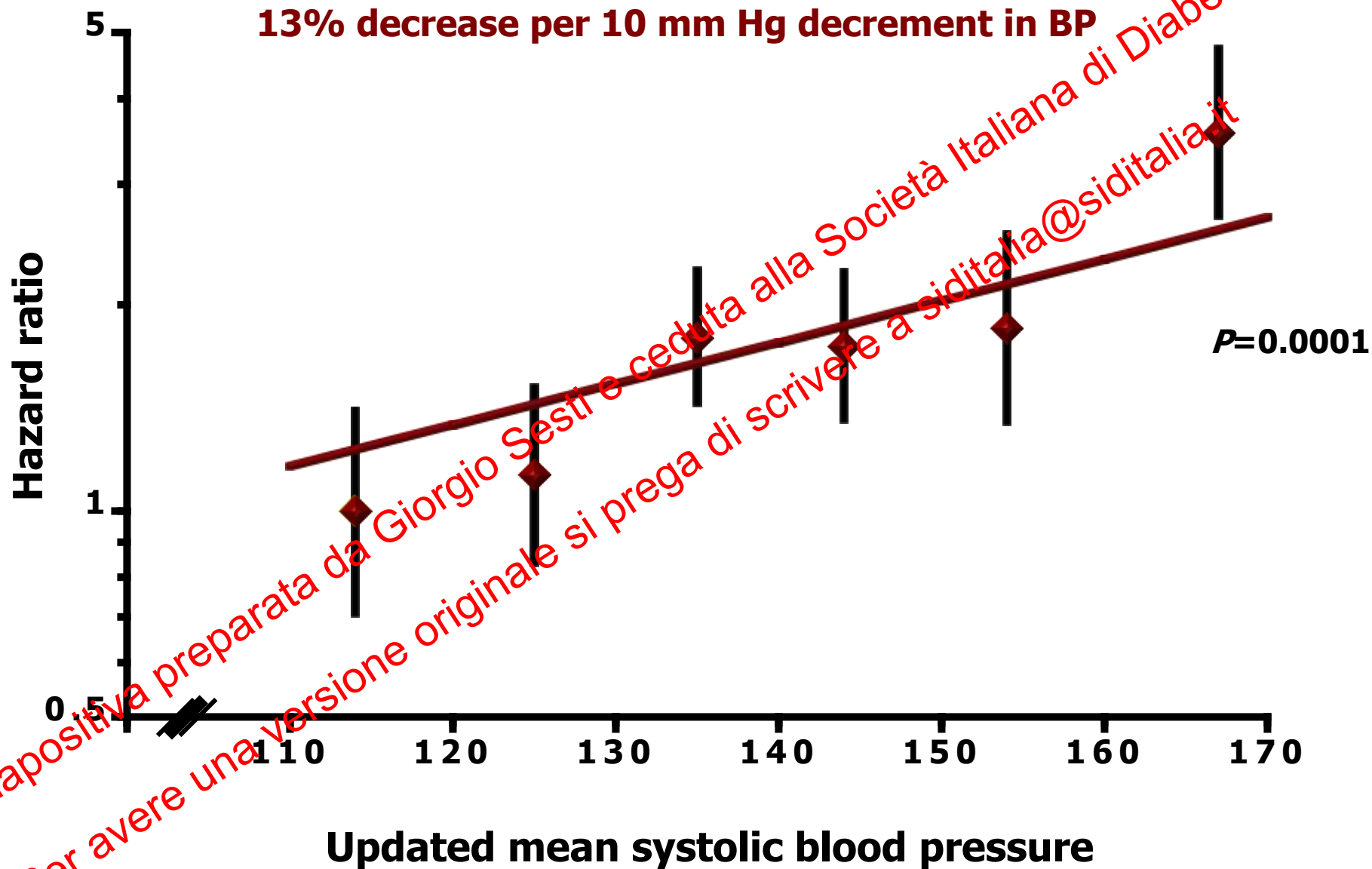
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 0,8 g/kg/die. Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti che mostrano una tendenza alla progressione del danno nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB.

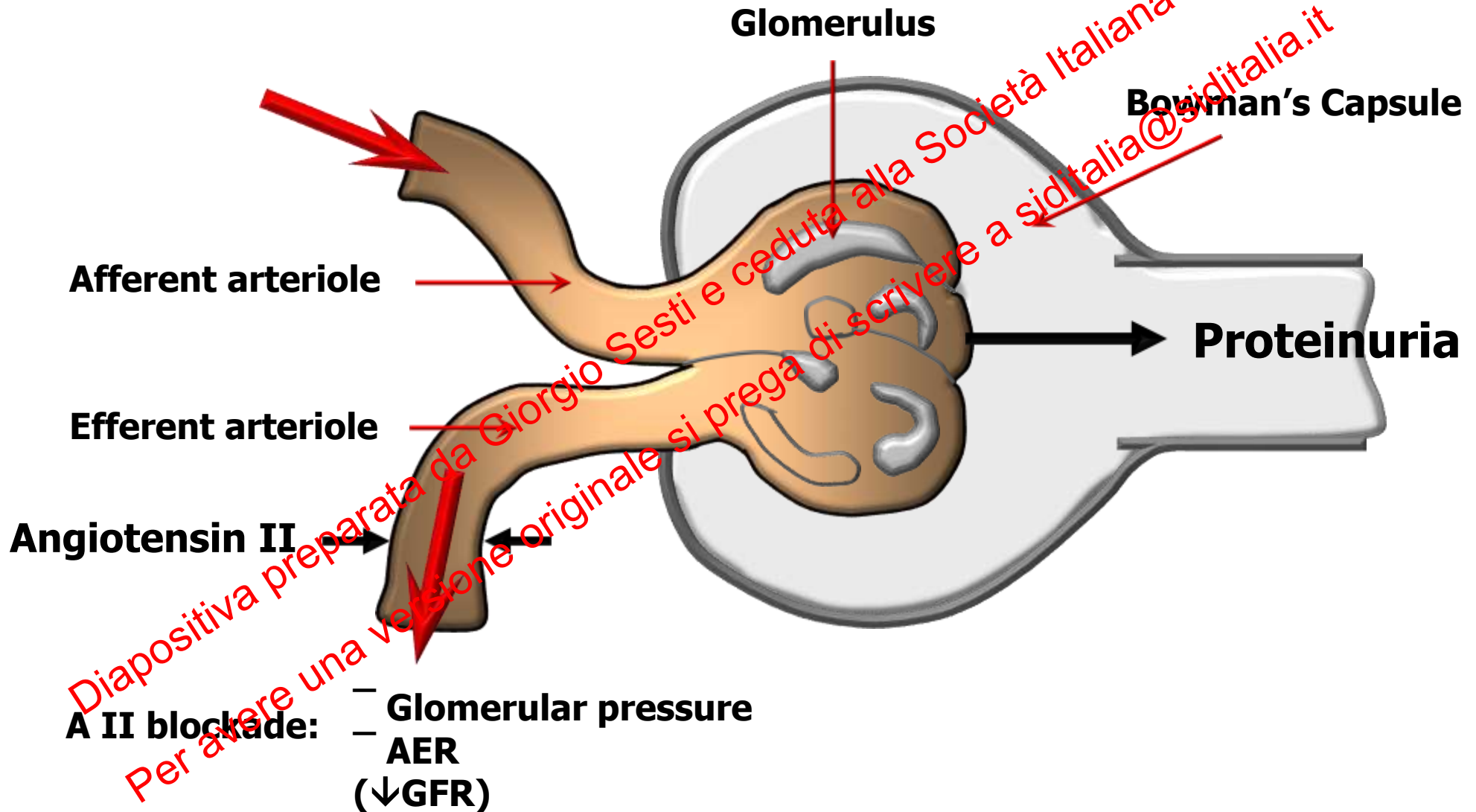
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

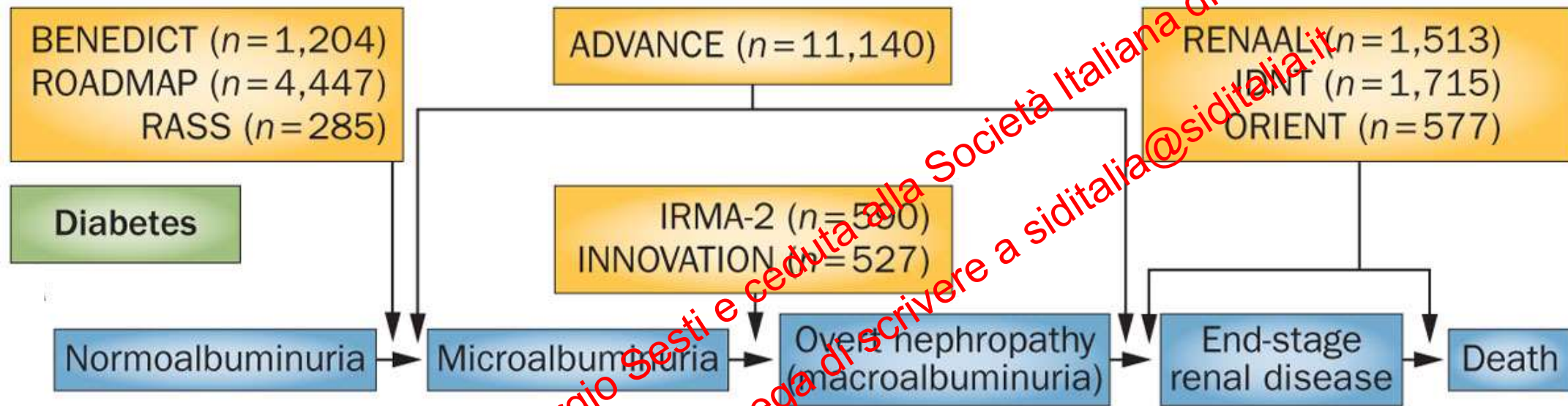
Microvascular Endpoints



Effect of Angiotensin Blockade



Randomized controlled trials that have investigated the effects of RAAS blockade at the various stages of progression of diabetic nephropathy



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Terapia

I pazienti con micro- o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori. Tali farmaci sono controindicati in gravidanza.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:

- Nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACE-inibitori rallentano la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia $>1,5$ mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
- Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Se si utilizzano un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e la potassiemia 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio, e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

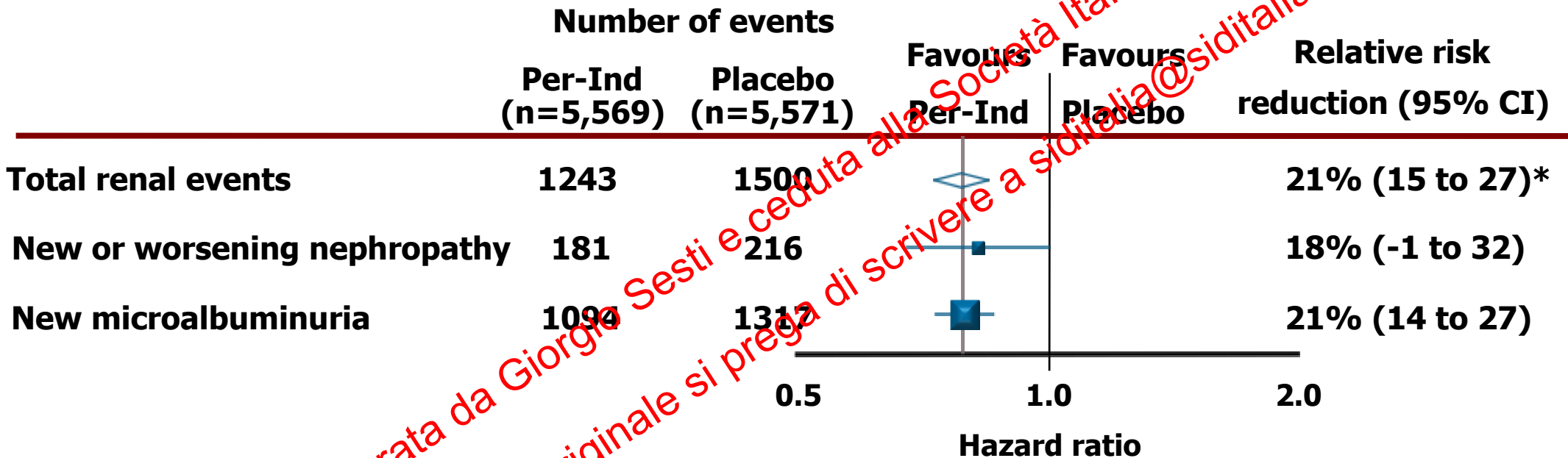
Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Bergamo

Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT)

	Trandolapril	Trandolapril + Verapamil	Verapamil	Placebo
N	301	300	303	300
Microalb- uminuria	6%	5.7%	11.9%	10%

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): Renal events



***P=<0.01**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Angiotensin II Receptor Blockers in Type 2 Diabetics With Nephropathy Progression of Renal Insufficiency

		Primary Endpoint: Composite of doubling of serum creatinine, end stage renal disease, or death	Average Duration
RENAAL (n=1,514)	Losartan 50-100 mg vs placebo*	↓ 16% (p=0.02)	3.4 yrs
IDNT (n=1,715)	Irbesartan 150-300mg vs placebo*	↓ 20% (p=0.02)	2.6 yrs
	Irbesartan 150-300 mg vs Amlodipine*	↓ 23% (p=0.006)	

*In combination with conventional antihypertensive therapy (excluding ACE inhibitors)

RENAAL=The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study

IDNT=The Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial

Angiotensin II Receptor Blockers in Type 2 Diabetics Progression of Microalbuminuria†

		Primary Outcome: Development of clinical proteinuria‡	Duration
IRMA II (n=590)	Irbesartan 150mg vs placebo*	↓ 39% (P=0.080)	2 yrs
	Irbesartan 300mg vs placebo*	↓ 70% (P<0.001)	

†Albumin excretion rate of 20 to 200 µg per minute in 2 of 3 consecutive, sterile, overnight urine samples

‡Urinary albumin excretion rate >200 µg per minute and at least 30% higher than baseline in at least 2 consecutive measurements

*In combination with conventional antihypertensive therapy (excluding ACE inhibitors)

IRMA II= The Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes in Hypertensive Patients Study

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

- Il doppio blocco del RAS può essere considerato soltanto per pazienti con proteinuria franca. Tuttavia, in questo caso, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio della funzione renale e della potassiemia.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)
- Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)
- Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ o se vi sono difficoltà nella gestione delle comorbidità (ipertensione, alterazioni bilancio idro-elettrolitico, metabolismo fosfo-calcio, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Diapositiva preparata da Giorgio Sestini ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Can long-term control of diabetes reduce the risk of renal disease?

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

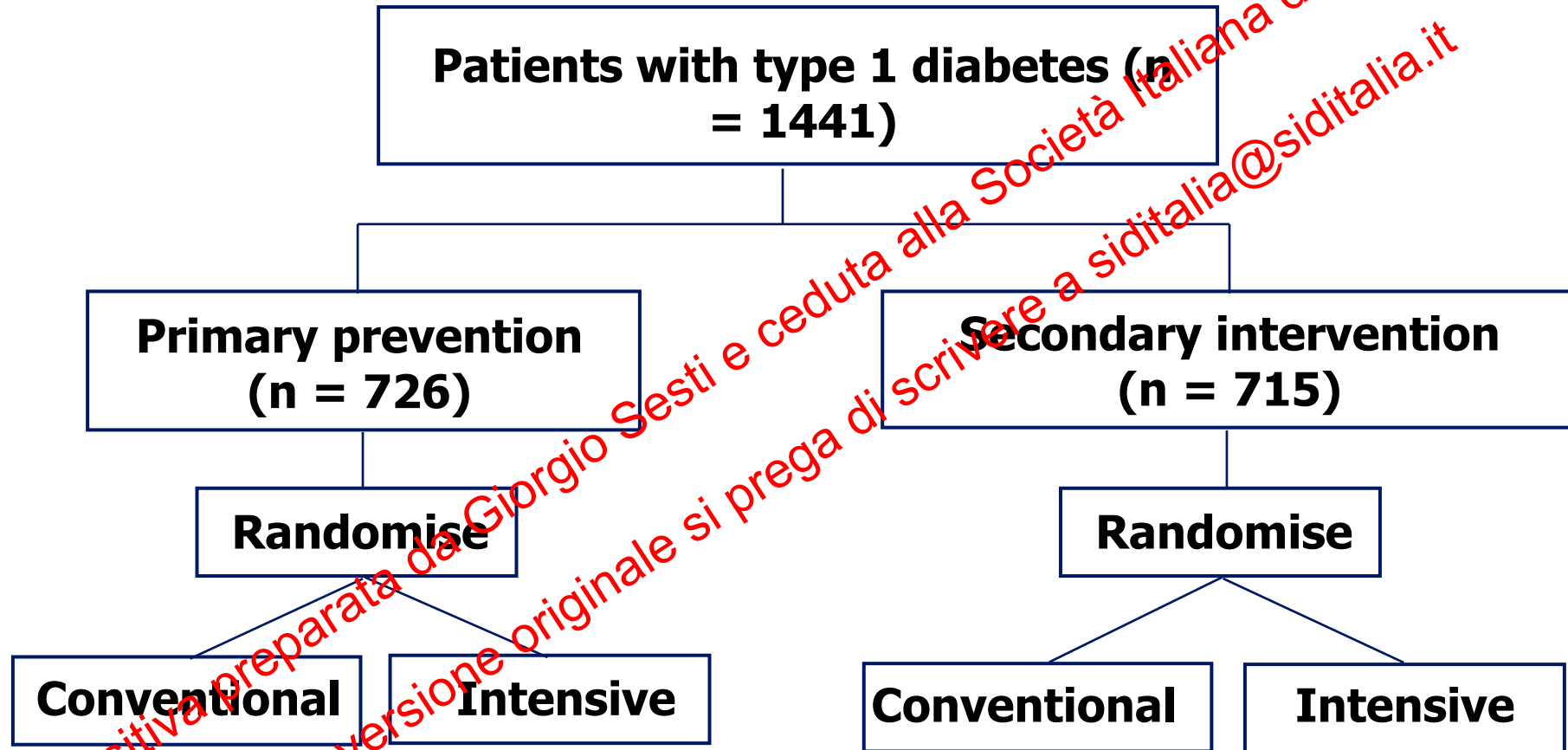
Number 14

THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DCCT: study design



DCCT: treatment conditions

Conventional group (n = 730):

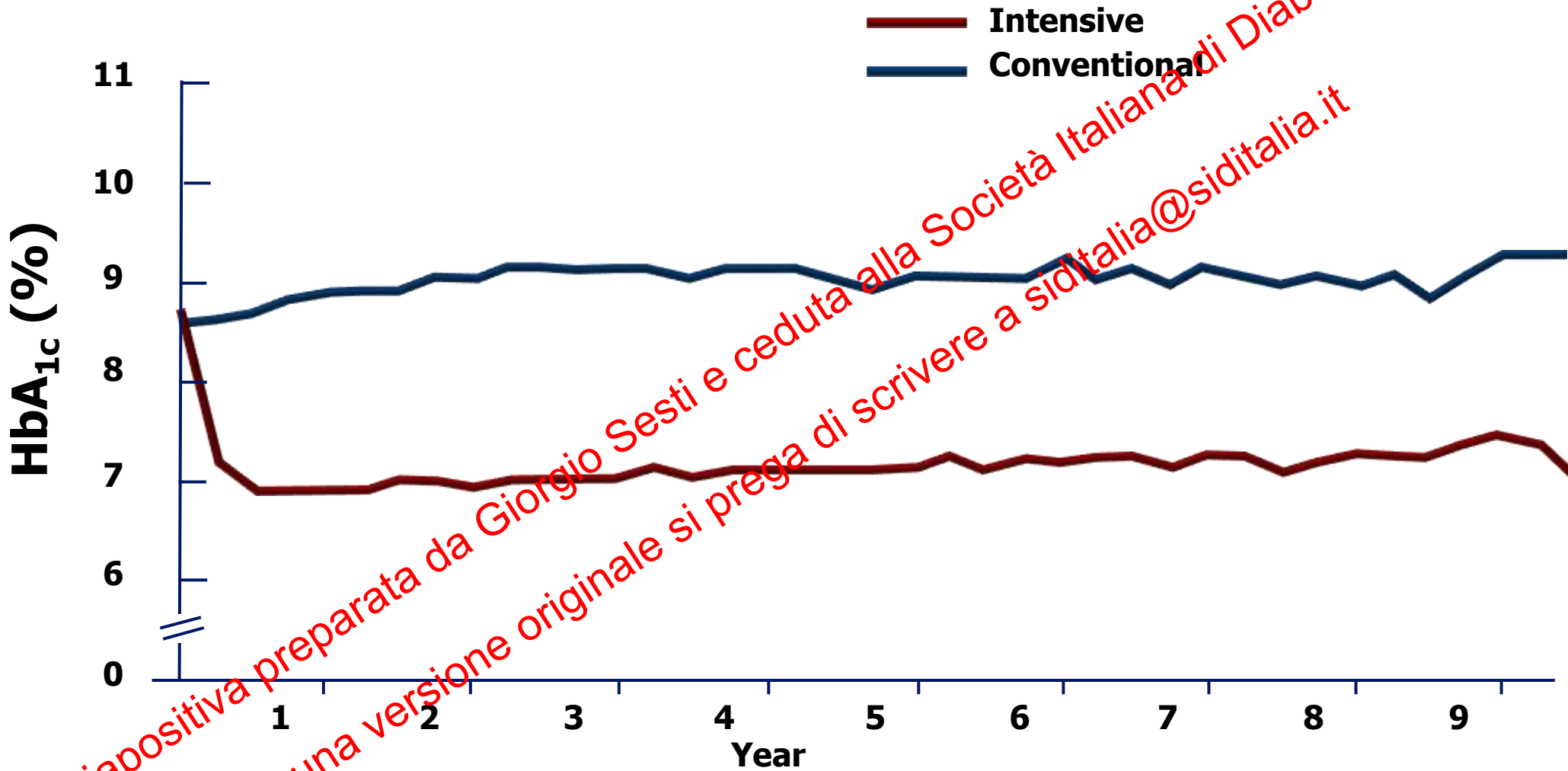
- Aim: to avoid symptoms of hyper / hypoglycaemia
- 1 or 2 insulin injections per day
- Daily self-monitoring
- Initial diet and exercise education
- Quarterly visits

Intensive group (n = 711):

- Aim: symptom-free + plasma glucose:
- 3.9-6.7 mmol/l before meals; - < 10 mmol/l after meals;
- > 4.0 mmol/l at 03.00 a.m.;
- $HbA_{1c} < 6.5\%$
- ≥ 3 insulin injections / day or insulin pump
- ≥ 4 daily blood glucose tests
- Hospitalisation for initiation
- Comprehensive education programme
- Frequent dietary instructions
- Monthly clinic visits

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

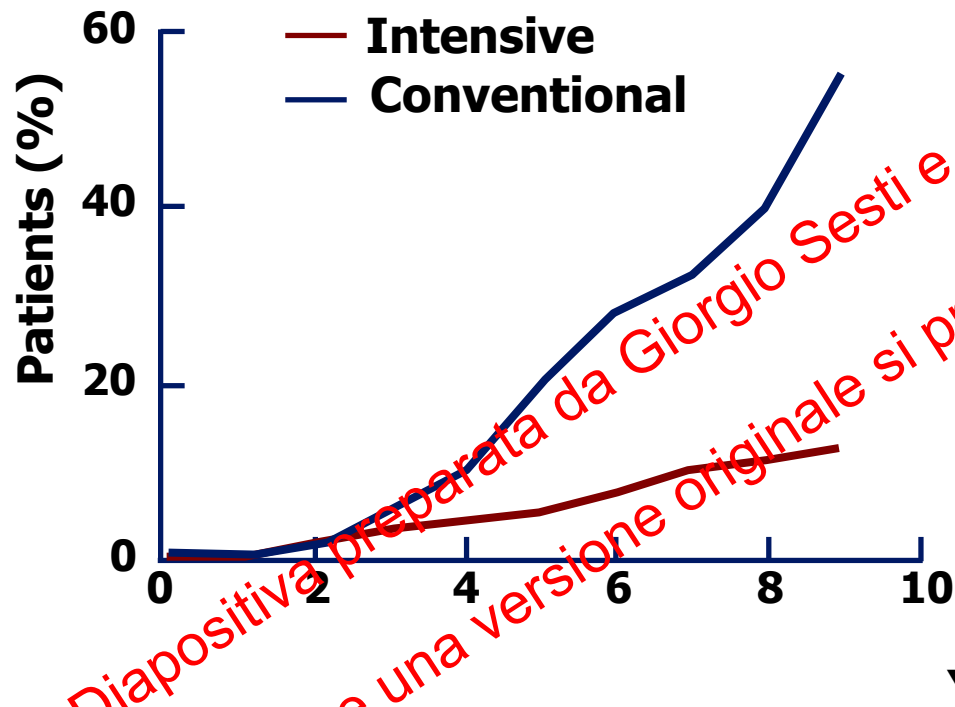
DCCT: intensive therapy significantly reduced and maintained HbA_{1c}



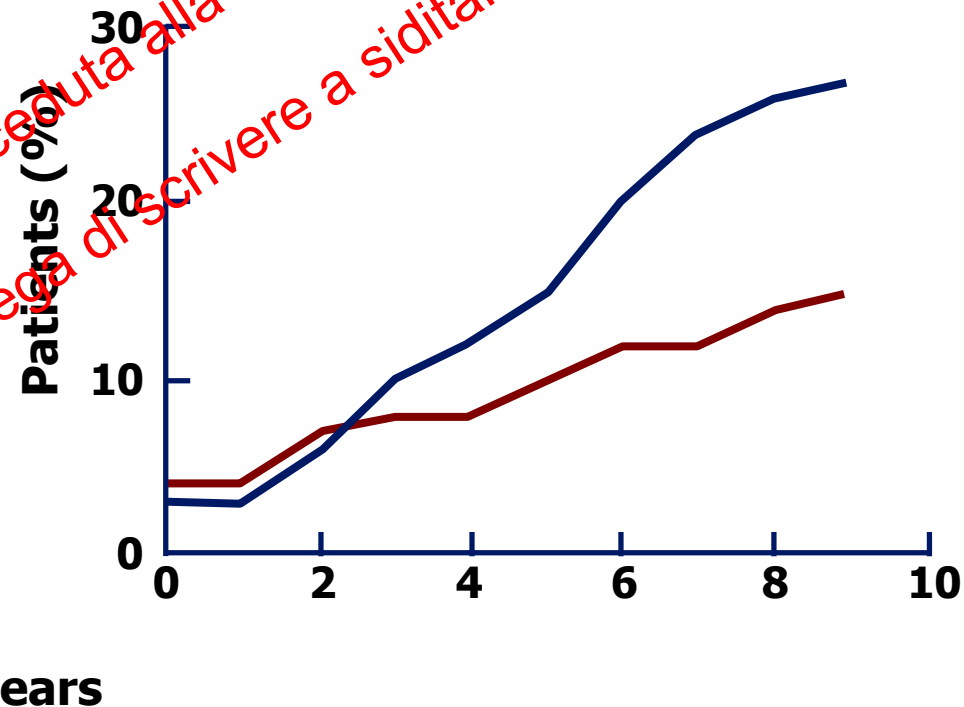
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DCCT: intensive therapy reduces microvascular complications

Retinopathy: 76% reduction



Microalbuminuria*: 34% reduction



*urinary albumin excretion ≥ 40 mg per 24 hours

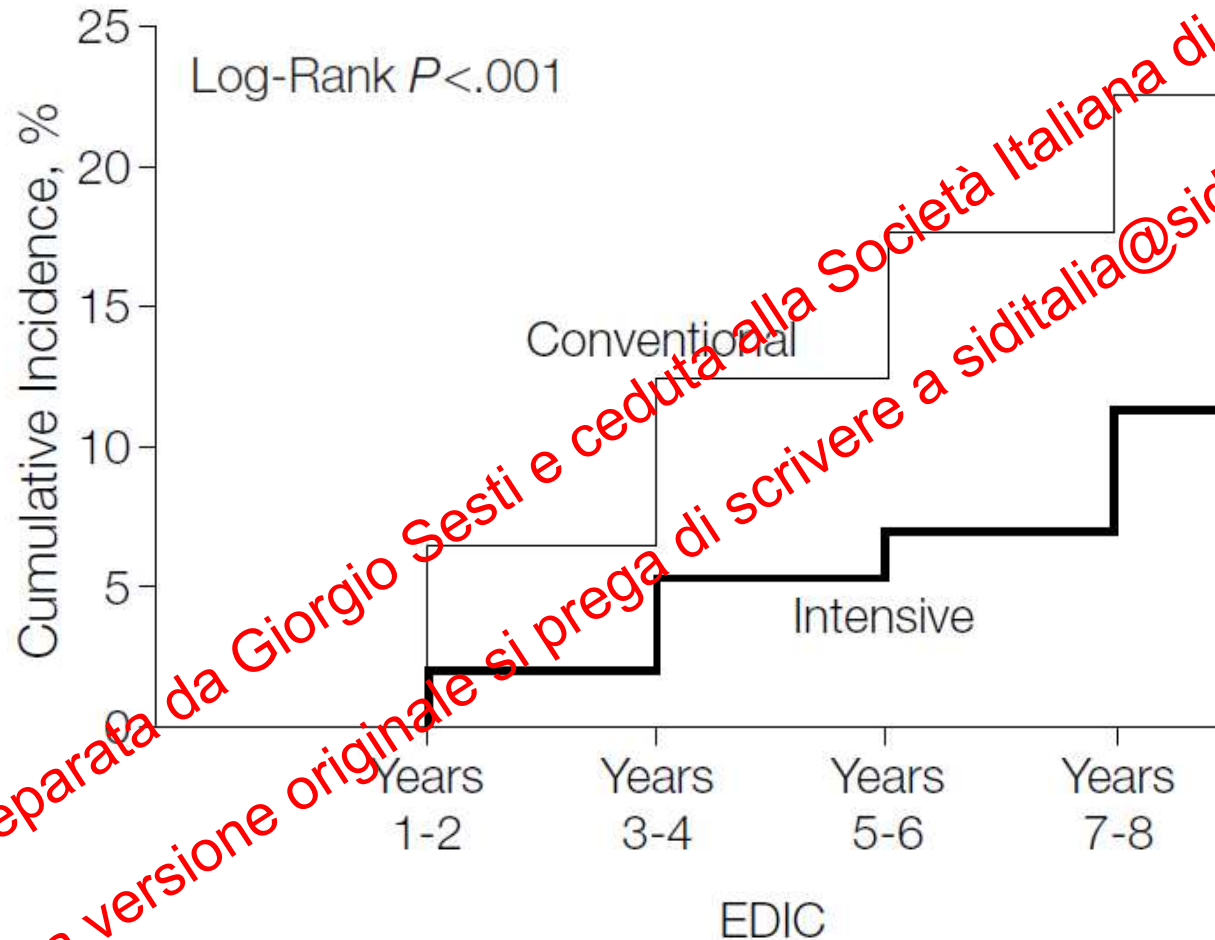
Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy

The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study

The Writing Team for the Diabetes
Control and Complications
Trial/Epidemiology of Diabetes
Interventions and Complications
Research Group

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cumulative incidence of microalbuminuria, according to treatment group: DCCT/EDIC study



No. at Risk

Conventional

586

545

509

480

Intensive

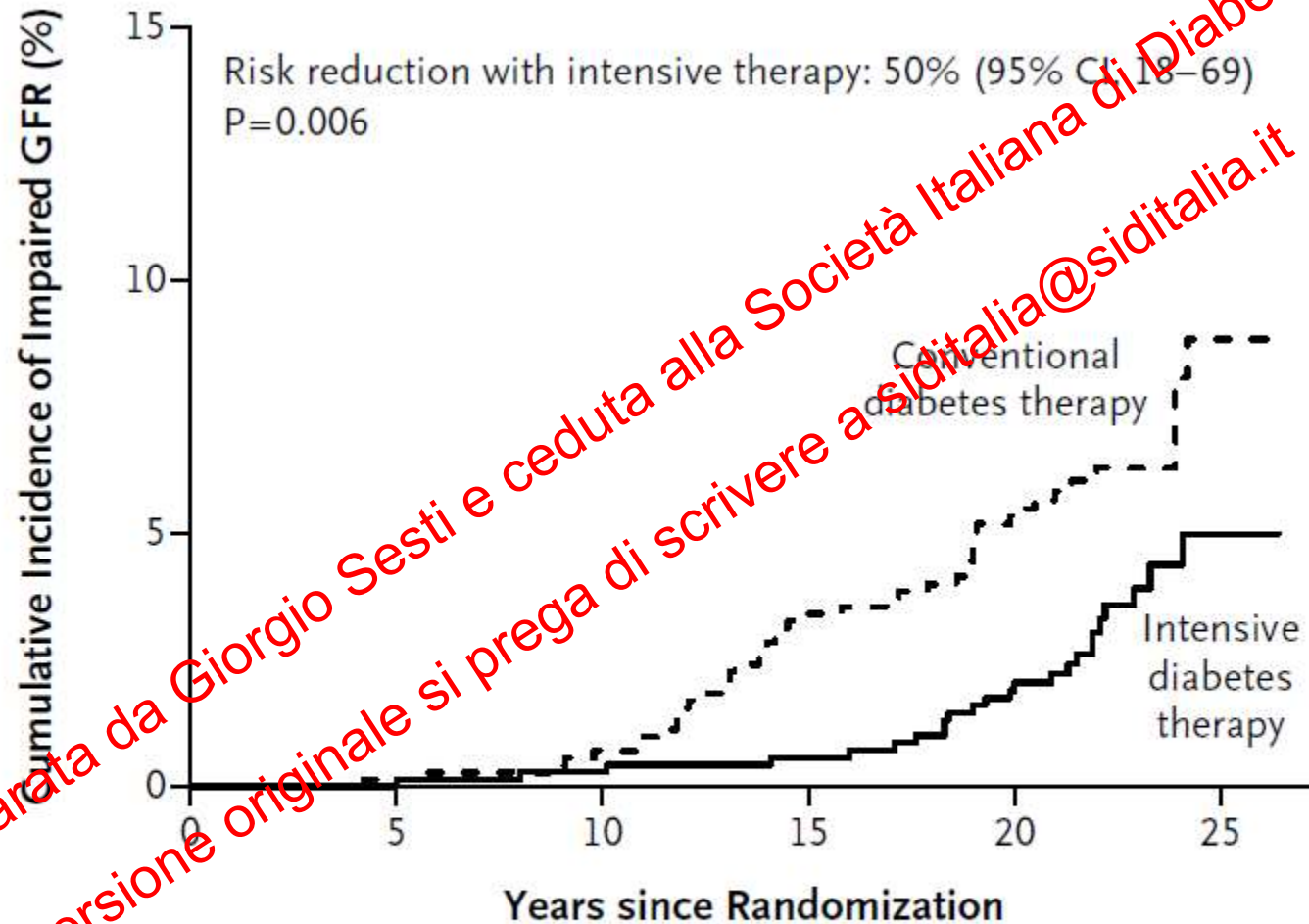
626

609

586

576

Cumulative incidence of an impaired glomerular filtration rate, according to treatment group: DCCT/EDIC study



No. at Risk

Intensive therapy	711	704	684	672	619	108
Conventional therapy	730	719	697	657	594	90

Kumamoto study: treatment conditions

Conventional group

- Aim:
 - no symptoms of hyper- or hypoglycaemia
 - FBG <140 mg/dL
- 1 or 2 daily injections of intermediate-acting insulin

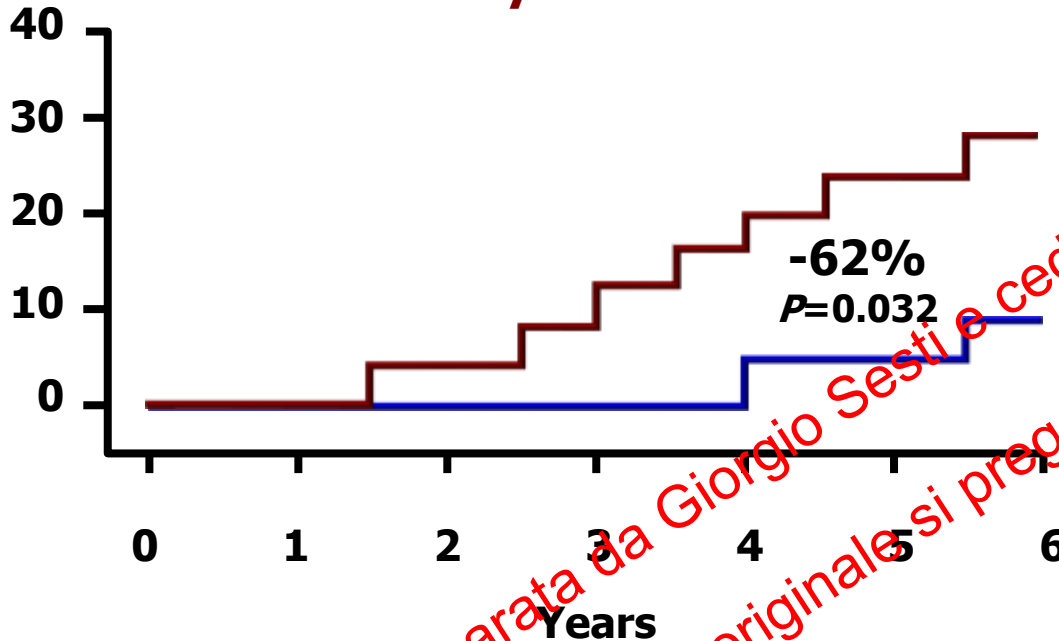
Intensive group

- Aim:
 - FBG close to <140 mg/dL
 - 2 hr PPG <200 mg/dL
 - HbA_{1c} <7.0%
- 1 bedtime injection of intermediate-acting insulin + meal-time short-acting insulin
- Frequent self-monitoring
- Clinic visits every 2 weeks

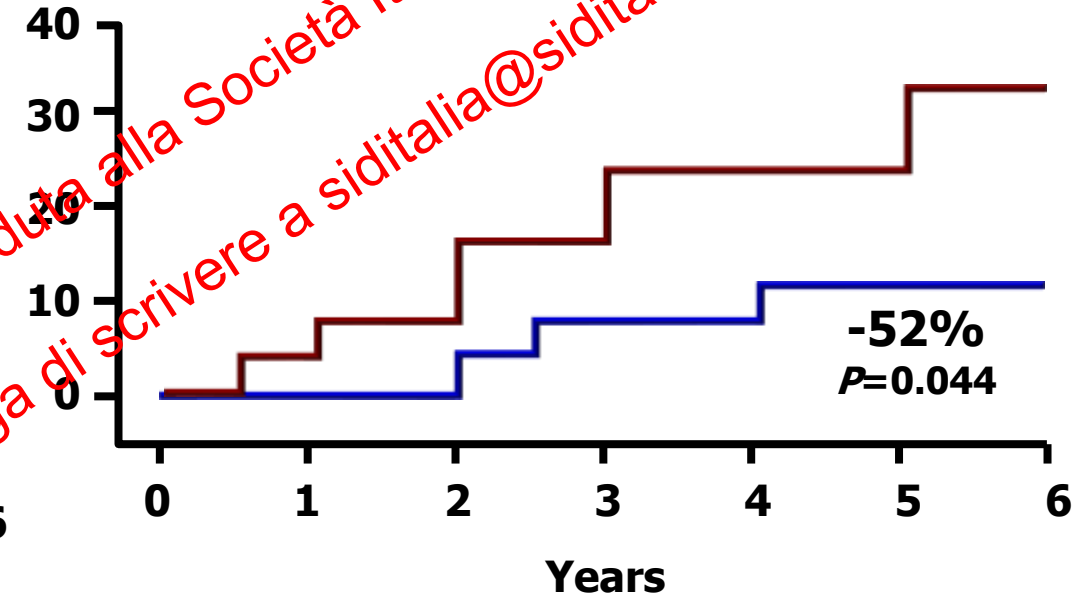
Diapositiva preparata da Giorgio Gesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Kumamoto Study: Risk reduction of nephropathy

**Nephropathy
Primary Prevention**



**Nephropathy
Secondary Intervention**



UKPDS, ACCORD, ADVANCE, and VADT Study Characteristics

	UKPDS 33	UKPDS 34	ACCORD	ADVANCE	VADT
Protocol Characteristics					
A1C goals, % (I vs S)^a	FPG <108 mg/dL vs. best achievable FPG with diet alone	FPG <108 mg/dL vs. best achievable FPG with diet alone	<6.0 vs 7.0- 7.9	<6.5 vs based on local guidelines	<6.0 (action if >6.5) vs planned separation of 1.5
Protocol for glycemic control (I vs. S)^a	Sulfonylurea or insulin vs. diet alone	Metformin, vs. diet alone	Multiple drugs in both arms	Multiple drugs added to gliclazide vs multiple drugs with no gliclazide	Multiple drugs in both arms
Management of other risk factors	Embedded blood pressure trial	Embedded blood pressure trial	Embedded blood pressure and lipid trials	Embedded blood pressure trial	Protocol for intensive treatment in both arms

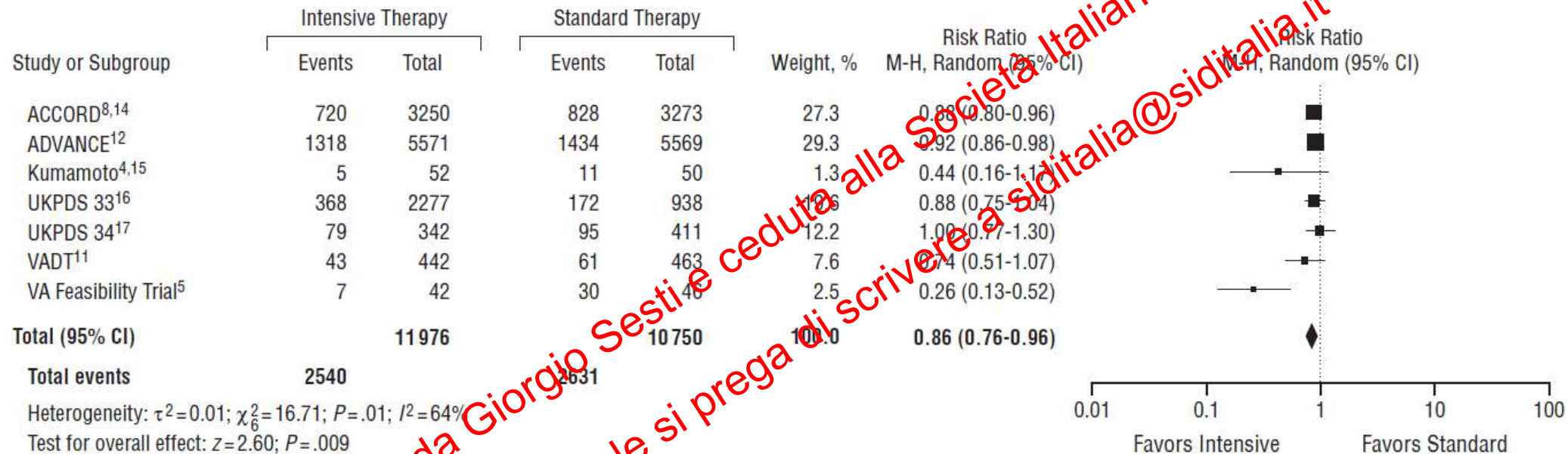
^aMedication rates for ACCORD are for any use during the study.

I = intensive glycemic control; S = standard glycemic control.

UKPDS, ACCORD, ADVANCE, and VADT Results

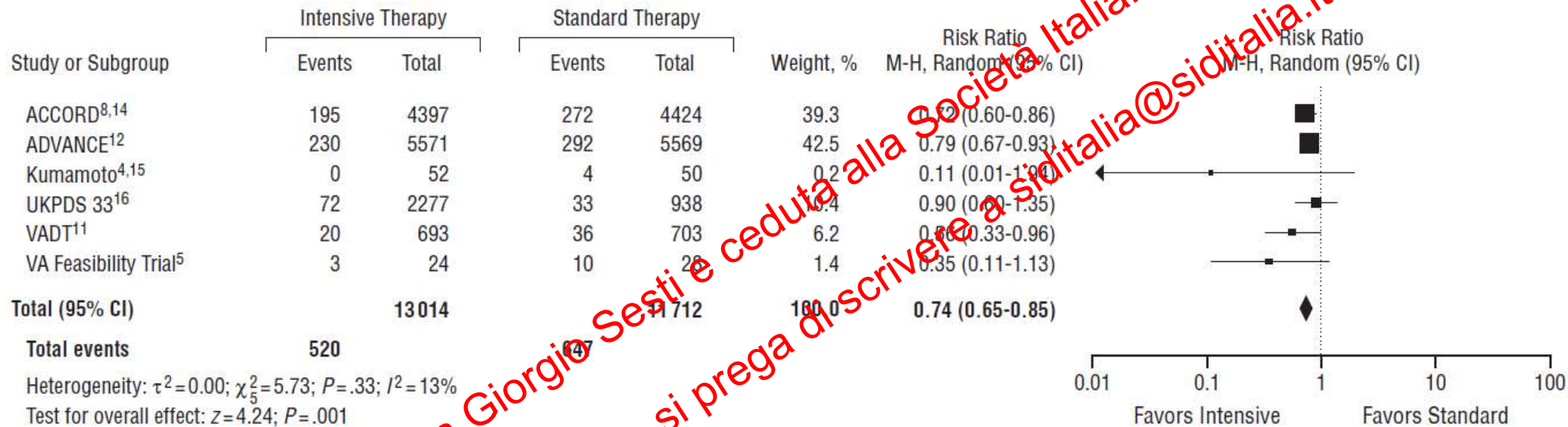
	UKPDS 33	UKPDS 34	ACCORD	ADVANCE	VADT
Outcomes					
HbA1c (Intensive vs. Standard)	7.0 vs. 7.9%	7.4 vs. 8.0	6.5 vs. 7.3%	6.4 vs. 7.5%	6.9 vs. 8.4%
Definition of outcome	21 clinical endpoints	21 clinical endpoints	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death	Microvascular plus macrovascular (nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death) outcomes	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death, hospitalization for heart failure, revascularization
RR for microalbuminuria	0.88 (0.75-1.04)	1.00 (0.77-1.30)	0.88 (0.80-0.96)	0.92 (0.86-0.98)	0.74 (0.51-1.07)
RR for End Stage Renal Disease	0.74 (0.33-1.67)	1.20 (0.17-8.49)	0.91 (0.73-1.15)	0.35 (0.18-0.70)	0.64 (0.25-1.64)

Role of intensive glucose control in development of renal endpoints in type 2 diabetes mellitus: **Microalbuminuria**



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
 Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Role of intensive glucose control in development of renal endpoints in type 2 diabetes mellitus: **Macroalbuminuria**



Role of intensive glucose control in development of renal endpoints in type 2 diabetes mellitus: end-stage renal disease

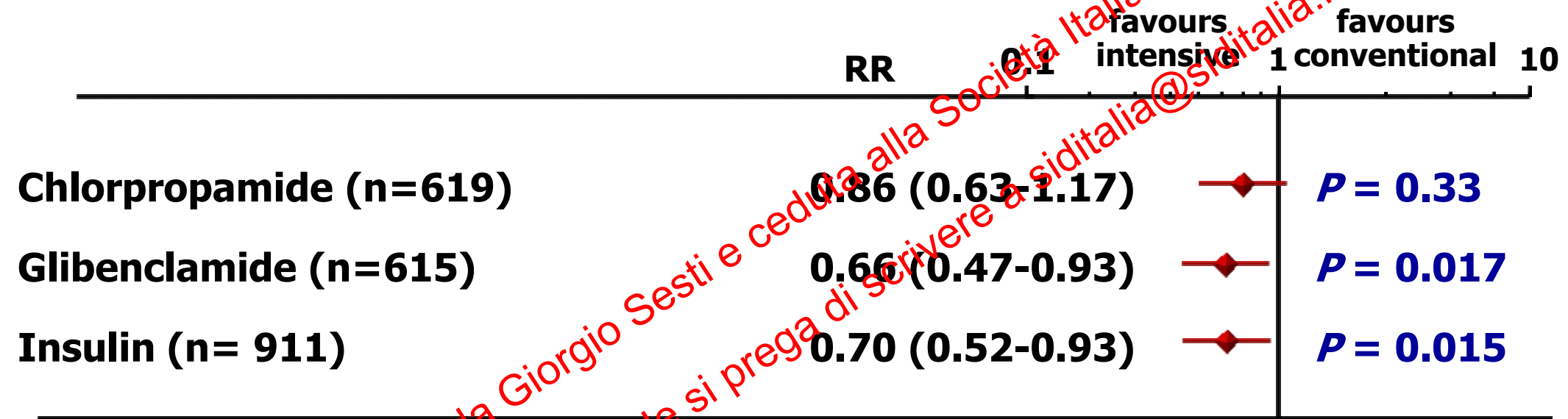


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
 Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Are the different treatments equally effective in reducing the risk of renal disease?

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

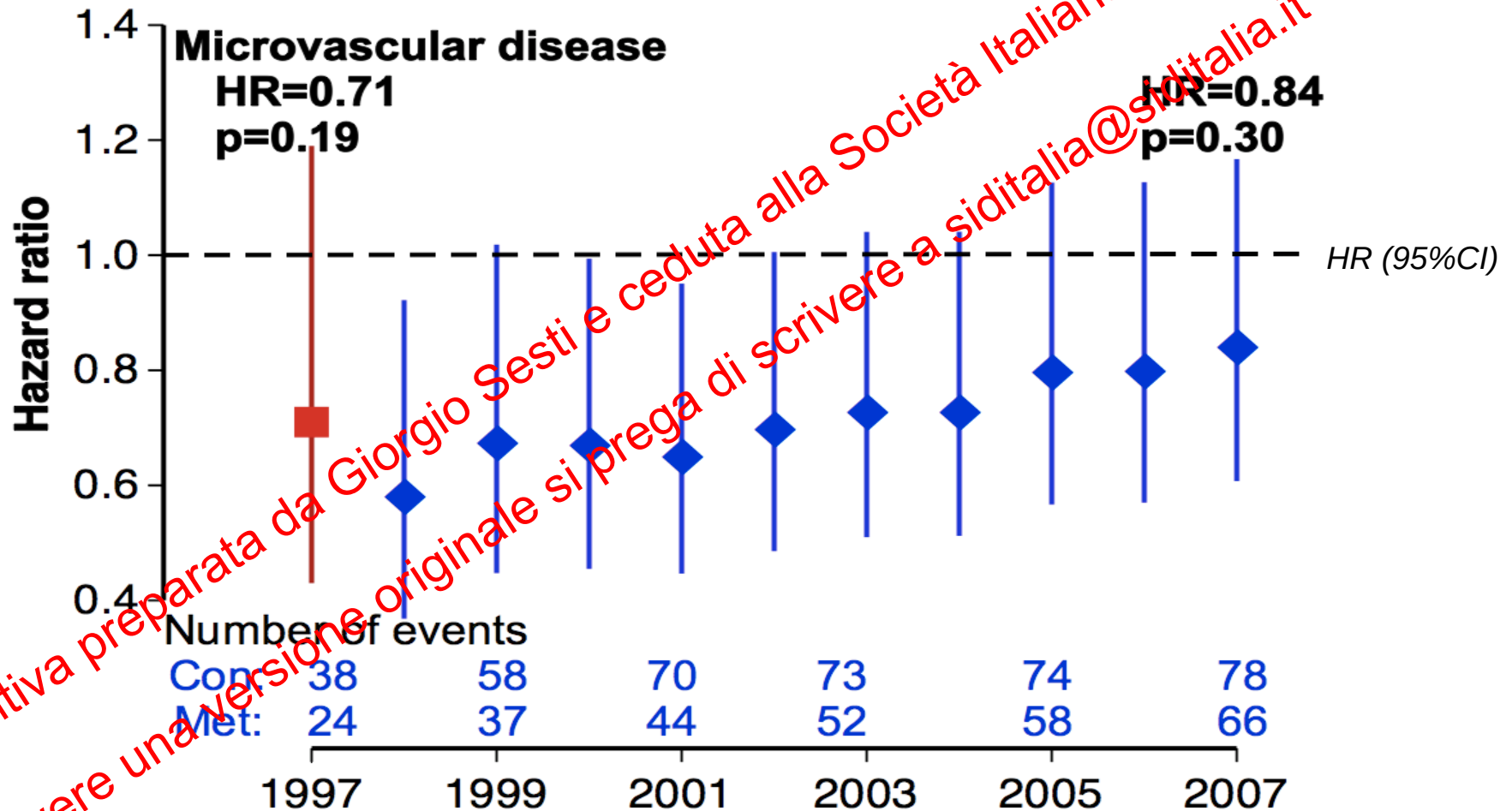
UKPDS 33: Microvascular events (Retinopathy and nephropathy)



UKPDS 80: Extended effects of improved glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes- Microvascular Disease Hazard Ratio

(Photocoagulation, vitreous haemorrhage, renal failure)

Intensive (metformin) vs. Conventional glucose control



Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects (HOME)

The HR for the primary end point, an aggregate of microvascular and macrovascular morbidity and mortality, was **0.92 (95% CI, 0.72-1.18; $P=0.33$)**.

The HR for the secondary, microvascular endpoint was **1.04 (95% CI, 0.75-1.44; $P=0.43$)**.

ORIGIN Factorial Design

N=12,537; 573 sites; 40 countries; 2 Comparisons

	Glargine	Standard Care
Omega 3 FA*	Glargine + Omega 3	Omega 3
Placebo	Glargine + Placebo	Placebo

Glargine (Lantus): open vs. standard care

Omega 3 FA (Omacor): double-blind; 1 cap/day*

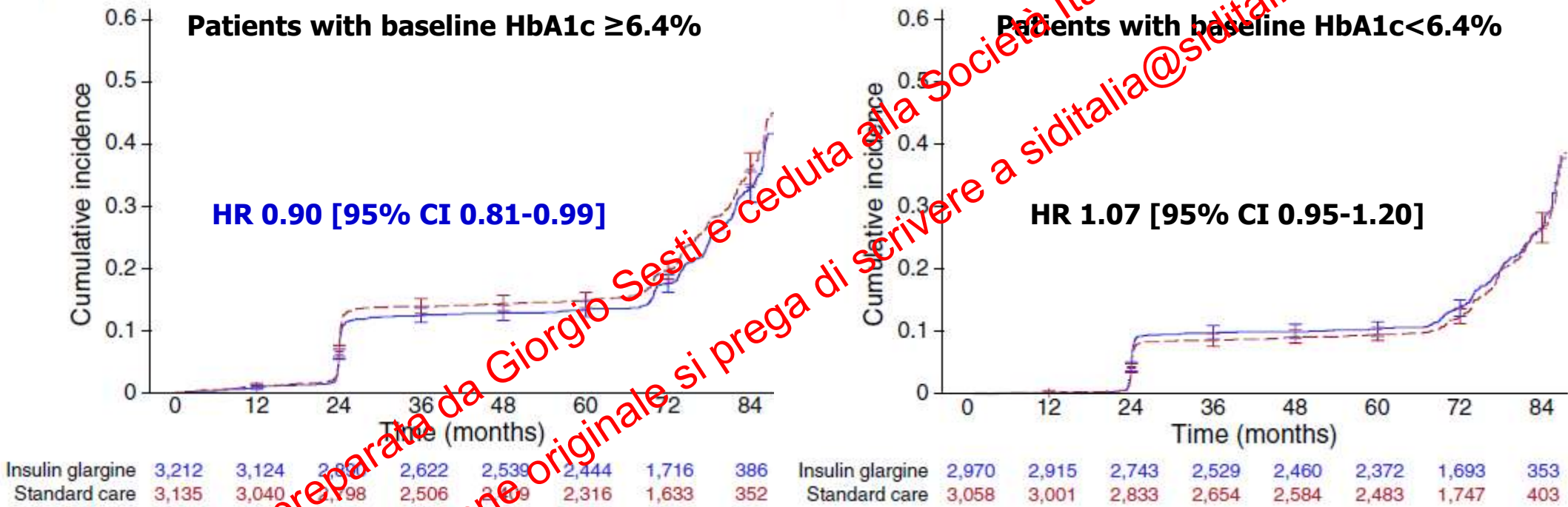
Recruitment: Sept '03 – Dec'05 Final Visit: Q4 2011

Median (IQR) Follow-up: 6.2 y (5.8-6.6)

***Omacor contains EPA 465 mg & DHA 375 mg**

Insulin glargine reduced the incidence of the primary micro-vascular composite outcome in participants whose baseline HbA1c was $\geq 6.4\%$ ORIGIN

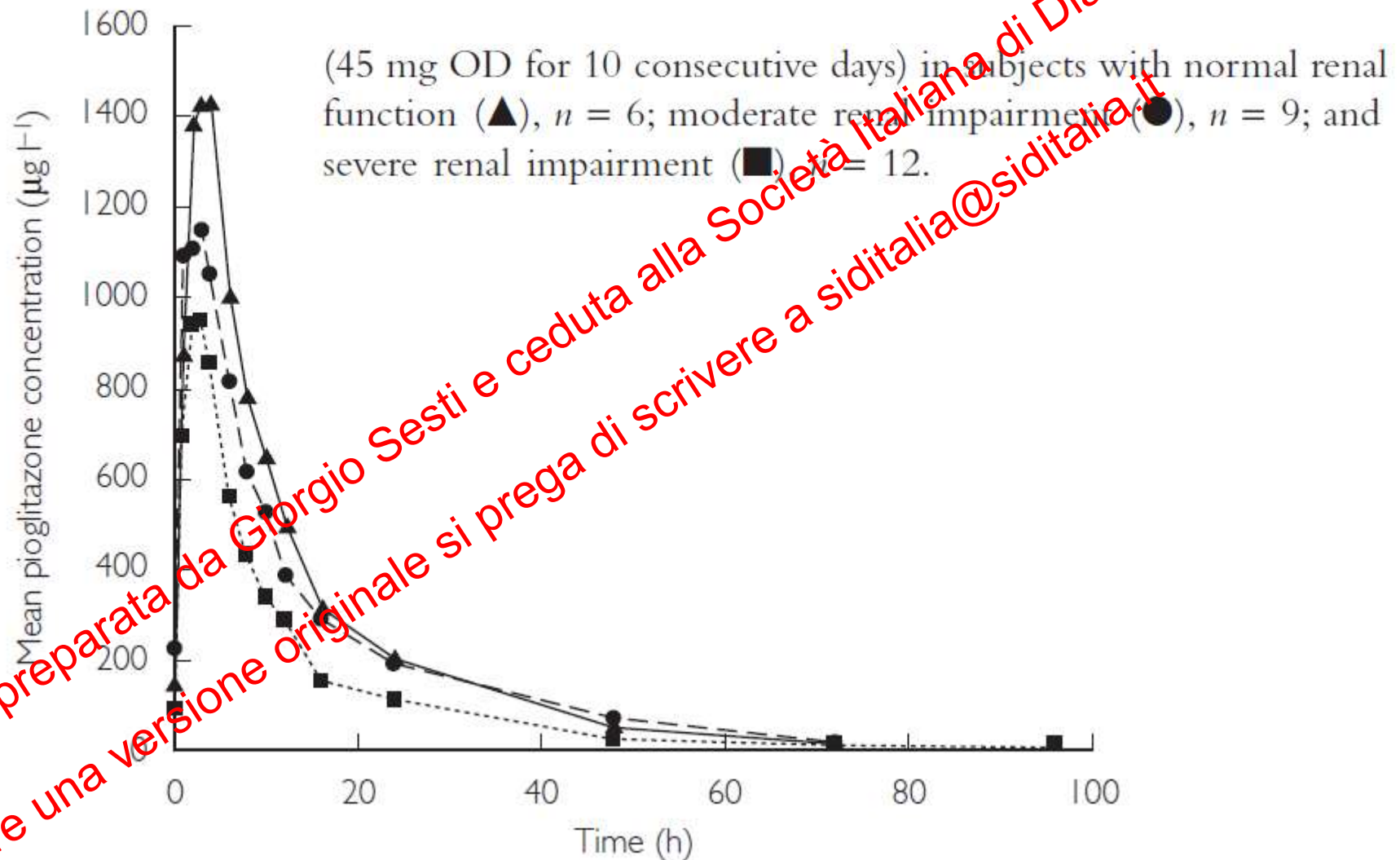
Time-to-event curves for the composite micro-vascular outcome*



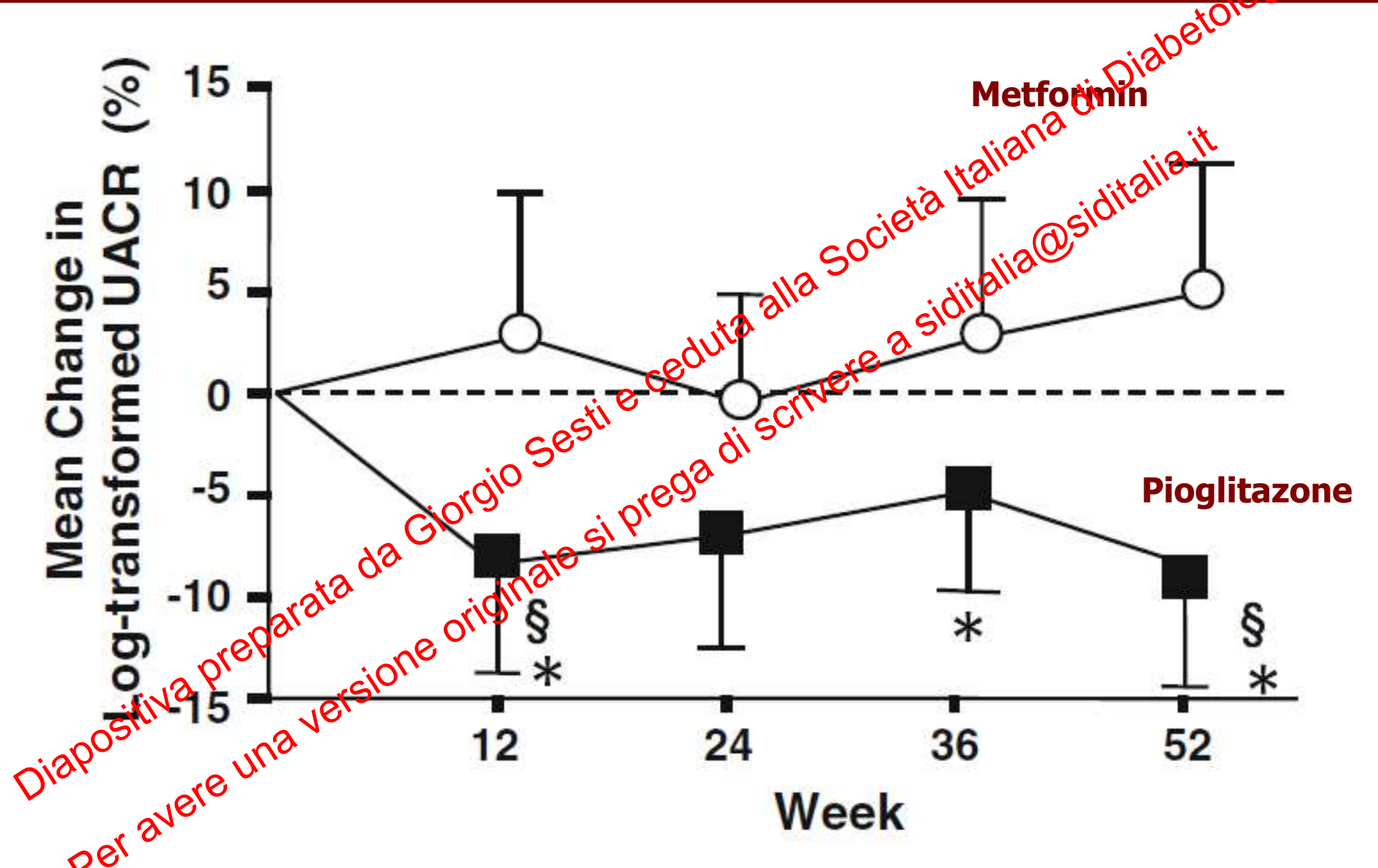
Median follow-up of 6.2 years.

*Doubling of serum creatinine, worsening of albuminuria, renal replacement therapy or death due to renal failure, or diabetic retinopathy requiring retinal photocoagulation or vitrectomy.

Serum concentration–time profiles of pioglitazone in subjects with normal renal function, moderate renal impairment, and severe renal impairment



Pioglitazone reduces urinary albumin excretion in renin-angiotensin system inhibitor-treated type 2 diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the APRIME study



Proportional change in urine albumin-creatinine ratio in patients with baseline normo- and/or microalbuminuria for the thiazolidinedione (TZD) versus control groups

