

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας

Ι. Τσαβδαρίδης¹

Θ. Γεωργοπούλου-Καρανικόλα²

Σ. Τσαρτσάλης³

Μ. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη⁴

Περίληψη

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι συχνή και πολυπαραγοντικής αιτιολογίας επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Με τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν υπάρχει μοναδική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Φάρμακα που εκδηλώνουν νεφροπροστατευτική δράση είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) και τα νεότερα φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που είναι οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ), οι αναστολείς ρενίνης και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Νεότερες μελέτες που χρησιμοποιούν σύνθετα κλινικά σημεία, π.χ. καρδιαγγειακά συμβάματα ή ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση, τονίζουν περισσότερο την ανάγκη για πολυπαραγοντική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της νόσου, που περιλαμβάνει τη ρύθμιση της γλυκόζης, των λιπιδίων του αίματος και της αρτηριακής πίεσης. Εντατική έρευνα διεξάγεται με φάρμακα που επηρεάζουν συγκεκριμένα μόρια, τα οποία υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αναμένεται να προσθέσουν νέα φαρμακευτικά σκευάσματα στις θεραπευτικές επιλογές.

Εισαγωγή

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και χωρίς ειδική θεραπεία επιδεινώνεται προοδευτικά. Η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει πρώιμα με την ανίχνευση ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα. Ως μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) ορίζεται η αποβολή 30-300 mg λευκωματίνης το 24ωρο σε 2 συλλογές ούρων εντός χρονικού διαστήματος 3-6 μηνών. Η διαβητική νεφροπάθεια σύμφωνα με την κλασική ταξινόμηση της εξέλιξής της θεωρείται ότι εμφανίζει 5 στάδια. Το στάδιο I χαρακτηρίζεται κυρίως από αιμοδυναμικές διαταραχές στη νεφρική κυκλοφορία με υπερτροφία των νεφρών, αύξηση της νεφρικής ροής αίματος και αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR = Glomerular filtration rate, ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Κατά το στάδιο II εμφανίζονται ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο νεφρό και ιδιαίτερα στη βασική μεμβράνη και στο μεσάγγειο. Το στάδιο III χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση της ΜΛ. Στο στάδιο IV παρατηρείται έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με ελαττωμένο GFR και αύξηση της ποσότητας της λευκωματίνης που αποβάλλεται στα ούρα. Τέλος στο στάδιο V υπάρχει εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου και απαιτείται υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

¹ Ιατρός Παθολόγος,

Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

² Οδοντίατρος, Α' Εργαστήριο
Φαρμακολογίας Ιατρικής
Σχολής ΑΠΘ

³ Ιατρός, Α' Εργαστήριο
Φαρμακολογίας Ιατρικής
Σχολής ΑΠΘ

⁴ Καθηγήτρια Φαρμακολογίας,
Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Είναι γνωστό ότι σε άτομα με ΣΔ υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού πτώσης του GFR, της λευκωματουρίας και της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι μείωση της αρτηριακής πίεσης ελαττώνει και την αποβολή λευκωματίνης από τα ούρα των ατόμων με ΣΔ. Η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης επίσης φαίνεται ότι καθυστερεί την εξέλιξη των βλαβών της διαβητικής νεφροπάθειας. Η υπεργλυκαιμία, τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, η γενετική προδιάθεση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα αποτελούν σαφείς επιβαρυντικούς παράγοντες στην εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται αξιολόγηση με βάση τις υπάρχουσες μελέτες της υφιστάμενης θεραπείας καθώς και μια αναφορά σε νεότερα φαρμακευτικά σκευάσματα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διαβητική νεφροπάθεια. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας μπορεί να γίνει με τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων.

Υπογλυκαιμικά φάρμακα στη διαβητική νεφροπάθεια

Ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος, έτσι ώστε να επιτευχθούν επίπεδα $HbA1C < 7\%$, ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη και της διαβητικής νεφροπάθειας¹. Επίπεδα $HbA1C < 6,5\%$ συστήνονται σε επιλεγμένους ασθενείς, ιδίως σε όσους έχουν πρόσφατη εμφάνιση του ΣΔ, δεν πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, έχουν μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης και ανέχονται χωρίς επιπλοκές ή υπογλυκαιμίες τη θεραπεία τους².

Πολλές μελέτες προσπάθησαν να τεκμηριώσουν όφελος σε ό,τι αφορά την εκδήλωση ή την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας στα άτομα με διαβήτη που είχαν καλύτερη ρύθμιση γλυκόζης. Η μελέτη DCCT-EDIC^{3,4} (Diabetes Control and Complication trial) έδειξε μείωση στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων με ΜΑ κατά 59% στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 και εντατικοποιημένη ρύθμιση γλυκόζης (6,8% έναντι 15,8%, $p < 0,001$). Η μέση $HbA1C$ ήταν 7,2% στην ομάδα εντατικοποιημένης ρύθμισης έναντι 9,1% στην ομάδα συμβατικής ρύθμισης της γλυκόζης ($p < 0,001$). Η αυστηρή ρύθμιση επιτυγχανόταν με δίαιτα και χρήση αντλίας ινσουλίνης ή εφαρμογή άνω των τριών ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο της DCCT ήταν ότι η ομάδα με την εντατικοποιημένη ρύθμιση είχε όφελος με μείωση 40% περίπου στην εμφάνιση ΜΑ 10 έτη μετά το τέλος της μελέτης, παρά το

γεγονός ότι τα άτομα με την εντατικοποιημένη ρύθμιση γλυκόζης δεν κατάφεραν να πετύχουν την τιμή στόχο της $HbA1C$ (ομάδα εντατικοποιημένης ρύθμισης 7,9% έναντι 8,2% $p < 0,001$ στο πρώτο έτος και ομάδα εντατικοποιημένης ρύθμισης 8,1% έναντι 8,2% $p = 0,09$ όχι στατιστικώς σημαντική διαφορά στα πέντε έτη από τη διακοπή της μελέτης). Επομένως το όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης επεκτείνεται για αρκετά έτη και μετά το πέρας της μελέτης. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε «μεταβολική μνήμη». Η μελέτη DCCT δεν έδειξε μείωση του ποσοστού των ασθενών που από το στάδιο της ΜΑ μετέπεσαν σε επόμενα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από τη μελέτη UKPDS⁴ (UK Prospective Diabetes Study) βρέθηκε στην ομάδα της εντατικοποιημένης ρύθμισης γλυκόζης μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΜΑ ή μετάπτωσης σε μακρολευκωματουρία κατά 33% και μείωση του ποσοστού των ασθενών που διπλασίασαν την τιμή της κρεατινίνης (0,91% έναντι 3,52%, $p = 0,0028$) σε διάστημα παρακολούθησης 12 ετών⁶.

Στη μελέτη Kumamoto⁷ η ρύθμιση γλυκόζης με εφαρμογή > 3 ενέσεων ινσουλίνης το 24ωρο, έναντι μίας ή 2 ενέσεων το 24ωρο, είχε ευεργετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία και καθυστέρησε την πρόοδο της διαβητικής νεφροπάθειας σε επόμενο στάδιο. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν νεφροπάθεια μετά από 8 έτη παρακολούθησης ήταν 11,5% στην ομάδα εντατικοποιημένης θεραπείας έναντι 43,5% στην ομάδα της κλασικής θεραπείας με μία ή δύο ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως ($p = 0,029$). Ως νεφροπάθεια ορίστηκε η εκδήλωση μικρολευκωματινουρίας ή η αποβολή λευκωματίνης > 300 mg/24ωρο.

Μεγάλη συζήτηση για την αξία της αυστηρής ρύθμισης γλυκόζης πυροδότησαν νεότερες μελέτες. Η μελέτη ACCORD^{8,9} (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) σχεδιάστηκε για να ελεγχθεί η επίδραση της εντατικοποιημένης ρύθμισης γλυκόζης στη συχνότητα εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν διαβητικά άτομα με ΣΔ τύπου 2, αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (> 2 παράγοντες κινδύνου ή με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο) με σκοπό να πετύχουν $HbA1C < 6\%$. Η μελέτη έδειξε αύξηση της θνησιμότητας όλων των αιτιών στην ομάδα της εντατικοποιημένης ρύθμισης γλυκόζης και διακόπηκε πρώιμα για τον λόγο αυτό. Σε ό,τι αφορά τη συχνότητα εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών βρέθηκε α) μείωση της επίπτωσης μικρολευκωμα-

τινουρίας στην ομάδα της εντατικής ρύθμισης (22,2% στην εντατική έναντι 25,3% στη συμβατική $p=0,012$), β) μείωση στην επίπτωση μακρολευκωματινουρίας (6% εντατική έναντι 8,2% $p<0,001$), γ) όχι στατιστικά σημαντική μείωση στην εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (2,7% στην εντατική έναντι 3% στη συμβατική $p=0,4881$) και δ) όχι στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού ή μείωσης του eGFR κατά 20 μονάδες (58,6% στην εντατική έναντι 58,5% στη συμβατική ρύθμιση, $p=0,1071$). Οι ερευνητές δήλωσαν ότι το όφελος που προκύπτει στη συχνότητα εμφάνισης των μικροαγγειακών επιπλοκών θα πρέπει να σταθμίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, με την αυξημένη πρόσληψη βάρους και τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμιών.

Μια άλλη μελέτη, η ADVANCE^{10,11} (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), σχεδιάστηκε για να ελέγξει την πιθανή ευνοϊκή επίδραση της εντατικοποιημένης ρύθμισης γλυκόζης σε μικροαγγειακά αλλά και μακροαγγειακά συμβάματα σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Διαπιστώθηκε στην ομάδα της εντατικοποιημένης ρύθμισης μείωση στη συχνότητα πρωτοεμφανιζόμενης μακρολευκωματινουρίας ($p=0,02$), μείωση στην εμφάνιση μακρολευκωματινουρίας (2,9% στην εντατικοποιημένη έναντι 4,1% στη συμβατική, $p<0,001$), τάση για μείωση στην ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης και σε θανάτους εξαιτίας νεφρικής νόσου (0,4% στην εντατικοποιημένη έναντι 0,6% στη συμβατική, $p=0,09$). Δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα διπλασιασμού της κρεατινίνης μεταξύ των δύο ομάδων (1,2% στην εντατικοποιημένη έναντι 1,1% στη συμβατική ρύθμιση $p=0,42$).

Στη μελέτη VADT¹² (Veterans Affairs Diabetes Trial) η εντατική ρύθμιση της γλυκόζης, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και πτωχή προηγούμενη ρύθμιση, έδειξε όφελος στην εκδήλωση νεοεμφανιζόμενης ΜΛ ή μακρολευκωματινουρίας (10% στην εντατικοποιημένη ρύθμιση έναντι 14,7% στη συμβατική $p=0,03$), όχι όμως στη μείωση της προόδου της νεφροπάθειας από μακρολευκωματινουρία σε επόμενα στάδια (συχνότητα μετάπτωσης από ΜΛ σε μακρολευκωματινουρία 12,1% στη συμβατική έναντι 7,6% στην εντατικοποιημένη ρύθμιση, $p=0,1$). Επιπλέον, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων σε «μειζονα νεφρικά σημεία», δηλ. στη συχνότητα εμφάνισης διπλα-

σιασμού της κρεατινίνης ($p=0,99$), στη συχνότητα εμφάνισης τιμής κρεατινίνης >3 mg/dl ($p=0,72$) και στον ρυθμό μείωσης του GFR ($p=0,36$). Σημειώνεται ότι η μείωση του GFR ήταν στατιστικά σημαντικώς αυξημένη ($p<0,001$) σε σχέση με τη μείωση που παρατηρείται στα μη διαβητικά άτομα, αλλά δεν υπήρξαν διαφορές στις δύο ομάδες της εντατικοποιημένης και συμβατικής ρύθμισης.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η εντατική ρύθμιση της γλυκόζης αποτελεί εύλογη τακτική για την πρόληψη μικροαγγειακών επιπλοκών. Εντούτοις άτομα με μακρά διάρκεια ΣΔ, γνωστό ιστορικό υπογλυκαιμιών, εγκατεστημένη αγγειοπάθεια και αθηροσκληρώση είναι πιθανό να μην ωφεληθούν από την εντατικοποιημένη ρύθμιση της γλυκόζης. Σε αυτά τα άτομα η ρύθμιση της γλυκόζης θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά, με στόχο την αποφυγή των υπογλυκαιμιών και την επίτευξη σχεδόν φυσιολογικών τιμών HbA1c με εξατομίκευση του στόχου.

Από μελέτες προκύπτει ότι δεν πλεονεκτεί κάποιο υπογλυκαιμικό φάρμακο έναντι του άλλου στη διαβητική νεφροπάθεια. Ορισμένες αναφορές υποστηρίζουν ότι οι PPAR γ αγωνιστές (PPAR = Peroxisome proliferator-activated receptor, κυκλοφορεί μόνο η πιογλιταζόνη) ελαττώνουν το ποσό της λευκωματίνης στα ούρα ατόμων με διαβητική νεφροπάθεια¹³⁻¹⁵, σε σχέση με άλλα φάρμακα και σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Σε κάποιες μελέτες υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά, ενώ σε κάποιες άλλες απλώς μια τάση για μείωση. Δεν είναι διευκρινισμένο αν το όφελος προκύπτει από τη μείωση της γλυκόζης απλώς ή είναι αποτέλεσμα πλειοτροπικής δράσης του φαρμάκου. Σε άλλη μικρή μελέτη παρόμοιο αποτέλεσμα φαίνεται ότι προκαλείται και με τη γλιβενκλαμίδη, γεγονός που σημαίνει ότι ίσως οι σουλφονυλουρίες είναι ισοδύναμες με τους PPAR αγωνιστές¹⁶. Η μετφορμίνη βρέθηκε να έχει διαφορεόμενα αποτελέσματα στο ποσό της λευκωματίνης που αποβάλλεται στα ούρα^{17,18}. Τα δεδομένα για την επίδραση της εξενατίδης ή λιραγλουτίδης και των αναστολέων της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης στη διαβητική νεφροπάθεια είναι λιγοστά^{19,20}. Υπάρχει αναφορά σε μια μικρή μελέτη ότι η σιταγλιπτίνη μειώνει το ποσό της λευκωματίνης ούρων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο²¹. Σχεδιάζονται ήδη μελέτες που προσπαθούν να αποδείξουν πλειοτροπική δράση των GLP-1 αναλόγων με κύριο όφελος στην αρτηριακή υπέρταση, στην προστασία του ενδοθηλίου και στην επίδραση στα λιπίδια. Τα αποτελέσματα των μελετών αναμένονται τα επόμενα έτη.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η μείωση του ποσού της λευκοματινής που αποβάλλεται στα ούρα δεν αποδεικνύει απαραίτητα όφελος στη νεφρική λειτουργία και αυτό μπορεί να τεκμηριωθεί με μελέτες που χρησιμοποιούν τελικά κλινικά σημεία (π.χ. ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση). Μία σημαντική παράμετρος στη φαρμακευτική θεραπεία του διαβήτη είναι η χορήγηση αγωγής με ασφάλεια, σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς.

Η μετφορμίνη αποβάλλεται σχεδόν αυτούσια από τους νεφρούς και έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, που όμως είναι σπάνιος²² (0,03 περιστατικά / 1.000 ασθενείς-έτη, με θνητότητα 50%). Συστήνεται να μην χορηγείται όταν $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ή η κρεατινίνη είναι $> 1,4 \text{ mg/dl}$ στις γυναίκες και $> 1,5 \text{ mg/dl}$ στους άνδρες. Παρόλα αυτά, δεδομένης της μεγάλης κλινικής εμπειρίας στη χρήση της μετφορμίνης, ορισμένοι συστήνουν τη χρήση της και σε GFR μεταξύ $30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ με στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και σε μικρότερες δόσεις. Σε τιμές $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ συστήνεται οπωσδήποτε η διακοπή της. Οι σουλφονουλορίες έχουν μικρές διαφορές μεταξύ τους σε σχέση με την οδό απέκκρισης και τη δημιουργία ενεργών μεταβολιτών. Η γλιβενκλαμίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ισχυρούς μεταβολίτες αυξάνοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών και θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Η γλιμεπιρίδη έχει ενεργούς μεταβολίτες με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υπογλυκαιμιών ενώ η γλικλαζίδη έχει το μικρότερο ποσοστό απομάκρυνσης από τους νεφρούς, υφιστάμενη κυρίως ηπατικό μεταβολισμό. Οι σουλφονουλορίες μπορούν να δοθούν με ασφάλεια σε άτομα με $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ενώ μπορούν να δοθούν και σε άτομα με GFR μεταξύ $30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ με την υποσημείωση ότι θα πρέπει για τη γλιμεπιρίδη να μειωθεί η δόση. Ορισμένοι θεωρούν ότι η γλικλαζίδη και η γλιπιζίδη είναι ελαφρώς πιο ασφαλείς σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4^{23,24}.

Η ρεπαγλινίδη θεωρείται πιο ασφαλής από ό,τι η νατεγλινίδη, διότι υφίσταται σε ποσοστό 90% ηπατικό μεταβολισμό και απομακρύνεται με τη χολή. Τροποποίηση της δόσης της ρεπαγλινίδης συστήνεται σε άτομα με GFR μεταξύ $15-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και δεν πρέπει να χορηγείται όταν ο GFR είναι $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Η νατεγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και σε μικρότερες δόσεις σε άτομα με νεφρική νόσο σταδίου 3 ή 4. Οι

αναστολείς γλυκοσιδασών (ακαρβόζη) δεν πρέπει να χορηγούνται σε άτομα με κρεατινίνη $> 2 \text{ mg/dl}$.

Από τους PPAR αγωνιστές κυκλοφορεί μόνο η πιогλιταζόνη και εμφανίζει το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι μεταβολίζεται αποκλειστικά στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η φαρμακοκινητική της ελάχιστα επηρεάζεται ακόμη και σε μεγάλο βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης ακόμη και σε ασθενείς που βρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της πιогλιταζόνης όπως η αύξηση του βάρους, το οίδημα, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η πτώση του αιματοκρίτη και η αυξημένη συχνότητα καταγμάτων και νεοπλασιών της ουροδόχου κύστης με τις οποίες συσχετίστηκε, καθιστούν τη χρήση της προβληματική στα άτομα με νεφρική νόσο.

Σε ό,τι αφορά τους GLP-1 αγωνιστές, η εξενατίδη δεν συστήνεται όταν $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με $GFR 30-50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Η λιραγλουτίδη ομοίως θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στα άτομα με $GFR 30-50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Για τους αναστολείς της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης ισχύουν τα ακόλουθα:

–*Σιταγλιπτίνη*: Αποβάλλεται σχεδόν αναλλοίωτη από τα ούρα και σε ποσοστό άνω του 80%. Χορηγείται σε δόση 100 mg/ημερησίως αν GFR είναι $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Η δόση μειώνεται σε 50 mg/ημερησίως αν GFR είναι $30-50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και δόση 25 mg/ημερησίως αν GFR είναι $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

–*Βιταγλιπτίνη*: Αποβάλλεται από τα ούρα σε ποσοστό 85% αφού προηγουμένως μετατραπεί σε ανενεργούς μεταβολίτες. Μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα με $GFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ στο ήμισυ της συνηθισμένης δόσης της (δηλ. 50 mg/ημερησίως).

–*Σαξαγλιπτίνη*: Μεταβολίζεται σε ενεργό μεταβολίτη και αποβάλλεται από τα ούρα σε ποσοστό $> 60\%$. Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης αν GFR είναι $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και χορηγείται μισή δόση ($= 2,5 \text{ mg}$) αν GFR είναι $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Μπορεί να χορηγηθεί και σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια καθώς και σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, αλλά δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση.

–*Διναγλιπτίνη*: Αποβάλλεται αναλλοίωτη με τη χολή σε ποσοστό άνω του 80%. Δεν απαιτείται τροποποίηση στη δόση της ακόμη και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, όμως η μείωση της HbA1c που προκαλεί είναι πολύ μικρή^{25,26}.

Αντιυπερτασικά φάρμακα στη διαβητική νεφροπάθεια

Η συνήθης εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας χαρακτηρίζεται από την παρουσία της υπέρτασης, της επιδεινούμενης λευκωματινουρίας και της ελάττωσης του GFR. Και στους δύο τύπους του ΣΔ η φυσική ιστορία της νόσου είναι παρόμοια με τη διαφορά ότι η εμφάνιση της υπέρτασης και των αγγειακών επιπλοκών συμβαίνει πιο νωρίς στον ΣΔ τύπου 2. Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η υπέρταση είναι παράγοντας κινδύνου για την επιδείνωση της διαβητικής νεφροπάθειας και ότι η αποτελεσματική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο αυτό. Οι περισσότεροι ορίζουν ως στόχο για τα άτομα με ΣΔ τιμές ΑΠ<130/80 mmHg. Η υπέρταση σε διαβητικά άτομα μπορεί να προϋπάρχει της νεφροπάθειας και θα πρέπει να θεραπεύεται επιθετικά, ώστε να εμποδιστεί η βλάβη σε όργανα-στόχους.

–Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ)

Από τις αρχές της δεκαετίας του '80 βρέθηκε ότι η θεραπεία με αΜΕΑ με την έναρξη του διαβήτη, σχεδόν εμποδίζει την εμφάνιση λειτουργικών και παθολογοανατομικών βλαβών σε διαβητικά πειραματόζωα. Το 1985 οι Taguma et al.²⁷ έδειξαν ότι μικρές δόσεις καπτοπρίλης που δεν επηρεάζουν τη συστηματική πίεση, μειώνουν την έκκριση λευκωματίνης σε άτομα με διαβητική νεφροπάθεια και νεφρωσικό σύνδρομο. Οι αΜΕΑ έχουν ευρεία αποδοχή ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

–ΣΔ τύπου 1

Σε ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία και με φυσιολογική αρτηριακή πίεση η λήψη αναστολέων του ACE ίσως είναι πρόωμη και ατεκμηρίωτη. Οι μελέτες EUCLID²⁸ και των Mauer et al.²⁹ δεν τεκμηρίωσαν όφελος από τη λήψη αΜΕΑ σε διαβητικούς τύπου 1 χωρίς ΜΛ. Συγκεκριμένα στη EUCLID υπήρξε διαφορά μόνον 1 μg/min στον ρυθμό έκκρισης της λευκωματίνης μεταξύ της ομάδας που έλαβε λυσινοπρίλη έναντι του εικονικού φαρμάκου (άτομα με ΣΔ τύπου 1, χωρίς ΜΛ, $p=0,1$), ενώ στη μελέτη των Mauer et al. η εμφάνιση της ΜΛ ήταν 6% στα άτομα με ΣΔ1 χωρίς ΜΛ που έλαβαν εικονικό φάρμακο έναντι 4% στην ομάδα της εναλαπρίλης ($p=0,96$, μη στατιστικώς σημαντικό). Εξάλλου δεν υπήρξαν σημαντικές δια-

φορές στις παθολογοανατομικές βλάβες των δύο ομάδων, στα άτομα που υποβλήθηκαν σε νεφρική βιοψία.

Αντιθέτως έχει τεκμηριωθεί όφελος από τη λήψη αΜΕΑ αναστολέων σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και ΜΛ. Η Collaborative study³⁰ έδειξε μείωση 50% στην εμφάνιση συνδυασμένου τελικού σημείου (που ήταν ο διπλασιασμός της κρεατινίνης ή εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ή θάνατος) με θεραπεία με καπτοπρίλη για 3 έτη σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και ΜΛ (HR 0,52; 95% CI 0,16-0,67, $p=0,007$). Η μελέτη European Microalbuminuria Captopril Study and the North American Microalbuminuria Study³¹ έδειξε μείωση στη μετάπτωση από ΜΛ σε μακρολευκωματουρία με τη χρήση αΜΕΑ (12 ασθενείς εμφάνισαν μακρολευκωματουρία με εικονικό φάρμακο έναντι 4 με καπτοπρίλη $p=0,05$, επίσης υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στον ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης μεταξύ των δύο ομάδων προς όφελος της καπτοπρίλης, $p=0,01$). Μια μετα-ανάλυση 12 μικρών μελετών έδειξε μείωση της μετάπτωσης σε μακρολευκωματουρία με λήψη ACE αναστολέων σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και μικρολευκωματουρία³² (OR 0,38 [95% CI, 0,25-0,57]). Στα 2 έτη στη μελέτη αυτή υπήρξε μείωση 50,5% στον ρυθμό έκκρισης αλβουμίνης στην ομάδα του αΜΕΑ, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ($p<0,001$).

–ΣΔ τύπου 2

Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 είναι γνωστό ότι η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είναι πολυπαράγοντική και η εξέλιξη της νεφροπάθειας δεν είναι πάντα προδιαγεγραμμένη όπως στον ΣΔ τύπου 1. Η εμφάνιση ΜΛ είναι λιγότερο βέβαιη, ενώ και η εξέλιξη σε προχωρημένα στάδια είναι πιο απρόβλεπτη σε σχέση με τη σταθερή πορεία προς επιδείνωση της διαβητικής νεφροπάθειας του ΣΔ τύπου 1. Για τον λόγο αυτό η χρήση των αΜΕΑ εξετάστηκε σε όλο το φάσμα της διαβητικής νεφροπάθειας, δηλ. από τη χορήγησή τους για πρωτογενή πρόληψη μέχρι στον ΣΔ με εγκατεστημένη νεφροπάθεια.

Στην πρόληψη εμφάνισης της ΜΛ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 η μελέτη J-MIND³³ έδειξε ότι θεραπεία με εναλαπρίλη ή νιφεδιπίνη για δύο έτη δεν προκάλεσε κάποια διαφορά στη συχνότητα πρωτοεμφανιζόμενης ΜΛ στις δύο ομάδες (αύξηση του ρυθμού απέκκρισης μικρολευκωματίνης από 45 σε 64 mg/24ωρο στη νιφεδιπίνη έναντι αύξησης από 42 σε 74 mg/24ωρο στην εναλαπρίλη, όχι στατιστικά

σημαντική). Ακολούθησε η μελέτη BENEDICT³⁴ που σχεδιάστηκε για να εξετασθεί αν η θεραπεία με τον αΜΕΑ τραντολαπρίλη μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση ΜΛ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Μετά από παρακολούθηση περίπου 3,6 έτη αναπτύχθηκε μικρολευκωματινουρία σε ποσοστό 6% στην ομάδα της τραντολαπρίλης ($p=0,01$), 5,7% στην ομάδα τραντολαπρίλης και βεραπαμίλης ($p=0,02$), 10% στην ομάδα του εικονικού φάρμακου και 11,9% στην ομάδα της βεραπαμίλης ($p=0,54$). Η μελέτη έδειξε όχι μόνο την ανωτερότητα του αΜΕΑ, αλλά και ότι ασκεί νεφροπροστατευτική δράση ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικός σε άτομα με υψηλή αρτηριακή υπέρταση. Παρά τα δεδομένα αυτά, η χορήγηση αΜΕΑ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 χωρίς υπέρταση και ΜΛ δεν συστήνεται.

Η χορήγηση αΜΕΑ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ΜΛ ή μακρολευκωματινουρία έχει τεκμηριωθεί σε πολλές μελέτες³⁵⁻³⁸. Φαίνεται ότι ελαττώνουν την αποβολή λευκωματίνης, καθυστερούν το ρυθμό αύξησης της έκκρισης της λευκωματίνης και τη μετάβαση από ΜΛ σε μακρολευκωματινουρία. Παρόλα αυτά επαρκείς μελέτες που θέτουν κλινικά σημεία όπως τη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, συχνότητα διπλασιασμού της κρεατινίνης ή θάνατο εξαιτίας νεφρικών επιπλοκών μετά από μακροχρόνια χορήγηση αΜΕΑ δεν υπάρχουν και ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η ανωτερότητα της κατηγορίας αυτής είναι σχετική²⁵.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να λεχθεί ότι οι αΜΕΑ θα πρέπει να χορηγούνται σε άτομα με ΣΔ απουσία εγκυμοσύνης και ΜΛ ή μακρολευκωματινουρία². Η χορήγηση αΜΕΑ με σκοπό να μην εμφανιστεί ΜΛ δεν συστήνεται.

–Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ)

Οι ΑΥΑ έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και θεωρούνται εύλογη εναλλακτική επιλογή. Δεν φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι των αΜΕΑ, αλλά στερούνται ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως του βήχα, του αγγειοιδήματος και φαίνεται ότι προκαλούν λιγότερο έντονη υπερκαλιαιμία. Σε μια μελέτη (DETAIL study)³⁹ συγκρίθηκε η λήψη τελμισαρτάνης 80 mg με εναλαπρίλης 20 mg (δηλ. ΑΥΑ σε σύγκριση με αΜΕΑ) σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και βρέθηκε ότι η τελμισαρτάνη δεν ήταν ανώτερη της εναλαπρίλης στην καθυστέρηση της μείωσης του GFR (μέση μείωση του GFR – 17,9 ml/min/1,73 m² στην ομάδα

της τελμισαρτάνης έναντι – 14,9 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της εναλαπρίλης (95% CI, –7,6 με +1,6 ml/min/1,73 m²), γεγονός που υποδεικνύει ότι είναι εξίσου δραστικά στη διαβητική νεφροπάθεια.

Στη μελέτη REENAL⁴⁰ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια η λωσαρτάνη μείωσε κατά 28% τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε σχέση με εικονικό φάρμακο ($p=0,002$) και κατά 25% τη συχνότητα διπλασιασμού της κρεατινίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο ($p=0,006$). Παρομοίως στη μελέτη IDNT⁴¹ που έγινε σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια, η ιριμπεσαρτάνη μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε σχέση με εικονικό φάρμακο 23% ($p=0,07$) και τη συχνότητα διπλασιασμού της κρεατινίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο 33% ($p=0,003$). Στην ίδια μελέτη η ιριμπεσαρτάνη έδειξε ανωτερότητα έναντι της αμιλοδιπίνης στα δύο προαναφερθέντα τελικά σημεία, ενώ οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η νεφροπροστασία που ασκείται είναι ανεξάρτητη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη διαβητική νεφροπάθεια η μελέτη IRMA⁴² διεξήχθη με σκοπό να εξετασθεί αν η θεραπεία με ιριμπεσαρτάνη σε 590 υπερτασικούς ασθενείς με ΜΛ και ΣΔ τύπου 2 για 2 έτη οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης μακρολευκωματινουρίας σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Βρέθηκε ότι ο κίνδυνος μετάπτωσης σε επόμενο από τη ΜΛ στάδιο ήταν για την ομάδα που έλαβε ιριμπεσαρτάνη 300 mg 5,2% (HR 0,3 95% CI 0,14-0,61, $p<0,001$), για την ομάδα που έλαβε ιριμπεσαρτάνη 150 mg 9,7% (HR 0,61 95% CI 0,34-1,08, $p=0,08$) και για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο 14,9%. Ο κίνδυνος μετάπτωσης σε επόμενο στάδιο νεφροπάθειας ήταν σχεδόν τριπλάσιος στην ομάδα που δεν έλαβε την υψηλή δόση της ιριμπεσαρτάνης. Η μελέτη MARVAL⁴³ έδειξε ότι η βαλσαρτάνη μειώνει το ποσό της λευκωματίνης σύζων περισσότερο από ό,τι η αμιλοδιπίνη, ανεξάρτητα από το ύψος της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ΜΛ. Ειδικότερα η βαλσαρτάνη μείωσε τον ρυθμό έκκρισης αλβουμίνης στο 56% (95% CI 49,6-63) έναντι μείωσης στο 92% από τα αρχικά επίπεδα που προκάλεσε η αμιλοδιπίνη. Ακόμη η μείωση με τη βαλσαρτάνη ήταν η ίδια τόσο σε υπερτασικά όσο και στα νορμοτασικά άτομα, ενώ περισσότερα άτομα επανήλθαν σε νορμολευκωματινουρία (29,9% έναντι 14,5% στην αμιλοδιπίνη, $p=0,001$).

Η νεφροπροστατευτική δράση των ΑΥΑ σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου εξετάστηκε στη μελέτη TRANSCEND⁴⁴. Άτομα με καρ-

διαγγειακό νόσημα ή διαβήτη και με διαγνωσμένη επιπλοκή σε όργανο-στόχο έλαβαν τελμισαρτάνη ή εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με τελμισαρτάνη σε ασθενείς με αγγειακή νόσο ή/και σακχαρώδη διαβήτη δεν πέτυχε να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης σύνθετου κλινικού σημείου που περιλάμβανε την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση και τον διπλασιασμό της κρεατινίνης (1,96% στην ομάδα της τελμισαρτάνης έναντι 1,55% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου HR 1,26, 95% CI 0,87-1,89, $p=0,2$). Η αύξηση στην έκκριση της λευκωματίνης ήταν μικρότερη στην ομάδα της τελμισαρτάνης ($p<0,001$) αλλά αντιθέτως η μείωση του eGFR μεγαλύτερη στην ομάδα της τελμισαρτάνης ($-3,2$ ml/min/1,73 m² στην τελμισαρτάνη, $-0,26$ ml/min/1,73 m² στο εικονικό φάρμακο, $p < 0,001$).

Σε ό,τι αφορά την πρόληψη της ΜΑ σε άτομα με ΣΔ, οι μελέτες DIRECT-Prevent 1 και DIRECT-Protect 1^{45,46} δεν έδειξαν όφελος σε άτομα με ΣΔ που έλαβαν καντεσαρτάνη για ένα μέσο διάστημα 4,7 ετών (καντεσαρτάνη έναντι εικονικού φαρμάκου HR 0,95, 95% CI, 0,78-1,16, $p= 0,60$). Άλλη μελέτη⁴⁷ που συνέκρινε την εναλαπρίλη, τη λοσαρτάνη και το εικονικό φάρμακο σε νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 χωρίς μικρολευκωματουρία, δεν έδειξε κανένα όφελος στην εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (επίπτωση εμφάνισης ΜΑ 6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 17% στην ομάδα της Λοσαρτάνης δηλ. υψηλότερη, και αντιστοίχως χαμηλότερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, 4% στην ομάδα της εναλαπρίλης, $p=0,96$). Σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 σχεδιάστηκε η μελέτη ROADMAP⁴⁸ για να εκτιμηθεί όφελος από τη λήψη ολμεσαρτάνης σε ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία και ΣΔ τύπου 2. Βρέθηκε ότι η επίπτωση της ΜΑ στην ομάδα της ολμεσαρτάνης ήταν 8,25% έναντι 9,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά από 3,2 έτη παρακολούθησης και ο κίνδυνος εμφάνισης της ΜΑ μειώθηκε κατά 23% (HR 0,77; 95% CI 0,63-0,94, $p=0,01$). Δεν υπήρχαν διαφορές στις δύο ομάδες στη συχνότητα εμφάνισης διπλασιασμού της κρεατινίνης και στη συχνότητα εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

Συμπερασματικά μπορεί να λεχθεί ότι οι ΑΥΑ μπορεί να δοθούν σε άτομα με ΣΔ και ΜΑ ή μικρολευκωματινουρία, διότι φαίνεται ότι ασκούν νεφροπροστατευτική δράση. Δεν συστήνεται η χορήγησή τους σε νορμοτασικά άτομα με ΣΔ χωρίς ΜΑ με σκοπό την πρωτογενή πρόληψη.

-Διπλός αποκλεισμός με συνδυασμό αΜΕΑ και ΑΥΑ στη διαβητική νεφροπάθεια

Σε πολλές μελέτες βρέθηκε ότι η αύξηση της δόσης των ΑΥΑ οδηγούσε σε αύξηση της νεφροπροστατευτικής δράσης και μείωση του ποσού της λευκωματίνης ούρων, χωρίς σημαντική περαιτέρω επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Σύντομα έγιναν μελέτες για να εκτιμηθεί πιθανό όφελος από ενίσχυση της καταστολής του RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system, σύστημα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης) σε δύο σημεία με συνδυασμό αΜΕΑ και ΑΥΑ. Στις περισσότερες μελέτες (Πίνακας 1) ο συνδυασμός αποδείχθηκε ότι πετυχαίνει μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας από ό,τι η μονοθεραπεία. Στις μελέτες αυτές υποστηρίχθηκε ότι η αντιπρωτεϊνουρική δράση είναι, όχι αποτέλεσμα της συνεργικής αντιυπερτασικής δράσης, αλλά αποτέλεσμα του διπλού αποκλεισμού του RAAS. Οι μελέτες VARIETY⁴⁹ και VANEPH-RON-D⁵⁰ πρόκειται να απαντήσουν στην υπόθεση αν ο διπλός αποκλεισμός του RAAS σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια καθυστερεί την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ή αν μειώνει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τη μονοθεραπεία.

Σε άτομα με ΣΔ χωρίς μικρολευκωματουρία ο διπλός αποκλεισμός του RAAS φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που εκθέτουν τον ασθενή χαμηλού κινδύνου σε αδικαιολόγητο κίνδυνο. Ενδιαφέροντα συμπεράσματα για το παραπάνω έδειξε η μελέτη ON-TARGET⁵⁸. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 25.620 ασθενείς που έλαβαν ραμιπρίλη, τελμισαρτάνη ή συνδυασμό τους. Στους ασθενείς υπήρχαν περίπου 7.000 διαβητικοί. Μετά από 56 μήνες θεραπείας δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας. Επιπλέον στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν διπλή θεραπεία αποκλεισμού του RAAS, υπήρχε μεγαλύτερη συχνότητα σε σύνθετο τελικό σημείο που περιλάμβανε την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση, την ανάγκη για μεταμόσχευση νεφρού, τον διπλασιασμό της κρεατινίνης και τον θάνατο. Ειδικότερα η συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος τελικού σημείου της μελέτης (θάνατος, ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση ή διπλασιασμός της κρεατινίνης) ήταν 13,4% στην ομάδα της τελμισαρτάνης, 13,5% στην ομάδα της ραμιπρίλης και 14,5% στον συνδυασμό τους (HR 1,09, 1,01-1,18, $p=0,037$). Αντιθέτως η ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας εμφάνιζε μικρότερη αύξηση του ποσού

Μελέτη	Φάρμακα	Αποτέλεσμα
Jacobsen et al (2003) ⁵¹	Μπεναζεπρίλη + βαλσαρτάνη ΣΔ τύπου	1-43% επιπλέον μείωση λευκωματινουρίας σε σχέση με μονοθεραπεία (p<0,01) Στατιστικώς σημαντική μείωση του eGFR στον διπλό συνδυασμό σε σχέση με μονοθεραπεία (p<0,01)
Jacobsen et al (2002) ⁵²	Προσθήκη ιριμπεσαρτάνης σε αΜΕΑ/διουρητικό ΣΔ τύπου 1	-37% μείωση της λευκωματινουρίας (95% CI 20-49, p<0,001), όχι μεταβολές του eGFR. Αύξηση του καλίου στον τριπλό συνδυασμό (p=0,02)
Jacobsen et al (2003) ⁵³	Εναλαπρίλη + ιριμπεσαρτάνη ΣΔ τύπου	1-25% μείωση της λευκωματινουρίας (95% CI 15-34, p<0,001) Όχι μεταβολές σε κάλιο και eGFR
Mogensen et al (2000) ⁵⁴ (CALM study)	Λυσινοπρίλη + καντεσαρτάνη ΣΔ τύπου 2	-50% μείωση της σχέσης αλβουμίνης/κρεατ. στον διπλό συνδυασμό (p<0,001) έναντι -24% στην καντεσαρτάνη (p=0,05) και -39% στη λυσινοπρίλη (p<0,001)
Andersen et al (2005) ⁵⁵	Λυσινοπρίλη + καντεσαρτάνη ΣΔ τύπου 1 και 2	Μέση μείωση του λόγου λευκωματινής/κρεατινίνης 0,42 mg/mmol στον διπλό συνδυασμό έναντι 0,16 mg/mmol στη λυσινοπρίλη (p=0,38), όχι στατιστικώς σημαντική διαφορά
Rossing et al (2002) ⁵⁶	Λυσινοπρίλη ή εναλαπρίλη ή συνδυασμός ΣΔ τύπου 2	-28% μείωση λευκωματινουρίας στον διπλό συνδυασμό (p<0,001) σε σχέση με αΜΕΑ Μικρή αλλά όχι στατιστικώς σημαντική μείωση του eGFR στον διπλό συνδυασμό
Tutuncu et al (2001) ⁵⁷	Εναλαπρίλη ή λοσαρτάνη ή συνδυασμός τους ΣΔ τύπου 2	Σημαντική μείωση ρυθμού έκκρισης λευκωματινής για εναλαπρίλη -58% (p=0,0001), -59% για λοσαρτάνη (p=0,0002) και -60% για συνδυασμό (p=0,0003). Όχι στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων p=0,346

της λευκωματινής ούρων (p=0,001). Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας όπως προσδιορίστηκε από τον eGFR ήταν για τη ραμιπρίλη κατά μέσο όρο -2,82 ml/min/1,73 m², για την τελμισταρτάνη κατά μέσο όρο -4,12 ml/min/1,73 m² p<0,001 και για τον συνδυασμό τους κατά μέσο όρο -6,11 ml/min/1,73 m², p<0,001. Συγκρίσιμα και όχι ευνοϊκά αποτελέσματα βρέθηκαν σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με εγκατεστημένη αγγειοπάθεια και ΣΔ που έλαβαν απλώς ΑΥΑ στη μελέτη TRANSCEND. Πολλοί διατύπωσαν την άποψη ότι η μεταβολή του ποσού της λευκωματινής των ούρων δεν είναι προβλεπτικό σημείο για τη νεφρική λειτουργία και επιπλέον ασθενείς χωρίς λευκωματουρία αλλά με αγγειοπάθεια και ΣΔ δεν ωφελούνται από τον διπλό αποκλεισμό του RAAS⁵⁹.

-Ανταγωνιστές αλδοστερόνης

Στη θεραπεία με αΜΕΑ-ΑΥΑ αν και αρχικά παρατηρείται μείωση της αλδοστερόνης ορού, στη συνέχεια, σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών τα επίπεδά της αποκαθίστανται σε ποσό ίδιο και υψηλότερο από τα επίπεδα προ της θεραπείας. Το φαινόμενο οφείλεται στη διέγερση της παραγωγής της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια ή σε αυξημένη

παραγωγή της Αγγειοτενσίνης-II από μεταβολικές οδούς ανεξάρτητες από την επίδραση του μετατροπτικού ενζύμου (παραγωγή μέσω ιστικών χυμασών και καθεψινών)^{60,61}. Η αλδοστερόνη πιθανώς να ενισχύει τη βλαπτική δράση της αγγειοτενσίνης II στο σπειράμα. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χρήση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης στη διαβητική νεφροπάθεια οδηγεί σε μειώσεις της λευκωματουρίας, της τάσης για ίνωση και των αγγειακών βλαβών του σπειράματος. Μελέτες σε μικρές σειρές ατόμων με ΣΔ τύπου 2 συνηγορούν για μείωση της λευκωματουρίας 30-60% σε σχέση με εικονικό φάρμακο, όταν ο ανταγωνιστής της αλδοστερόνης προστίθεται στην υπάρχουσα θεραπεία με αΜΕΑ ή ΑΥΑ⁶². Η προσθήκη ανταγωνιστή αλδοστερόνης σε διαβητικά άτομα με σχέση λευκωματινής/κρεατινίνη >300 mg/g, υπέρταση, και που ήδη λάμβαναν λυσινοπρίλη οδήγησε σε μείωση της σχέσης αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων κατά 34% (p=0,007), έναντι μείωσης 16,8% στην ομάδα της λοσαρτάνης (p=0,2).⁶³ Υποστηρίζεται ότι ο ανταγωνισμός της αλδοστερόνης ασκεί νεφροπροστατευτική δράση μέσω μηχανισμού ανεξάρτητου από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όμως δεν αποδείχθηκε βελτίωση στον eGFR ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν

απώτερα κλινικά σημεία που αφορούν στον νεφρό.

Παρά τα παραπάνω δεδομένα η χρήση της σπιρονολακτόνης περιορίζεται λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της (γυναικομαστία, διαταραχές στύσης-εμμήνου ρύσεως, υπερκαλιαιμία). Ο νεότερος ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, επλερενόνη, έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτη με 286 άτομα με ΣΔ τύπου 2 και μακρολευκωματουρία ως προσθήκη στην υπάρχουσα αντιπερτασική θεραπεία και βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τη λευκωματίνη των ούρων⁶⁴. Αναμένονται μεγαλύτερες μελέτες για να διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επλερενόνης, ιδίως σε ό,τι αφορά τη νεφρική λειτουργία και την επίπτωση της υπερκαλιαιμίας.

–Αναστολείς ρενίνης

Η ευεργετική επίδραση των αΜΕΑ-ΑΥΑ εξασθενεί εξαιτίας του θετικού μηχανισμού feedback με αύξηση της ρενίνης, από την αναστολή της δράσης της AT-1. Μια εύλογη τακτική είναι ο αποκλεισμός της ρενίνης και η δραστική ουσία Αλισκιρένη, που κυκλοφορεί ήδη στην αγορά, δρα στο επίπεδο αυτό⁶⁵. Υποστηρίζεται ότι η αναστολή της ρενίνης επιδρά στα επίπεδα προρενίνης και στην έκφραση των υποδοχέων με τρόπο ανεξάρτητο του RAAS⁶⁶. Η προρενίνη και η υπερέκφραση των υποδοχέων προρενίνης σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη συχνότητα μικροαγγειακών επιπλοκών. Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες⁶⁷ για την επίδραση της αλισκιρένης στη διαβητική νεφροπάθεια και βρέθηκε ότι σε θεραπεία με αλισκιρένη ή ιριμπεσαρτάνη για 2 μήνες σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και υπέρταση, η αλισκιρένη ήταν ισοδύναμη με την ιριμπεσαρτάνη στη μείωση του ποσού της λευκωματίνης (–48% στην αλισκιρένη $p < 0,001$, –58% την ιριμπεσαρτάνη $p < 0,001$ σε σχέση με εικονικό φάρμακο) ενώ ο συνδυασμός τους οδήγησε σε επιπλέον μείωση της αποβαλλόμενης από τα ούρα λευκωματίνης (–71%, $p < 0,001$ σε σχέση με εικονικό φάρμακο). Η μείωση του eGFR ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με εικονικό φάρμακο και μεγαλύτερη στον συνδυασμό (–11,7 ml/min/1,73 m²). Η μελέτη AVOID⁶⁸ πραγματοποιήθηκε σε 599 άτομα με ΣΔ τύπου 2 και υπέρταση που λάμβαναν ήδη λοσαρτάνη σε σταθερή δόση 100 mg. Βρέθηκε ότι η προσθήκη της αλισκιρένης για 24 εβδομάδες οδηγεί σε μείωση 20% της σχέσης λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων (95% CI 9-30, $p < 0,01$), έναντι μείωσης 12,5% στην ομάδα που λάμβανε λοσαρτάνη και εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές στην αρτηριακή

πίεση ήταν μικρές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και όχι στατιστικά σημαντικές (μέση μείωση – 2 mmHg στη συστολική πίεση στην ομάδα του συνδυασμού, $p = 0,07$). Η μελέτη ALTITUDE⁶⁹ διεξήχθη σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 που είχαν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (μέση eGFR = 50 ml/min/1,73 m²), αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και εξέτασε την επίδραση της προσθήκης στην αλισκιρένη ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, διότι διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα μη θανατηφόρου ΑΕΕ, επιπλοκών νεφρικής λειτουργίας, υπερκαλιαιμίας και υπότασης μετά 18-24 μήνες θεραπείας στην ομάδα που λάμβανε συνδυασμένη αγωγή με Αλισκιρένη και ένα ακόμη φάρμακο του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης⁷⁰. Λόγω των στοιχείων αυτών η προσθήκη Αλισκιρένης σε αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε άτομα με ΣΔ και νεφροπάθεια δεν συστήνεται και πιθανώς να είναι επιβλαβής, ενώ ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται και στην υπέρταση.

–Ανταγωνιστές ασβεστίου

Η κατηγορία θεωρείται μια εναλλακτική επιλογή για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με ΣΔ, εντούτοις η αξία τους στην πρόληψη και θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας είναι αμφιλεγόμενη και πιθανώς όχι όμοια για όλα τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής^{71,72}. Τα φάρμακα της κατηγορίας διακρίνονται σε διυδροπυριδίνες, π.χ. νιφεδιπίνη, και σε μη διυδροπυριδίνες (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη). Οι ανταγωνιστές ασβεστίου δρουν κυρίως μέσω αγγειοδιαστολής στο προσαγωγό αρτηριόλιο του σπειράματος, ενώ στο απαγωγό η δράση τους είναι ποικίλη. Πιστεύεται ότι οι μη διυδροπυριδίνες προκαλούν σχετικά σημαντική αγγειοδιαστολή και στο απαγωγό αρτηριόλιο, με αποτέλεσμα πιο σημαντική μείωση της ενδοσπειραματικής υδροστατικής πίεσης και επομένως μείωση της σπειραματικής υπερτροφίας. Σε ορισμένες μελέτες αποδείχθηκε ότι οι μη διυδροπυριδίνες ασκούν πιο αποτελεσματική νεφροπροστασία.

Σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και αρχόμενη νεφροπάθεια υπάρχουν αναφορές για ισοδύναμη δράση της νιφεδιπίνης με την καπτοπρίλη στην αρτηριακή πίεση, αλλά αύξηση του ποσού της λευκωματίνης με νιφεδιπίνη έναντι μείωσης της καπτοπρίλης^{73,74}. Σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και νεφροπάθεια δεν βρέθηκε ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου μπορούν να μειώσουν τη λευκωματουρία. Σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια οι διυδροπυριδίνες δεν έδειξαν

μείωση της λευκοματίνης των ούρων⁷⁵. Αντίθετα οι μη διυδροπυριδίνες έδειξαν μείωση της λευκοματίνης ούρων στην ίδια ομάδα ασθενών⁷⁶. Σε μελέτη βρέθηκε ότι ο συνδυασμός τραντολαπρίλης και βεραπαμής προκαλεί σημαντικότερη μείωση στη λευκοματίνη ούρων, από ό,τι το κάθε φάρμακο ξεχωριστά, ανεξάρτητα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (-33% με τραντολαπρίλη, -27% με βεραπαμής και -62% μείωση με τον συνδυασμό $p < 0,001$)⁷⁷. Υπήρξαν στο παρελθόν αμφιβολίες για την ασφάλεια των ανταγωνιστών ασβεστίου σε διαβητικά άτομα με υπέρταση, καθώς διάφορες μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι μελέτες ABCD⁷⁸ (νισολδιπίνη), FACET⁷⁹ (αμλοδιπίνη έναντι φοσινοπρίλης) και μία μετα-ανάλυση⁸⁰ (νιφεδιπίνη βραχείας διάρκειας), έδειξαν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ανταγωνιστές ασβεστίου. Αντιθέτως οι μελέτες HOT⁸¹ και Syst-Eur⁸² έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα. Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα καθιστούν τους ανταγωνιστές ασβεστίου φάρμακα δεύτερης γραμμής στη διαβητική νεφροπάθεια.

-β-αποκλειστές

Η καρδιοπροστατευτική δράση των β-αποκλειστών είναι γνωστή, αλλά τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής δεν δείχνουν ευεργετική δράση στην προστασία του νεφρού. Πρώτες μελέτες πριν από σχεδόν είκοσι έτη εξέτασαν την επίδραση των β-αποκλειστών στη μικρολευκωματουρία και δεν έδειξαν ευνοϊκή επίδραση στη μικρολευκωματουρία έναντι των αΜΕΑ^{83,84}. Στη μελέτη GEMINI⁸⁵ περίπου 1.200 άτομα με ΣΔ τύπου 2 και υπέρταση έλαβαν μετοπρολόλη ή καρβεντιλόλη ως προσθήκη σε προϋπάρχουσα θεραπεία με αΜΕΑ, με σκοπό να επιτευχθούν φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα που έλαβε καρβεντιλόλη, η λευκοματινουρία μειώθηκε κατά 16% (95% CI 5,9-25,3 $p = 0,003$), ενώ μικρότερο ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μικρολευκωματινουρία στην ομάδα της καρβεντιλόλης έναντι της μετοπρολόλης (6,6% έναντι 11,1%, $p = 0,03$). Επιπλέον η καρβεντιλόλη σταθεροποίησε τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA). Δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης των δύο ομάδων, ενώ μεταξύ των ατόμων με μικρολευκωματινουρία και ΣΔ, τα επίπεδα μείωσης του ποσού της λευκοματίνης ήταν τα ίδια και στην ομά-

δα της μετοπρολόλης αλλά και στην καρβεντιλόλη. Η υπεροχή της καρβεντιλόλης στην καθυστέρηση πρωτοεμφανιζόμενης μικρολευκωματουρίας, αποδίδεται στη δράση της ως α-αποκλειστή, στην αντιοξειδωτική δράση στα αγγεία, αλλά και στην καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, εν αντιθέσει με άλλους β-αποκλειστές, που ως γνωστόν προκαλούν ήπια αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης. Η αξία των β-αποκλειστών εξαιτίας της χρησιμότητάς τους σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, τους καθιστά χρήσιμους σε άτομα με ΣΔ και στεφανιαία νόσο, αλλά δεν θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας, χωρίς συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Επιπλέον οι αποκλειστές τρίτης γενιάς καρβεντιλόλη και νεμπιβολόλη θεωρούνται εύλογη επιλογή, ως προσθήκη σε ήδη χορηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή, λόγω της ευνοϊκής επίδρασής τους στο ενδοθήλιο και το μεταβολικό σύνδρομο⁸⁶.

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα στη διαβητική νεφροπάθεια

Η επίδραση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στη διαβητική νεφροπάθεια μόλις τώρα αρχίζει να μελετάται. Πιστεύεται ότι η μείωση των λιπιδίων καθυστερεί την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας⁸⁷. Στη μελέτη HPS η λήψη σιμβαστατίνης 40 mg ελάττωσε τον ρυθμό έκπτωσης του GFR σε άτομα με ΣΔ ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο της χοληστερόλης⁸⁸. Η μελέτη CARDS⁸⁹ εξέτασε την επίδραση της ατορβαστατίνης σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη βρέθηκε ότι η ατορβαστατίνη ασκεί ήπια ευνοϊκή επίδραση στον GFR, αλλά δεν επηρεάζει την επίπτωση της μικρολευκωματινουρίας (HR 1,49; 95% CI 0,73-3,04, $p = 0,3$), επιπλέον μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα τόσο σε αυτούς με φυσιολογικό όσο και με μειωμένο GFR. Η μελέτη AdDIT⁹⁰ θα εξετάσει τη χορήγηση κιναπρίλης με ή χωρίς ατορβαστατίνη σε εφήβους με ΣΔ τύπου 1 με κύριο τελικό σημείο τη μεταβολή της έκκρισης της λευκοματίνης ούρων. Αντιθέτως με τα παραπάνω, στη μελέτη PREVEND-IT⁹¹ η πραβαστατίνη δεν μείωσε τη λευκοματίνη των ούρων σε ασθενείς που έλαβαν μέρος (δεν ήταν απαραίτητα διαβητικοί). Στη μελέτη SHARP⁹² συμμετείχαν 9.270 άτομα με χρόνια νεφρική νόσο εκ των οποίων οι 3.023 ήταν σε εξωνεφρική κάθαρση. Εξετάσθηκε η επίδραση του διπλού συνδυασμού σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης σε μείζονα αγγειακά συμβάματα (δηλ. μη θανατηφό-

ρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή θάνατος από στεφανιαία νόσο, μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ανάγκη για διενέργεια παρέμβασης αγγειακής επαναγγείωσης). Επιπλέον βρέθηκε ότι ο διπλός συνδυασμός σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης δεν εμφάνισε στατιστικώς σημαντική μείωση σε κανένα σημείο σε ό,τι αφορά την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας στους ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε εξωνεφρική κάθαρση. Έτσι ο συνδυασμός σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης μείωσε την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση 33,9% έναντι 34,6% του εικονικού φαρμάκου ($p=0,41$), την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ή θανάτου κατά 47,7% έναντι 48,3% του εικονικού φαρμάκου ($p=0,34$) και την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ή διπλασιασμό κρεατινίνης κατά 38,2% έναντι 40,2% στο εικονικό φάρμακο ($p=0,09$). Τονίζεται ότι το 23% του συνόλου των ατόμων που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν διαβητικοί.

Μία μετα-ανάλυση⁹³ υποστηρίζει ότι οι στατίνες τείνουν να μειώσουν τη λευκωματίνη των ούρων στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στις μελέτες. Το επιβεβαιωμένο όφελος των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και κυρίως των στατινών στο ενδοθήλιο και η ανασταλτική τους δράση στην αθηρωματοσκλήρωση, τα καθιστά χρήσιμο εργαλείο στην πολυπαραγοντική προσέγγιση του διαβητικού ασθενούς.

Νεότερες προοπτικές στη φαρμακευτική αγωγή της διαβητικής νεφροπάθειας

Είναι φανερό ότι δεν υπάρχει κατηγορία φαρμάκων που να προκαλεί σημαντική αλλαγή στην εξέλιξη της νόσου προς βελτίωση. Από παθοφυσιολογικής πλευράς φαίνεται ότι η νόσος έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία και επομένως θα ήταν σκόπιμο να αναπτυχθούν νέα φάρμακα που επεμβαίνουν στις βλαπτικές παθοφυσιολογικές εξεργασίες άλλων μεταβολικών οδών εκτός του RAAS. Ήδη δοκιμάζονται νέες ουσίες, τόσο σε πειραματικό στάδιο όσο και σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς για να διαπιστωθεί η δράση τους στη διαβητική νεφροπάθεια.

Η θειαμίνη (βιταμίνη Β1) και το παράγωγό της benfotiamine⁹⁴ θεωρείται ότι έχουν ευνοϊκή επίδραση στη διαβητική νεφροπάθεια μέσω ελαττωμένης ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C, μείωσης του οξειδωτικού stress και της γλυκοζυλίωσης. Μια μικρή έρευνα σε άτομα με ΣΔ δείχνει μείωση της μικρολευκωματινουρίας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (30,1 έναντι 35,5 mg/24 h, $p<0,01$) μετά από τρεις μήνες θεραπεία με υψηλή δόση θειαμίνης⁹⁵.

Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η benfotiamine αυξάνει τα επίπεδα θειαμίνης, αλλά δεν επηρεάζει την αποβολή λευκωματίνης σε διαβητικούς ασθενείς.

Το πειραματικό φάρμακο alagebrium^{96,97} διασπά τα AGEs (τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης) και έχει επιδείξει in vitro και σε πειραματόζωα ευνοϊκή επίδραση στη διαβητική νεφροπάθεια. Πιστεύεται επιπλέον ότι επιδρά ευνοϊκά στο ενδοθήλιο των αγγείων⁹⁸, αναστέλλει την αθηρωματοσκλήρωση και εμποδίζει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Αναμένονται τα πρώτα αποτελέσματα σε διαβητικά άτομα. Η rimagedine είναι επίσης αναστολέας των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και σε μελέτες δείχνει ότι μειώνει την αποβολή της λευκωματίνης στα ούρα και τον ρυθμό έκπτωσης του GFR σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 που έλαβαν το σκεύασμα για δύο με τέσσερα έτη, η μείωση όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (μείωση 6,26 ml/min/1,73 m² έναντι 9,80 ml/min/1,73 m² στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p=0,05$)⁹⁹.

Άλλη υποσχόμενη κατηγορία φαρμάκων στη διαβητική νεφροπάθεια είναι οι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης Cβ. Θεραπεία με τον αναστολέα της πρωτεϊνικής κινάσης Cβ ruboxistaurin^{100,101} (Arxxant®) βρέθηκε ότι ελαττώνει την έκκριση της λευκωματίνης και σταθεροποιεί τον GFR, τόσο σε μελέτες με πειραματόζωα, όσο και σε μελέτες ατόμων με ΣΔ τύπου 2. Το σκεύασμα φαίνεται να ασκεί ευνοϊκή δράση και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η Bardoxolone είναι ένα τρι-τερπενοειδές που χορηγείται από το στόμα επιδεικνύοντας αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση σε άτομα με ΣΔ και χρόνια νεφρική νόσο. Χορηγήθηκε σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο με eGFR 20-45 ml/min/m² για διάστημα 52 μηνών και προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση του eGFR σε σχέση με εικονικό φάρμακο ($10,4 \pm 1,5$ ml/min/m² $p<0,001$ μετά από 24 μήνες θεραπείας, η αύξηση διατηρήθηκε μέχρι την 52η εβδ.)¹⁰². Η μελέτη BEACON που σχεδιάστηκε να εξετάσει την επίδραση της Bardoxolone στη νεφρική λειτουργία και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και νεφρική νόσο με eGFR 15-30 ml/min/m² διακόπηκε πρόσφατα λόγω υψηλής θνησιμότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών στα άτομα που έλαβαν το φάρμακο¹⁰³.

Η γλυκοζαμινογλυκάνη χαμηλού μοριακού βάρους sulodexide^{104,105} χορηγούμενη από το στόμα, βρέθηκε επίσης να ελαττώνει τα επίπεδα λευκωματίνης ούρων, τόσο σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 όσο και τύ-

που 2. Η αντιφλεγμονώδης ουσία Bindarit που δρα ως αναστολέας της MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) πιστεύεται ότι ασκεί νεφροπροστασία σε διαβητικά πειραματόζωα, ενώ ήδη δοκιμάζεται και σε άτομα με ΣΔ¹⁰⁶. Αναφορές για μείωση της λευκωματινής σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια υπάρχουν και για την πεντοξυφιλίνη^{107,108} (Tarontal®) αν και η μείωση που προκαλεί είναι στατιστικά σημαντική μόνο στη μακρολευκωματινουρία.

Η Pirfenidone (Esbriet®) εγκρίθηκε για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης αλλά σε μία μελέτη φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στη νεφροπάθεια του διαβήτη αυξάνοντας τον eGFR σε άτομα με ΣΔ, λευκωματινουρία και ελαττωμένο GFR¹⁰⁹. Περιορισμένες αναφορές επισημαίνουν νεφροπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (Bosentan-Avosentan)¹¹⁰⁻¹¹¹. Όλα τα παραπάνω σκευάσματα βρίσκονται σε στάδιο μελετών και η έρευνα θα δείξει κατά πόσο μπορεί να τροποποιήσουν με ασφάλεια τη φυσική ιστορία της διαβητικής νεφροπάθειας.

Abstract

Tsavaridis I, Georgopoulou-Karanikola Th, Tsartsalis S, Mironidou-Tzouveleki M. Drugs for diabetic nephropathy. Hellenic Diabetol Chron 2012; 4: 227-242.

Diabetic nephropathy is a complication of diabetes due to multifactorial causes. According to existing data there is no unique therapeutic approach to the disease. Drugs which have been used with remarkable results are the angiotensin converting enzyme inhibitors as well as the newer antihypertensives (AII receptor blockers-renin inhibitors-aldosterone antagonists) which may prevent renal failure. Newer studies using composite endpoints such as need for dialysis or cardiovascular events show that a multidisciplinary approach is required to regulate glucose, lipid and blood pressure levels. Intensive research is also being conducted with medications that affect target molecules involved in the pathophysiology of the disease the results of which are expected to increase treatment options.

Βιβλιογραφία

1. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic Kidney Disease in Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson A.M, Moses AM, Smith RJ, Joslins Diabetes Melitus, 14th edition, Lippincott Williams & Wilkins 2004: 925-949.
2. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabete-2012. Diabetes Care 2012; 35 Suppl 1: S4-S10.
3. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Com-

plications Research Group. 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. JAMA 2003; 290: 2159-67.

4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002; 287: 2563-9.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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.
6. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? Diabet Med. 2008; 25 Suppl 2: 25-9.
7. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2000; 23 Suppl 2: B21-9.
8. Ismail-Beigi F, Craven T, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010; 376: 419-30.
9. Cushman WC, Evans GW, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-85.
10. Patel A, MacMahon S, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
11. Patel A, MacMahon S, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829-40.
12. Abraira C, Emanuele N, et al. Glycemic control and complications in type II diabetes. Design of a feasibility trial. VA CS Group (CSDM). Diabetes Care 1992; 15: 1560-71.
13. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2010; 55: 835-47.
14. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. J Hypertens 2006; 24: 2047-55.
15. Tanimoto M, Fan Q, Gohda T, Shike T, Makita Y, Tomino Y. Effect of pioglitazone on the early stage of type 2 diabetic nephropathy in KK/Ta mice. Metabolism 2004; 53: 1473-9.
16. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Hayashi K, Ebihara I, Koide H. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. J Diabetes Complications 2000; 14: 250-4.

17. *Amador-Licona N, Guzar-Mendoza J, Vargas E, Sánchez-Camargo G, Zamora-Mata L.* The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2000; 31: 571-5.
18. *Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS.* Lowering the threshold for defining microalbuminuria: effects of a lifestyle-metformin intervention in obese "normoalbuminuric" non-diabetic subjects. *Am J Hypertens* 2008; 21: 105-10.
19. *Liu Q, Adams L, Broyde A, Fernandez R, Baron AD, Parkes DG.* The exenatide analogue AC3174 attenuates hypertension, insulin resistance, and renal dysfunction in Dahl salt-sensitive rats. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 32.
20. *Park CW, Kim HW, et al.* Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1227-38.
21. *Hattori S.* Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2011; 58: 69-73.
22. *Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE.* Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD002967.
23. *Hamilton CA.* Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus in patients with CKD. *J Ren Care* 2012; 38 Suppl 1: 59-66.
24. *Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG.* Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 865-79.
25. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease.* *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2): S12-154.
26. *Neumiller JJ, Setter SM.* Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 324-42.
27. *Taguma Y, Kitamoto Y, et al.* Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985; 313: 1617-20.
28. *The EUCLID Study Group.* [No authors listed]. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
29. *Mauer M, Zinman B, et al.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.
30. *The Collaborative Study Group. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
31. *European Microalbuminuria Captopril Study Group. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF.* Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-9.
32. *ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group.* Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
33. *Baba S, J-MIND Study Group.* Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.
34. *Ruggenti P, Fassi A, et al.* Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
35. *Chan JC, Ko GT, Leung DH, Cheung RC, Cheung MY, So WY, Swaminathan R, Nicholls MG, Critchley JA, Cockram CS.* Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2000; 57: 590-600.
36. *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.
37. *Lacourcière Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G.* Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Three-year analysis. *Hypertension* 1993; 21 (6 Pt 1): 786-94.
38. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39.* UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
39. *Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J.* Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
40. *Brenner BM, Cooper ME, et al.* RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
41. *Hunsicker LG, Atkins RC, et al.* Collaborative Study Group. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S99-101.
42. *Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P.* Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
43. *Viberti G, Wheeldon NM.* MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
44. *Mann JF, Schmieder RE, et al.* TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 1-10

45. *Bilous R, Chaturvedi N, et al.* Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20, W3-4.
46. *Chaturvedi N, Porta M, et al.* DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394-402.
47. *Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes (RASS). *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.
48. *Haller H, Ito S, et al.* ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17.
49. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494715?term=VALID+STUDY+IN+DIABETES&rank=1>
50. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00555217?term=VA+NEPHRON&rank=1>
51. *Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH.* Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 992-9.
52. *Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH.* Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019-24.
53. *Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH.* Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874-80.
54. *Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
55. *Andersen NH, Poulsen PL, et al.* Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273-7.
56. *Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH.* Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-74.
57. *Tütüncü NB, Gürlek A, Gedik O.* Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol* 2001; 38: 157-61.
58. *Mann JF, Schmieder RE, et al.* ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
59. *Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al.* On behalf of the ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk: Results From the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Circulation* 2011; 123: 1098-1107.
60. *Rossi GP.* Aldosterone breakthrough during RAS blockade: a role for endothelins and their antagonists? *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 262-8.
61. *Bomback AS, Klemmer PJ.* The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486-92.
62. *Strippoli GF, Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR.* Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-51.
63. *Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD.* Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2641-50.
64. *Epstein M, Williams GH, et al.* Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-51.
65. *Estacio RO.* Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes: role of direct renin inhibitors. *Postgrad Med* 2009; 121: 33-44.
66. *Estacio RO, Nguyen G, Danser AH.* Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol* 2008; 93: 557-63.
67. *Persson, F, et al.* Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32, 1873-1879.
68. *Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK.* AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
69. *Parving HH, Brenner BM, et al.* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71.
70. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml>
71. *Nielsen B, Flyvbjerg A.* Calcium channel blockers - the effect on renal changes in clinical and experimental diabetes: an overview. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 581-5.
72. *Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, Wetzels JF.* Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998; 53: 1559-73.
73. *Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group.* Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991; 302: 210-6.
74. *Mimran A, Insua A, Ribstein J, Monnier L, Bringer J, Mirouze J.* Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1988; 6: 919-23.
75. *Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S.* Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int.* 1996; 50: 1641-50.

76. Bakris GL. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990; 112: 707-8.
77. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-9.
78. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. 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.
79. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
80. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995; 92: 1326-31.
81. Hansson L, Zanchetti A, 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.
82. Tuomilehto J, Rastenyte D, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
83. Friedman PJ, Dunn PJ, Jury DR. Metoprolol and albumin excretion in diabetes. *Lancet* 1986; 2: 1042-3.
84. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, Nyberg G, Aurell M. Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *BMJ* 1990; 300: 904-7.
85. Bakris GL, Fonseca V, et al. GEMINI Investigators. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 1309-15.
86. Bakris GL, Fonseca V, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
87. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2001; 59: 260-9.
88. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
89. Colhoun HM, Betteridge DJ, et al. CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 810-9.
90. Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial Research Group. Adolescent type 1 Diabetes Cardio-renal Intervention Trial (AdDIT). *BMC Pediatr*. 2009; 9: 79.
91. Asselbergs FW, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-16.
92. Baigent C, Landray MJ, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 25; 377: 2181-92.
93. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-24.
94. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003; 52: 2110-20.
95. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, Larkin JR, Akhtar MW, Shafi T, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* 2009; 52: 208-12.
96. Coughlan MT, Forbes JM, Cooper ME. Role of the AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes. *Kidney Int Suppl* 2007; 106: S54-60.
97. Peppas M, Brem H, Cai W, Zhang JG, Basgen J, Li Z, Vlasara H, Uribarri J. Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am J Nephrol* 2006; 26: 430-6.
98. Zieman SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, Corretti MC, Capriotti A, Gerstenblith G, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 577-83.
99. Bolton WK, Catran DC, et al. ACTION I Investigator Group. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 32-40.
100. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2686-90.
101. Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ, Lin TE, Anderson PW. PKC-DRS, PKC-DMES, and PKC-DRS 2 Study Groups. Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 631-6.
102. Pergola PE, Raskin P, et al. BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327-36.
103. ClinicalTrials.gov NCT01351675 Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes (BEACON).
104. Blouza S, Dakhli S, et al. DAVET (Diabetic Albuminuria Vessel Tunisia Study Investigators). Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2010; 23: 415-24.
105. Weiss R, Niecestro R, Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs* 2007; 67: 2681-96.
106. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01109212>

107. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 454-63.
108. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 55-62.
109. Sharma K, Ix JH, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1144-51.
110. Cosenzi A, Bernobich E, Trevisan R, Milutinovic N, Borri A, Bellini G. Nephroprotective effect of bosentan in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 752-6.
111. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, Viberti G. ASCEND Study Group. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 527-35.

Λέξεις-κλειδιά:

Υπογλυκαιμικά φάρμακα
Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
της Αγγειοτενσίνης
Αποκλειστές των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II
Ανταγωνιστές της Αλδοστερόνης
Αναστολείς ρενίνης
Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Key-words:

Hypoglycemic agents
Angiotensin converting enzyme inhibitors
Angiotensin II receptor blockers
Aldosterone antagonists
Renin Inhibitors
Lipid-lowering drugs