

AGGIORNAMENTO

CONTROLLO INTENSIVO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE IN CORSO DI DIABETE TIPO 2: UNA SFIDA DIFFICILE

Intensive management of cardiovascular risk factors and progression of renal damage in type 2 diabetes: a tasking challenge

PAOLA FIORETTO¹, ANNA SOLINI²

¹Dipartimento di Medicina, Università di Padova;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa

SUMMARY

Diabetic nephropathy, main cause of end stage renal failure, is characterized by a high cardiovascular morbidity and mortality. In the last twenty years several efforts paid to adequately manage hyperglycemia and hypertension, even determining an increased survival of these patients, have not significantly influenced the prevalence of this complication; moreover, the natural history of the disease has radically changed in comparison with the classical schemes. On this basis, a deep knowledge of the less common phenotypes is required, in combination with a multifaceted therapeutic approach, that should include behavioral and dietetic rules and a strict management of any risk factor, aimed at significantly reducing the risk to develop such dangerous diabetes complication.

Keywords: *albuminuria, glomerular filtration rate, intensive metabolic control, blood pressure control, residual risk.*

Introduzione

La nefropatia diabetica (ND), complicanza cronica del diabete tipo 1 e tipo 2, rappresenta la principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD) nei paesi sviluppati (1). I pazienti diabetici nefropatici sono gravati da un importante aumento

della morbilità e della mortalità cardiovascolare (CV), che è già evidente in presenza di disfunzione renale lieve e aumenta in modo esponenziale man mano che il danno renale progredisce; questo ha portato, nelle ultime decadi, ad una strategia terapeutica volta a ridurre il rischio CV in questi pazienti che ha avuto un certo successo in termini di aumento della loro sopravvivenza, ma che sembra non averne migliorato la prognosi in senso renale, tant'è che l'incidenza e la prevalenza di nefropatia diabetica sono in aumento (2). Questo è, almeno in parte, attribuibile ad un profondo cam-

Indirizzo per la corrispondenza

Anna Solini, MD PhD

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa

Via Roma, 67 - 56100 Pisa

e-mail: anna.solini@med.unipi.it

biamento nella storia naturale della malattia a cui si è assistito negli ultimi 20 anni, e che porterà ragionevolmente ad una revisione delle strategie terapeutiche atte a contrastare questa temibile complicanza.

Lo scopo principale di questa rassegna è, alla luce della letteratura più recente, rivedere le evidenze a supporto del ruolo del controllo intensivo della glicemia, della pressione arteriosa e del profilo lipidico nel rallentare la progressione del danno renale in corso di diabete tipo 2 (T2D).

Storia naturale della nefropatia diabetica

Le conoscenze classiche sulla storia naturale della nefropatia diabetica derivano essenzialmente da studi condotti nel diabete tipo 1 (T1D) (3), dove essa viene classicamente suddivisa in 5 stadi evolutivi. La stessa stadiazione viene utilizzata anche per il T2D, nonostante le conoscenze sulla storia naturale siano meno precise.

La caratteristica principale dello stadio I è la presenza di un aumento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), il cui ruolo nel successivo sviluppo di albuminuria e di riduzione del GFR stesso non è affatto chiaro. La struttura renale è normale, fatta eccezione per un aumento del volume glomerulare.

Lo stadio II, clinicamente silente, è caratterizzato dalla presenza di una normale escrezione urinaria di albumina (AER); il GFR può essere normale o elevato. Nonostante il silenzio clinico, in questo stadio cominciano a svilupparsi tutte le alterazioni che caratterizzano la glomerulopatia diabetica. La maggior parte dei pazienti diabetici (70%) non sviluppa nefropatia e rimane in questo stadio.

Lo stadio III, chiamato anche nefropatia incipiente, è caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria persistente (AER:

20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, o 30-300 mg/24 ore o 30-300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina). In questo stadio il GFR è ancora preservato, ma i valori presorici cominciano ad aumentare, superando spesso il *range* di normalità. La glomerulopatia diabetica è di grado medio-moderato.

Lo stadio IV, chiamato anche nefropatia clinica, è caratterizzato dalla presenza di proteinuria (AER: >200 $\mu\text{g}/\text{min}$, o >300 mg/24 ore o 30-300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina), che in alcuni pazienti può essere di entità tale da condurre alla sindrome nefrosica. La quasi totalità dei pazienti presenta ipertensione arteriosa. La glomerulopatia diabetica è molto avanzata e sono presenti lesioni anche a livello tubulare, interstiziale e vascolare. Lo stadio V, insufficienza renale cronica evolvente verso la ESRD, è caratterizzato dai sintomi dell'uremia; la maggior parte delle strutture renali presenta sclerosi e vi è necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto).

Nonostante questa stadiazione venga tuttora molto usata, la storia naturale della nefropatia, soprattutto nel T2D, è molto cambiata nelle ultimi 20 anni, verosimilmente in relazione alle più aggressive ed efficaci misure di prevenzione e trattamento rispetto al passato, con particolare riferimento al migliore controllo glicemico e pressorio. I concetti che richiedono una "rivalutazione critica" sono, essenzialmente, l'obbligatorietà della progressione della microalbuminuria a macroalbuminuria e il rapporto temporale tra sviluppo di micro/macroalbuminuria e declino del GFR, con la prima che necessariamente precede il secondo.

Progressione della albuminuria

Nel T1D, la prevalenza della microalbuminuria è intorno al 20%, con raro riscontro nei primi 5-7 anni di malattia. Studi recenti hanno dimostrato che la percentuale di pazienti microalbuminurici che progredisce

alla proteinuria clinica è di molto inferiore a quanto si credeva in passato, attestandosi intorno al 20-40%; inoltre dal 30 al 50% dei pazienti rimane microalbuminurico, e il 20-40% nell'arco di dieci anni regredisce alla normoalbuminuria (4, 5).

Nel T2D, la prevalenza della microalbuminuria è intorno al 20%. Va sottolineato che la microalbuminuria può presentarsi già alla diagnosi o a breve distanza da essa, probabilmente perché l'esordio della malattia risale, in realtà, a parecchi anni prima. Nello studio UKPDS è stata riportata una transizione annuale dalla micro alla macroalbuminuria del 2,8%, quindi 28% nell'arco di 10 anni (6). Nello studio Steno II, nell'arco di 8 anni di follow-up di 151 pazienti con T2D e microalbuminuria, il 31% dei pazienti progrediva alla proteinuria, il 31% regrediva alla normoalbuminuria ed il 38% rimaneva microalbuminurico (7). Riassumendo, nel T2D la progressione nell'arco di dieci anni va dal 28 al 40%; come nel T1D, la regressione alla normoalbuminuria è un fenomeno frequente (20-40%), ed è verosimilmente da attribuire al diffuso utilizzo dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (8).

Declino del GFR in assenza di aumento dell'AER

L'altro aspetto della storia naturale che va profondamente riconsiderato si basa sulla crescente descrizione di un "fenotipo non-albuminurico", riportato anche nel T1D e che riconosce, tra i principali determinanti, l'età e il grado di controllo metabolico (9). Questa modalità di presentazione del danno renale appare ancora più frequente nel T2D, dove è stata descritta sia in studi cross-sectional che prospettici (10-12), incluso lo studio RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events), uno studio prospettico osservazionale italiano tuttora in corso su quasi 16.000 pa-

zienti con T2D, dove la prevalenza della malattia renale cronica, intesa come danno renale di classe III o superiore secondo la NKF era del 18,8%; il 56,6% di questi pazienti era normoalbuminurico (13).

L'alta prevalenza di questo fenotipo è anche confermata in importanti trial di intervento, quali l'ADVANCE e il FIELD (6,6% e 59,3% dei pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m², rispettivamente (14, 15).

I meccanismi patogenetici, comuni o diversi, che sottostanno a queste due diverse manifestazioni di malattia renale sono complessi e, in parte, non ancora noti; una ipotesi attualmente accreditata è che alla base dell'aumento della albuminuria ci sia un danno microvascolare con lesioni elettivamente localizzate al livello del glomerulo, quali l'ispessimento della membrana basale glomerulare e ancor prima, la perdita dei podociti, mentre la riduzione del GFR sia da attribuire ad un danno macrovascolare favorito da condizioni quali l'invecchiamento, l'ipertensione, la dislipidemia, con lesioni a carico delle arteriole e delle arterie di piccolo calibro.

Ai fini della identificazione puntuale di tutti i pazienti a rischio, di estrema importanza poiché sia il ridotto GFR che l'albuminuria sono potenti fattori di rischio per eventi cardiovascolari maggiori (14), è comunque utile sottolineare una associazione preferenziale del fenotipo non albuminurico con il sesso femminile (13, 16), mentre la associazione con la retinopatia e l'ipertensione, nonché con il grado di controllo metabolico, è più debole di quella evidente in pazienti con coesistenza di albuminuria e ridotto GFR.

Riassumendo:

- Lo sviluppo di albuminuria e la riduzione del GFR appaiono come manifestazioni gemelle ma non sempre né necessariamente coesistenti del danno renale, che sostengono meccanismi patogenetici ed

implicazioni diagnostiche e prognostiche diverse, e che potrebbero richiedere approcci terapeutici diversi.

- La sola valutazione della escrezione urinaria di albumina non permette di identificare tutti i pazienti diabetici con danno renale a rischio di procedere verso la ESRD, e la stima del GFR, attraverso una delle molte formule di uso comune, deve far parte della routine clinica del medico di medicina generale e dello specialista.

Controllo glicemico e outcome renale nel diabete tipo 2

Il ruolo cardine del buon controllo glicemico nel prevenire l'insorgenza e nel rallentare la progressione della nefropatia nel corso del T2D non è in discussione: già lo studio UKPDS, diversi anni fa, dimostrò come, anche nel T2D, come già evidenziato dal DCCT-EDIC nel T1D (17), uno stretto controllo della glicemia era in grado di arginare la progressione delle complicanze microvascolari, con una riduzione del rischio del 25% sull'*endpoint* microvascolare cumulativo (insufficienza renale terminale o morte o emorragia vitreale o trattamento fotocoagulativo retinico) (18).

Alla chiusura dello studio, i pazienti dello UKPDS tornarono ad essere seguiti dai loro *general practitioners*, e già un anno dopo la fine dello studio si perse la differenza significativa nel grado di controllo metabolico tra i due gruppi; ciò nonostante, a 10 anni, permaneva lo stesso grado di riduzione delle complicanze microvascolari, oltre al raggiungimento di una significatività nelle differenze relative agli eventi cardiovascolari e alla mortalità (19). Il punto in discussione non è, quindi, l'utilità del controllo metabolico intensivo nella prevenzione delle complicanze microvascolari, ed in particolare del danno renale, ma

quanto stretto debba essere questo controllo della glicemia.

Lo studio VADT, il cui *endpoint* primario era la valutazione dell'effetto di uno stretto controllo metabolico sulle complicanze cardiovascolari, purtroppo non ha potuto dimostrare alcun significativo effetto di questa strategia sull'*endpoint* primario, e anche sulla nefropatia i risultati hanno solo parzialmente soddisfatto le attese, con una riduzione significativa per ogni aumento dell'albuminuria nel gruppo in trattamento intensivo (20). Una più recente re-analisi dei dati dello studio ha segnalato, peraltro, una protezione esercitata dal trattamento intensivo nei confronti del successivo declino del filtrato nel sottogruppo dei soggetti con più alto rapporto albumina/creatinina (21). Anche nello studio ACCORD, che fu addirittura interrotto per la mortalità più alta registrata nel gruppo randomizzato al controllo intensivo, si è osservata una dicotomia, almeno parziale, dell'effetto dello stretto controllo metabolico sulle complicanze renali: l'analisi degli *outcome* documenta come la terapia intensiva non riduca il rischio di danno renale avanzato, ma ritardi la comparsa di microalbuminuria (22). Nello studio ADVANCE si è visto qualcosa di più: una strategia di controllo metabolico intensivo, con l'uso di gliclazide a rilascio modificato e, ove necessario, di altri farmaci, in grado di abbassare i valori di glicata a 6,5% ha portato ad una riduzione del 10% nel rischio di *outcome* combinato micro e macrovascolare, risultato questo primariamente attribuibile ad una riduzione del 21% del rischio di sviluppare nefropatia (23).

In realtà i mediocri risultati ottenuti in questi studi in termini di miglioramento della nefropatia non devono sorprendere troppo: si trattava di pazienti piuttosto anziani, con una lunga durata di malattia e quindi, verosimilmente, con diversi anni di

cattiva memoria metabolica alle spalle, che hanno avuto un ruolo pesante nell'indurre complicanze micro e macrovascolari in questi soggetti, ed i cui effetti deleteri non potevano essere miracolosamente corretti da pochi mesi di euglicemia. Tutto questo sembra prevalentemente funzione della durata di malattia: all'aumentare della durata di malattia, aumenta progressivamente anche la HbA1c all'ingresso nello studio, la glicemia a digiuno e la presenza di complicanze, suggerendo quindi, ancora una volta, l'importanza di una attenzione immediata, fin dalla diagnosi, al raggiungimento di target terapeutici che, per quanto personalizzati, devono essere il più stringenti possibili per quel paziente.

Un forte sostegno al ruolo nefroprotettivo del buon controllo glicemico in corso di diabete tipo 2 è fornito da una ulteriore, recente analisi dell'ADVANCE study (oltre 11.000 pazienti, *follow-up* medio di 5 anni, HbA1c finale di 7,3% nel gruppo a trattamento standard e di 6,5% in quello intensivo), che documenta una riduzione del rischio di ESRD del 65%, di microalbuminuria del 9%, di macroalbuminuria del 30%; inoltre

le probabilità di regressione della albuminuria aumentavano del 15% nel braccio in trattamento intensivo (24). La rilevanza di questa osservazione, che dimostra, per la prima volta, un effetto del buon controllo metabolico su *hard endpoints* renali anche se questo buon controllo inizia tardivamente, viene accresciuta dai dati osservazionali dei 5 anni post-trial, di recentissima pubblicazione (25), dove la riduzione della incidenza di ESRD nel braccio in trattamento intensivo si mantiene assai elevata, -46%, come evidente nella *Figura 1*.

La complessa relazione tra controllo metabolico e progressione della complicanza renale nel T2D è stata anche oggetto di diverse metanalisi, i cui risultati possono creare un po' di confusione, fino a risultare fuorvianti, se non si guardano con un adeguato spirito critico. Ad esempio, la metanalisi di Hemmingsen et al. (26), 8 trial, quasi 28.000 soggetti, lamenta la difficoltà a dare una risposta univoca al quesito dell'impatto dello stretto controllo glicemico in termini di nefroprotezione, perché la definizione di malattia è diversa nei diversi trial, con una grande eterogeneità nelle modalità di rile-

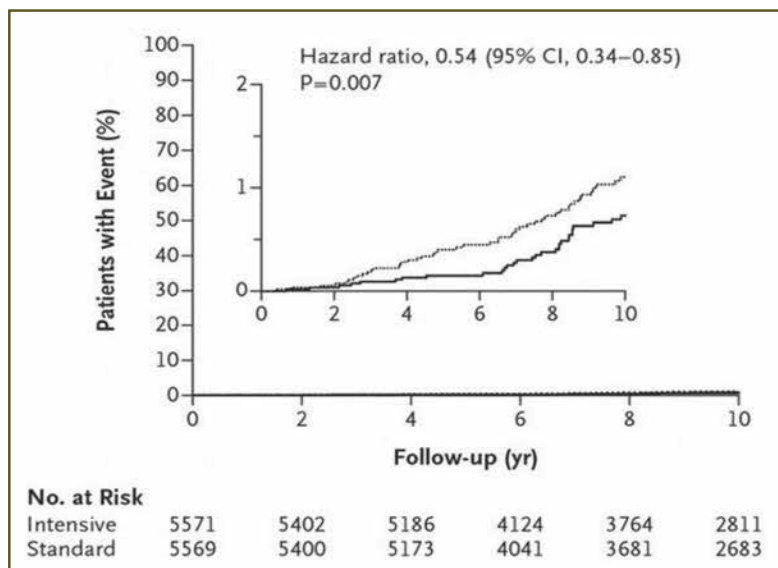


Figura 1 - Studio ADVANCE: percentuale dei pazienti che vanno incontro ad ESRD nel braccio in trattamento ipoglicemizzante intensivo e standard. Gli Hazard ratios (controllo intensivo vs standard) e il valore di P si riferiscono ad un periodo di 12 anni (dall'inizio del trattamento randomizzato alla fine del follow-up post-trial).

(Da: Zoungas S et al., *N Engl J Med* 2014; 371: 1392-1406).

vazione dei diversi parametri clinici. Gli autori concludono che l'effetto del controllo metabolico stretto non è significativo, ma tali conclusioni sono senz'altro condizionate dall'inserimento, nella metanalisi stessa, di uno studio a 20 settimane condotto su soli 40 pazienti e che aveva come principale scopo la valutazione della funzione endoteliale.

Analogamente, una metanalisi molto citata che analizza i dati provenienti non solo dall'ACCORD, VADT e ADVANCE, ma anche dal *follow-up* dello UKPDS, dal Kumamoto, dal VA Study (27), prende anche in esame l'effetto su un *hard endpoint* composito, cioè il raddoppio della creatinina, lo sviluppo di insufficienza renale terminale o il decesso per cause renali, riportando una riduzione del rischio di microalbuminuria del 14%, di macroalbuminuria del 26%, ma nessuna differenza significativa nell'*hard endpoint* composito.

Se però scomponiamo questo *hard endpoint* vediamo come, ad esempio, è vero che non c'è differenza nel tempo di raddoppio della creatinina tra i pazienti in trattamento intensivo e quelli in terapia convenzionale, ma esiste una differenza rilevante (-31%) nel rischio di sviluppare ESRD.

Controllo pressorio e outcome renale nel diabete tipo 2

Che, al pari del buon controllo glicemico, un adeguato controllo dei valori di pressione arteriosa eserciti un effetto nefroprotettivo è cosa stranota.

Lo studio UKPDS aveva dimostrato come una pressione di 144/82, quindi largamente al di sopra degli attuali target raccomandati nel paziente diabetico, era comunque in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari del 37%, con un effetto eccellente anche sul danno reti-

nico (28). I due gruppi di pazienti sottoposti a trattamento pressorio intensivo (con ACE-inibitore o beta-bloccante) o non intensivo per 10 anni sono poi stati rivalutati a distanza di 10 anni dalla fine dello studio, per determinare quali fossero i loro livelli pressori dopo la sospensione del trial di intervento, e per valutare l'impatto a lungo termine di un precoce controllo pressorio sugli *outcomes* micro e macrovascolari.

La valutazione ha interessato un numero in verità non molto esteso di soggetti (250 in controllo stretto e 126 in controllo non stretto), ma già dopo un anno dalla sospensione delle terapie applicate durante lo studio, i valori pressori dei due gruppi tendevano a sovrapporsi, e si perdeva la differenza significativa sia per la pressione sistolica (PAS) che per la diastolica (PAD) (29). Questo si tradusse in una perdita della differenza significativa tra i due gruppi in termini di *outcome* microvascolare composito, nonché nella perdita di qualunque differenza significativa nella incidenza di qualunque evento legato al diabete: alla valutazione decennale, nessuna differenza residua tra i due gruppi. Quindi, al contrario di quanto accade per il controllo metabolico, non sembra esistere una "memoria pressoria", e vi è quindi necessità assoluta di mantenere costante nel tempo il controllo dei valori pressori, pena la vanificazione dei suoi benefici.

Parlando di controllo pressorio, anche facendo riferimento esclusivo agli effetti renali, siamo costrette a fare un breve riferimento alla spinosa questione dei target pressori da perseguire. Innanzitutto è interessante notare come i trials clinici condotti su migliaia di pazienti, che hanno così pesantemente, e a ragione, condizionato la nostra impostazione clinica e terapeutica degli ultimi 20 anni, nonostante le condizioni operative ottimali del trial clinico, anche in termini di *compliance* del pa-

ziente, abbiano assai raramente raggiunto gli obiettivi prefissati per la PAD, e mai per la PAS; ciò nonostante, è stata inizialmente recepita la indicazione ad esercitare un controllo pressorio non solo costante, ma particolarmente stringente in termini di valori pressori da raggiungere e mantenere per prevenire le complicanze del T2DM.

Esaminando i risultati degli studi che hanno controllato l'effetto del trattamento intensivo, dobbiamo sicuramente ricordare l'ADVANCE, che con una combinazione fissa perindopril + indapamide rispetto ad un trattamento standard ha ottenuto, in un follow-up di 5 anni, valori pressori medi di 135 mmHg per la PAS e 75 per la PAD, documentando, nel gruppo randomizzato a ricevere un trattamento intensivo, una riduzione significativa della mortalità totale e cardiovascolare, degli eventi cardiovascolari maggiori e coronarici, nonché una riduzione del 21%, la più significativa in termini percentuali, degli eventi renali (30). In questo studio si è anche vista una correlazione diretta tra valori pressori ed eventi renali, che, dopo aggiustamento per tutti i possibili fattori confondenti, incluse le terapie e le comorbidità, si riducevano al ridursi della sistolica, e questo era vero anche per valori di PAS <110 mmHg, ed era vero anche nei pazienti che partivano con PAS basale <120 mmHg (31). In altre parole, in questo studio non è stato possibile identificare una soglia pressoria al disotto della quale il rene smettesse di beneficiare della riduzione della pressione. Analizzando però i risultati con un po' di spirito critico, ci rendiamo conto che il miglioramento è in termini di albuminuria, sul suo esordio, sulla minore progressione, e persino sulla regressione, ma non si vede nulla in termini di raddoppio della creatinina o progressione verso la ESRD.

Altri trial hanno rimesso in discussione questo concetto del *"the lower, the better"*

in modo ancora più deciso: ad esempio, nell'ACCORD Blood Pressure, si sono confrontati due diversi regimi pressori: sistolica inferiore a 120 o inferiore a 140 mmHg. Accanto ai ben noti risultati negativi sugli *endpoints* cardiovascolari maggiori, il trial documentava una significativa riduzione dell'albuminuria, che si accompagnava però ad un aumento della creatinina e ad una riduzione altrettanto netta del GFR nel gruppo in trattamento intensivo (32). In realtà, che una riduzione eccessiva della pressione arteriosa non sia di particolare utilità nemmeno nel paziente nefropatico è cosa documentata da molti anni: Jafar et al. (33) condussero una metanalisi su 11 *trials* randomizzati, comparando l'effetto del trattamento antiipertensivo con o senza ACE inibitori sulla progressione del danno renale in pazienti con varie forme di nefropatia. Dall'analisi globale di questi studi una pressione sistolica tra 110 e 129 mmHg sembrava efficacemente nefroprotettiva solo in pazienti con proteinuria superiore ad un grammo al giorno; viceversa, una sistolica inferiore a 110 mmHg si associava ad un importante aumento del rischio di progressione del danno renale. Nei pazienti non così francamente proteiurici, sotto certi livelli la differenza di 10 o anche 20 mmHg di pressione sistolica non si associava a significative variazioni del rischio relativo.

Quindi l'equivalenza più alti valori pressori = maggior rischio di danno renale non sembrerebbe essere valida nei pazienti con un grado modesto di compromissione renale. Una indicazione analoga viene anche da una sub-analisi dello studio RENAAL, condotto su pazienti con T2D e nefropatia conclamata: sia per la PAS che per la PAD, passare, ad esempio, da 135 a 125 mmHg o da 70 a 60 non si associa ad alcun significativo beneficio sulla velocità di progressione del danno renale e sulla incidenza di

insufficienza renale terminale o morte in questi pazienti (34).

Ci sembra utile a questo proposito riportare, nella *figura 2*, uno schema che, analizzando diversi trial condotti in pazienti con diabete e diverso grado di compromissione renale, mostra il rischio relativo aggiustato di raddoppio della creatinina o ESRD: nei pazienti con proteinuria inferiore al grammo (in giallo), il rischio aumenta sia per livelli elevati di pressione sistolica che per livelli anche di poco inferiori ai 130 mmHg; i proteinurici (in blu), come atteso, hanno un rischio molto più elevato per ogni *range* di pressione arteriosa, ma tale rischio aumenta in modo preoccupante se si scende al disotto dei 110 mmHg.

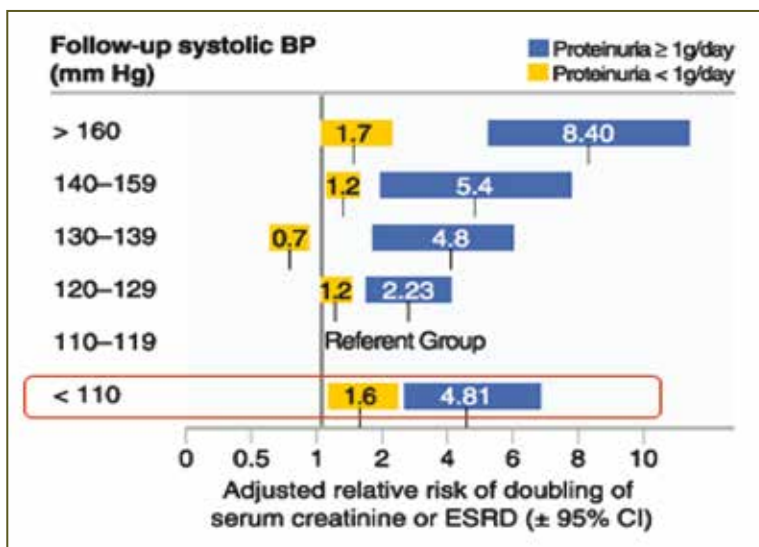
Riassumendo, occorre fare una distinzione tra mantenimento nel tempo di un controllo pressorio adeguato e obiettivi pressori personalizzati da perseguire nel singolo paziente; infatti, ci possono essere effetti diversi dello stretto controllo pressorio sugli *endpoints* renali in relazione alla presenza di altre complicanze vascolari, e i pazienti senza coinvolgimento macrovascolare sembrano essere quelli in cui la bilancia rischio/beneficio in relazione ad

un controllo pressorio intensivo pende a favore del prevalere del beneficio.

È quindi in corso da qualche anno una revisione critica dei target di pressione sistolica e diastolica da perseguire, sulla base del fatto che le evidenze a favore di un target di PAS<130 sono quasi inesistenti, e i dati di studi quali l'ACCORD o l'INVEST non permettono di confermare l'adeguatezza di questi target nemmeno nei diabetici, tranne che in alcuni sottogruppi. In accordo con questa revisione critica delle evidenze, la raccomandazione di tornare a target meno eroici, che poi sono quelli che erano raccomandati venti anni fa, sembra realistica e prudente nei pazienti con diabete, e le edizioni aggiornate delle principali linee guida internazionali, a cui anche gli standard di cura SID/AMD si allineano (35), riportano in auge target meno ambiziosi e compatibili con un rapporto rischio/beneficio più equilibrato.

Un interrogativo che, a questo punto, sorge spontaneo è se questa attenzione culturale e clinica che indubbiamente c'è stata negli ultimi 20 anni, volta a conseguire un migliore controllo pressorio e metabolico dei nostri pazienti, abbia portato a

Figura 2 - Livelli pressori e rischio di progressione del danno renale verso la insufficienza renale terminale in pazienti con diabete e gradi diversi di proteinuria. (Modificata da: Flynn C, Bakris GL. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 452-455).



delle ricadute prognostiche concrete; in altre parole, si è assistito ad una riduzione significativa di incidenza e prevalenza della ESRD? Sembra, purtroppo, di no: un recente lavoro riporta l'andamento aggiustato per età delle complicanze legate al diabete negli adulti americani con e senza diagnosi nota di diabete, nel ventennio 1990-2010, documentando riduzioni molto rilevanti nella incidenza di infarto miocardico acuto e di *stroke*, con risultati migliori nei diabetici noti che nei non diabetici; tuttavia la prevalenza di insufficienza renale terminale sembra non variare in modo significativo nell'arco dei 20 anni del periodo di osservazione (36).

In Europa, se possibile, le cose sembrano andare anche peggio: i dati del registro francese, che riportano un +7% annuo di incidenza di ESRD tra il 2007 e il 2009, e una più recente stabilizzazione di questo trend, con una minima quota di questa variazione attribuibile alla crescita della popolazione e all'avanzare dell'età, e una grande quota attribuibile al decorso del diabete (37).

Controllo lipidico e outcome renale nel diabete tipo 2

Altre componenti della sindrome metabolica, oltre all'iperglicemia e all'ipertensione arteriosa, sono fattori di rischio indipendenti di nefropatia diabetica. Di recente sono infatti emerse evidenze riguardo al ruolo della dislipidemia come fattore modulante il rischio di sviluppo e la velocità di progressione verso l'insufficienza renale terminale. Nei diabetici, l'assetto lipidico caratterizzato da elevati livelli di trigliceridi (soprattutto della sottoclasse delle VLDL più piccole) e da elevate concentrazioni di LDL e ridotti livelli di HDL, è associato a nefropatia diabetica (38-41). Elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL sono fattori di rischio di progressione della

nefropatia diabetica. Nello studio UKPDS elevati livelli di trigliceridi erano predittori indipendenti del rischio di sviluppare microalbuminuria (HR 1,09, 95% CI 1,04-1,14, $p < 0,0001$) e di macroalbuminuria (HR 1,15, 95% CI 1,09-1,21, $p < 0,0001$). Bassi livelli di HDL colesterolo erano associati con il rischio di raddoppio della creatinemia (HR 2,78, 95% CI 1,01-7,68, $p < 0,05$) (40).

Inoltre studi condotti in pazienti con diabete di tipo 1 suggeriscono che HDL colesterolo è un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di albuminuria (41). Per ogni aumento dei livelli di HDL di 0,54 mmol/L vi era una riduzione del rischio di sviluppare albuminuria del 50%, anche dopo correzione per fattori di rischio convenzionali, quali il controllo glicemico. Recentemente uno studio osservazionale caso-controllo condotto in 13 paesi in tutto il mondo ha valutato le associazioni fra livelli plasmatici di trigliceridi e di HDL e nefropatia diabetica in pazienti con T2D e livelli di LDL colesterolo inferiori a 3.4 mmol/L (42).

I casi erano 1.891 pazienti con alterata escrezione urinaria di albumina (micro o macroalbuminuria), GFR stimato < 60 ml/min o entrambi, e una durata di diabete di 14 anni. I controlli erano 3.683 pazienti con T2D comparabili con i casi per età, durata del diabete, livelli di LDL colesterolo, senza nefropatia né retinopatia. I livelli medi di LDL erano 2,3 mmol/L. Il rischio (OR) di avere nefropatia aumentava di 1,23 (95% intervallo di confidenza 1,16-1,31) per ogni aumento dei trigliceridi di 0,5 mmol/L (un quintile) e diminuiva di 0,86 (0,82-0,91) per ogni diminuzione dell'HDL di 0,2 mmol/L (un quintile). I livelli medi di LDL in questo studio erano 2,3 mmol/L.

Quando venivano analizzati separatamente i casi con albuminuria aumentata e i casi con GFR ridotto queste associazioni con i livelli di trigliceridi e HDL rimanevano significative. Le associazioni fra livelli di

trigliceridi e HDL e retinopatia diabetica erano meno robuste. Per quanto riguarda l'influenza di terapie ipolipemizzanti sullo sviluppo e progressione della nefropatia, non vi sono evidenze a favore del trattamento con statine nella prevenzione primaria della nefropatia.

Metanalisi di *trials* con statine, che includono grandi numeri di pazienti, indicano un modesto effetto delle statine sulla perdita di GFR, ed una piccola riduzione dello sviluppo di proteinuria in pazienti con AER > 30 mg/dl al basale (43). Tuttavia altri studi non hanno osservato alcun effetto delle statine su GFR ed albuminuria (44). Va tuttavia sottolineato come non siano stati condotti studi sugli effetti delle statine sullo sviluppo e progressione della nefropatia diabetica, e che i dati a disposizione sono stati ricavati da analisi di studi in cui la nefropatia non era un *end-point*.

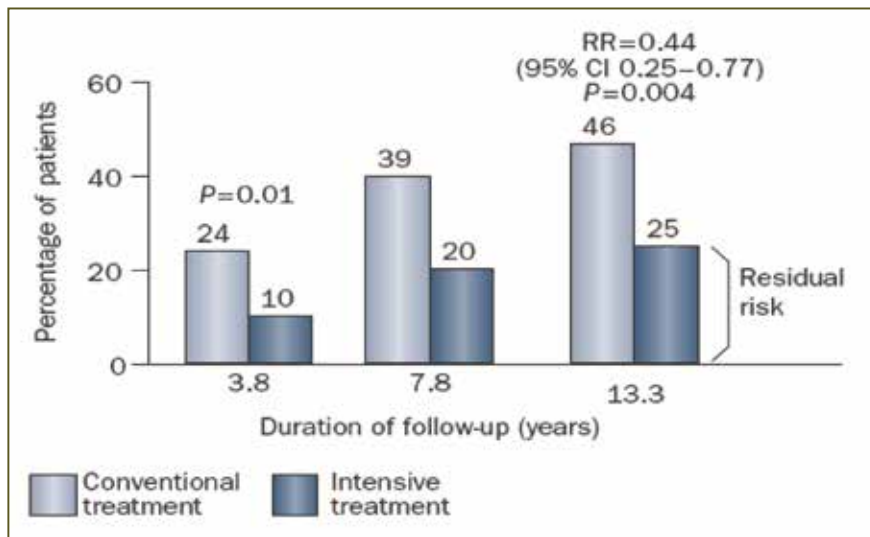
Oltre che per rallentare il decorso della nefropatia, l'impiego di statine in prevenzione secondaria e terziaria nel paziente diabetico micro e macroalbuminurico è ovviamente ancor più indicato che non in prevenzione primaria, ovvero nel soggetto normoalbuminurico, per via dell'eccesso

di mortalità cardiovascolare associato a valori elevati di albuminuria. In questi casi, le linee guida consigliano di ridurre i livelli di colesterolo LDL < 70 mg/dl. L'efficacia dell'approccio multifattoriale (controllo glicemico e pressorio stretto, statine, aspirina) è stata elegantemente dimostrata dallo studio STENO-2 condotto in pazienti con T2D e microalbuminuria. I pazienti venivano randomizzati a trattamento intensivo multifattoriale (controllo glicemico e pressorio stretto, statine, aspirina, terapia comportamentale) o a terapia convenzionale per 8 anni (45).

Alla fine dello studio, i pazienti sottoposti a trattamento multifattoriale intensivizzato hanno avuto un rischio di sviluppare macroalbuminuria e complicanze macrovascolari significativamente inferiore rispetto ai pazienti in terapia convenzionale. In particolare, il rischio di progredire a proteinuria clinica è stato del 20% a 7,8 (46) e del 25% a 13,3 anni di *follow-up* (46) nei pazienti in terapia intensiva. Pertanto il rischio residuo di nefropatia diabetica è elevato nonostante la terapia ipoglicemizzante, antiipertensiva intensiva e il trattamento con statine (rischio residuo) (Figura 3) (47).

Figura 3 - L'effetto dell'intervento multifattoriale (trattamento convenzionale o intensivo) nel trial STENO-2 non è stato in grado di azzerare il rischio di comparsa di nuovi casi di nefropatia diabetica in pazienti con diabete tipo 2.

RR = rischio relativo (Da: Fioretto P et al. Nature Rev Endocrinol 2010; 6: 19-25).



Questi dati sottolineano la necessità di terapie aggiuntive.

Date le relazioni fra livelli di trigliceridi e HDL e rischio di nefropatia l'uso di fibrati può essere ragionevolmente considerato nei pazienti con T2D in associazione a statine. La terapia con fibrati si è dimostrata efficace in termini di nefroprotezione. Studi condotti con gemfibrozil, bezafibrato e fenofibrato hanno dimostrato un impatto positivo di questa categoria di ipolipemizzanti sull'andamento dell'albuminuria.

Nello studio FIELD sono stati randomizzati a fenofibrato o placebo 9.795 pazienti con T2D (48). La terapia con fenofibrato per 5 anni era associata con un ridotto rischio di avere un peggioramento dell'albuminuria (14% in meno) e con un'aumentata probabilità di avere una riduzione dell'albuminuria (18% in più, $p < 0,002$). Come è noto, la terapia con fenofibrato è associata ad un modesto aumento della creatinemia; questo effetto tuttavia è completamente reversibile alla sospensione della terapia.

Questo fenomeno è stato recentemente descritto in un'analisi condotta in 661 dei pazienti dello studio FIELD in cui la funzione renale veniva valutata ad 8 settimane dalla sospensione del fenofibrato (49). Lo studio FIELD ha inoltre dimostrato che la terapia con fenofibrato riduceva la perdita di GFR annuo nell'arco di 5 anni (1,19 vs 2,03 ml/min/anno, $p < 0,001$), nonostante l'iniziale (e reversibile) aumento

di creatinemia (49); certamente la creatinemia va monitorata dopo l'inizio della terapia con fenofibrato. Più recentemente lo studio ACCORD lipids, che ha valutato l'effetto della terapia con fenofibrato in associazione a statina in pazienti con T2D, ha confermato l'effetto nefroprotettivo del fenofibrato (Tabella 1) (50). I pazienti in terapia con fenofibrato avevano un rischio significativamente inferiore di sviluppare microalbuminuria e di progredire dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria.

Pertanto la terapia con fenofibrato riduce il rischio di sviluppare micro e macroalbuminuria e, nonostante un iniziale aumento della creatinemia, nel lungo termine i pazienti trattati hanno una perdita di GFR inferiore rispetto ai non trattati.

Questi risultati necessitano di essere confermati in studi condotti in pazienti con nefropatia diabetica.

La correzione della dislipidemia aterogena potrebbe pertanto ridurre il rischio residuo di progressione della nefropatia diabetica, che è presente nonostante l'approccio multifattoriale atto a correggere iperglicemia, ipertensione e aumento dell'LDL colesterolo (Figura 3).

È importante ricordare, tuttavia, come nell'unico studio in cui sia stato valutato l'impatto dell'approccio multifattoriale (STENO-2), meno del 20% dei pazienti in terapia intensiva raggiungeva il valore target di HbA1c e soltanto il 50% raggiungeva il valore target di pressione sistolica.

Tabella 1 - Risultati dello studio Accord lipids (50). Numero di pazienti con microalbuminuria e macroalbuminuria alla fine dello studio nel gruppo trattato con statina e con statina e fenofibrato.

	Simvastatina + Fenofibrato (n=2.765)	Simvastatina (n=2.753)	p value
Microalbuminuria (≥ 30 to < 300 mg/g)	1.050 (38,2%)	1.137 (41,6%)	0,01
Macroalbuminuria (≥ 300 mg/g)	289 (10,5%)	337 (12,3%)	0,03

Considerazioni conclusive

- La nefropatia in corso di diabete tipo 2 può spesso manifestarsi con un fenotipo relativamente poco atteso, cioè con una riduzione del filtrato glomerulare in assenza di albuminuria. È perciò necessaria grande accuratezza nella diagnosi precoce, assieme ad una valutazione delle altre complicanze e delle comorbidità dei pazienti.
- Lo stretto controllo metabolico ha un'influenza positiva sul rene, anche se instaurato tardivamente; analogamente, va ricercato e costantemente mantenuto nel tempo un adeguato controllo pressorio, cercando di personalizzare

i target in considerazione dell'età del paziente, dell'aspettativa di vita, delle comorbidità, del livello di rischio individuale.

- Nonostante un approccio intensivo multifattoriale, permane un elevato rischio residuo di sviluppare nefropatia diabetica; da queste osservazioni emerge la necessità di ulteriori approcci al fine di ridurre questo elevato rischio residuo. Il controllo della dislipidemia aterogena può aiutare in questo senso; non vanno dimenticati interventi sullo stile di vita, quali l'educazione del paziente in termini di corretta alimentazione, attività fisica e cessazione del fumo.

Glossario

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study.

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation Study.

AER: Escrezione urinaria di albumina.

ESRD: Insufficienza renale terminale.

FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study.

GFR: Velocità di filtrazione glomerulare.

INVEST: International Verapamil SR-Trandolapril Study.

ND: Nefropatia diabetica.

T2D: Diabete tipo 2

T1D: Diabete tipo 1.

PAD: Pressione arteriosa diastolica.

PAS: Pressione arteriosa sistolica.

RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

RIACE: Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study.

SID/AMD: Società Italiana di Diabetologia/Associazione Medici Diabetologi.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

VA: Veteran Administration Study.

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

RIASSUNTO

La nefropatia diabetica, principale causa di insufficienza renale terminale, è una condizione gravata da un'alta morbilità e mortalità cardiovascolare. Gli sforzi condotti negli ultimi venti anni, volti soprattutto a controllare l'iperglicemia e l'ipertensione, hanno portato ad un aumento della sopravvivenza dei pazienti con diabete tipo 2, ma non hanno significativamente inciso sulla prevalenza di questa complicanza; inoltre, la storia naturale della malattia, rispetto agli schemi classici, è radicalmente cambiata. Tutto ciò richiede la conoscenza approfondita anche dei fenotipi meno comuni, nonché l'applicazione di un approccio terapeutico multifattoriale che associ precise regole igienico-dietetiche ad un attento controllo di ogni fattore di rischio, allo scopo di ridurre in modo significativo il rischio di sviluppare questa temibile complicanza del diabete.

Parole chiave: albuminuria; filtrato glomerulare, controllo metabolico intensivo, controllo pressorio, rischio residuo.

Bibliografia

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2011.
2. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 1-7.
3. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-285.
4. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-1408.
5. Caramori ML, Fioretto P, et al. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 339-352.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.
7. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normo-albuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and micro-albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2784-2788.
8. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, et al. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012; 55: 566-578.
9. Krolewski AS, Niewczas MA, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of micro-albuminuria and its progression to macro-albuminuria. *Diabetes Care* 2014; 37: 226-234.
10. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195-200.
11. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, et al. Non-albuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 2009; 32: 1497-1502.
12. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
13. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-1809.
14. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-1821.
15. Drury PL, Ting R, Zannino D, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; 54: 32-43.
16. Mottl AK, Kwon KS, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications* 27: 123-127, 2013
17. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications 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: 2159-2167.
18. 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: 837-853.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
21. Agrawal L, Azad N, Emanuele NV, et al. Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) Study Group. Observation on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2090-2094.
22. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, 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: 419-430.
23. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
24. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517-523.
25. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392-1406.

26. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
27. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172: 761-769.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-1576.
30. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. 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: 829-840.
31. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-892.
32. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
33. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
34. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-1565.
35. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 www.standarditaliani.it
36. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-1523.
37. Assogba FG, Couchoud C, Hannedouche T, et al. French Renal Epidemiology and Information Network Registry. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007-2011. *Diabetologia* 2014; 57: 718-728.
38. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2071-2077.
39. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 817-828.
40. Retnakaran R, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
41. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 78-82.
42. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 999-1008.
43. Sandhu S, Wiebe N, Fried L, Tonelli F. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016.
44. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the ALLHAT. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 412-424.
45. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
46. Gaede P, Lund-Andersen H, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
47. Fioretto P, Dodson PM, Ziegler D, et al. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 19-25.
48. Keech A, Simes R, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
49. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes: the FIELD study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-290.
50. ACCORD Study group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.