

Le implicazioni per la pratica clinica dello studio ADVANCE

L'uso di strategie terapeutiche per la riduzione pressoria nel paziente diabetico (anche quando normoteso) è un aspetto di notevole interesse pratico e perfettamente realizzabile nella pratica clinica della medicina generale

Tra le condizioni che più frequentemente si associano alla malattia diabetica, soprattutto di tipo 2, l'ipertensione rappresenta certamente quella maggiormente rappresentata¹. La sua presenza determina un incremento significativo della potenzialità della malattia diabetica di causare complicanze di natura vascolare anche in presenza di valori pressori che si collocano nel range di un modesto aumento. Secondo il concetto di globalità del rischio cardiovascolare, la probabilità di sviluppare complicanze cliniche rilevanti dipende dalla sommatoria del livello di rischio che ciascuna delle componenti è in grado di esprimere. Tale concetto si applica in maniera evidente alla malattia diabetica, la cui presenza rappresenta un evidente "moltiplicatore" di rischio cardiovascolare. Questo aspetto, che ha rappresentato una delle maggiori novità concettuali delle più recenti linee guida in ambito di ipertensione arteriosa² e di dislipidemia³, trova però oggi uno scarso riscontro nella realtà di intervento dove spesso le scelte terapeutiche preventive vengono dettate dalla presenza o meno di livelli di fattori di rischio considerati potenzialmente patologici in maniera indipendente dalla riflessione integrata sulla base del profilo di rischio globale.

Diabete e controllo pressorio

Tra gli aspetti più eclatanti va annoverato il controllo pressorio nella popolazione diabetica, nella quale esistono elementi per ipotizzare

che ogni strategia terapeutica efficace dovrebbe coinvolgere anche la correzione di valori pressori che si collocano al di sotto della soglia che definisce il paziente iperteso (<140/90 mmHg).

Premessa l'importanza sostanziale di un inquadramento "elastico" del concetto di pressione arteriosa e rischio cardiovascolare nel paziente diabetico di tipo II, sul versante terapeutico i dati derivati dalla revisione degli studi clinici controllati che hanno esplorato l'efficacia della terapia antipertensiva nella stessa popolazione hanno concordemente concluso che tutte le principali classi di farmaci antipertensivi sono in grado di ridurre l'incidenza di complicanze cardiovascolari maggiori quali cardiopatia ischemica e ictus⁴. In aggiunta, l'impiego di farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori e sartani) sembra offrire alcuni vantaggi aggiuntivi in termini di protezione renale e di controllo della proteinuria⁵.

Razionale dello studio ADVANCE

Lo studio ADVANCE⁶ ha affrontato il problema del trattamento del paziente diabetico di tipo 2 partendo da quanto acquisito in termini di efficacia antipertensiva e controllo del profilo di rischio cardiovascolare, cercando di ampliare il raggio d'azione delle strategie di intervento con la finalità di aumentarne l'impatto preventivo.

L'elemento centrale dello studio ADVANCE è la modalità di approccio al problema della prevenzione

cardiovascolare nel diabetico, la quale si basa sulla aggiunta di una combinazione preconstituita di farmaci efficaci (perindopril e indapamide) e somministrati in maniera indipendente sia dal trattamento di base già instaurato sia dai livelli di pressione arteriosa del soggetto. Tutto ciò ha permesso di acquisire, in media, nella popolazione diabetica, un controllo pressorio di efficacia significativamente superiore (135/75 mmHg) e di ridurre l'incidenza delle complicanze macro- e micro vascolari, ivi compresa la mortalità per cause cardiovascolari. E questo nonostante il fatto che il trattamento con perindopril+indapamide si sia sovrapposto a uno schema di trattamento antipertensivo (già presente nel 74% dei pazienti in esame), che il gruppo di controllo con placebo avesse una considerevole presenza di pazienti che assumevano l'ACE-inibitore e nonostante un uso esteso di farmaci antiaggreganti piastrinici (55-56%) e ipolipemizzanti (oltre il 50%).

Si tratta quindi della prima esperienza vincente di uno studio nel quale una ulteriore correzione del profilo di rischio ottenuta mediante l'impiego di una strategia efficace nei confronti della pressione arteriosa si rivela in grado di ridurre considerevolmente il rischio cardiovascolare residuo che caratterizza il paziente diabetico, anche quando venga sottoposto a un trattamento che comprenda in larghissima parte le strategie di intervento raccomandate sulla base delle esperienze di intervento e dei suggerimenti delle linee guida multidisciplinari.

Implicazioni pratiche dello studio Advance

L'apparente semplicità del disegno sperimentale dello studio ADVANCE dà adito a una serie di possibili implicazioni sul piano pratico. In primo luogo la riduzione dell'incidenza di eventi è stata ottenuta con una combinazione fissa di perindopril e indapamide e la semplicità dello schema di somministrazione rende la strategia applicabile in assenza di aggravamenti in termini di ridotta compliance: al termine dello studio la percentuale di pazienti "persistenti" che ha continuato ad assumere in modo regolare i farmaci in studio era vicina al 75%, cifra superiore alla media delle stime usuali nella popolazione ipertesa (30-40%). In termini pratici, maggiore persistenza in trattamento significa maggiore probabilità di acquisire l'effetto terapeutico desiderato.

In secondo luogo, il beneficio clinico del trattamento con perindopril e indapamide (figura 1 e 2) si è reso evidente in maniera indipendente dalle caratteristiche di base della popolazione studiata (figura 3). Un'analisi dei diversi sottogruppi di pazienti dello studio ADVANCE ha dimostrato la riduzione dell'incidenza dell'obiettivo primario in tutte le tipologie di pazienti indipendentemente da età, sesso, anamnesi per malattie cardiovascolari, precedente terapia con antipertensivi, concomitante terapia con perindopril (prevista in aperto dal protocollo) o con antiaggreganti piastrinici e statine⁶. L'aspetto di maggiore interesse in termini pratici nella gestione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico è rappresentato dalla totale indipendenza del beneficio della combinazione dal problema "pressione arteriosa". L'incidenza di complicanze micro- e macrovascolari è risultata infatti egualmente ridotta nei soggetti con valori di PAS basali maggiori o minori/uguali a 140 mmHg (10% vs. 9%) mentre nessuna differenza in termini di efficacia è emersa sulla base dell'eventuale positività dell'anamnesi per gli elevati valori pressori. Tutto ciò ha una

Figura 1

Studio ADVANCE: mortalità per qualunque causa

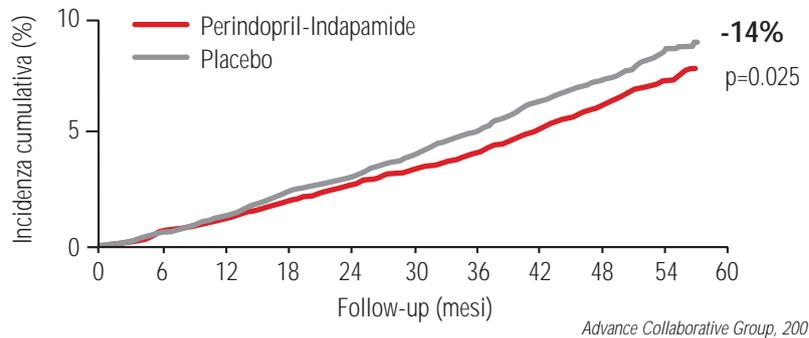


Figura 2

Studio ADVANCE: mortalità per cause cardiovascolari

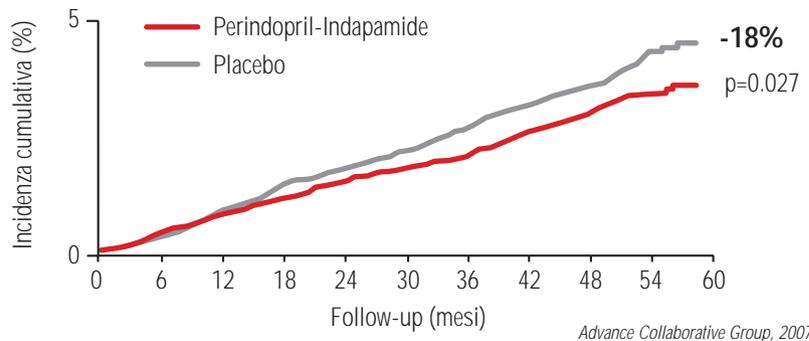
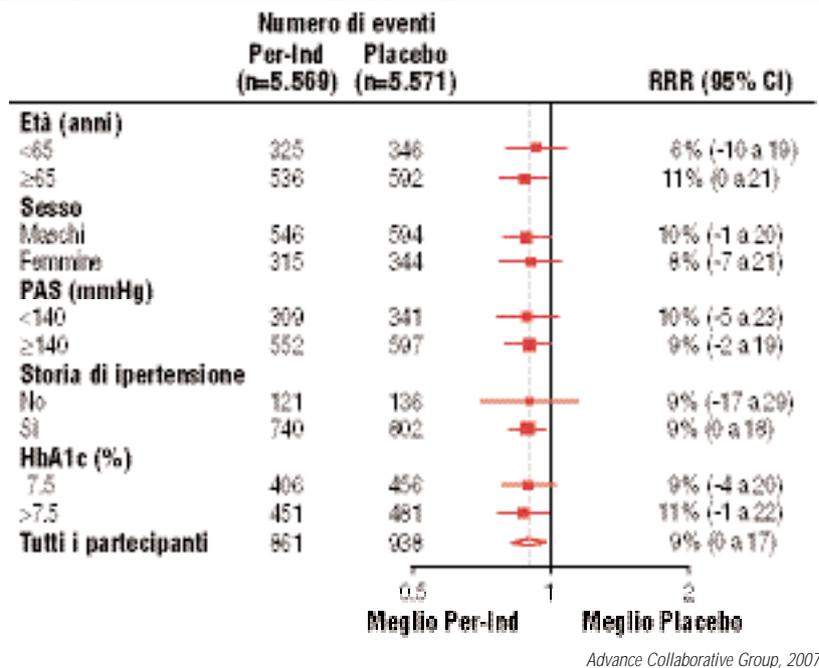


Figura 3

Effetto del trattamento con perindopril+indapamide sull'endpoint principale nei diversi sottogruppi di pazienti dello studio ADVANCE



grande rilevanza in ambito preventivo soprattutto alla luce dei risultati dello studio UKPDS⁷ che dimostrano come tra le diverse strategie attuabili nel paziente diabetico, quella di maggiore impatto sulla riduzione del rischio di complicanze macrovascolari sia indubbiamente la riduzione dei valori pressori. Un ulteriore punto che merita di essere valorizzato è rappresentato dal fatto che i risultati dello studio ADVANCE sono stati ottenuti attraverso uno studio prospettico di intervento, specificamente indirizzato alla popolazione diabetica, numericamente adeguato al raggiungimento dell'obiettivo: quanto ottenuto con l'aggiunta alla terapia di base della combinazione perindopril+indapamide rappresenta un risultato largamente riproducibile nella pratica clinica di approccio al rischio cardiovascolare del paziente diabetico.

Molti altri studi (HOPE, LIFE) hanno affrontato il problema dell'approccio al rischio vascolare nel paziente diabetico. Nella grande maggioranza dei casi le evidenze prodotte da tali studi erano tuttavia il frutto della analisi di sottopopolazioni che sfuggivano alla logica di una randomizzazione dedicata e quindi potevano generare risultati la cui applicabilità differisce, in difetto, da quella dello studio ADVANCE. Inoltre l'identificazione degli obiettivi primari degli studi citati non risultava specificamente indirizzata a conoscere il destino prognostico della malattia diabetica e si limitava molto spesso all'identificazione di endpoint generici e indicativi di progressione della malattia aterosclerotica. Lo studio ADVANCE rappresenta la proiezione omogenea di tutte le evidenze parcellari emerse dagli altri studi, ma indica una strategia specifica di trattamento che limita l'estensione del concetto ad un generico beneficio "di intervento", che potrebbe non essere assicurato negli stessi termini dalla adozione di scelte terapeutiche alternative.

Per ultimo va sottolineato che i risultati dello studio ADVANCE trovano un'ampia applicazione nella pratica clinica in ragione soprat-

tutto dell'omogeneità e applicabilità dei criteri di inclusione nello studio (tabella 1).

Tabella 1

Criteri di inclusione

- Diabete mellito di tipo 2
- Età ≥ 55 anni
- Fattori di rischio o eventi vascolari
 - Età ≥ 65 anni
 - Storia di malattia macrovascolare maggiore
 - Storia di malattia microvascolare maggiore
 - Prima diagnosi di diabete >10 anni prima dell'entrata nello studio
 - Altri fattori di rischio maggiori
- Ipertensione o normotensione

Questo aspetto è di grande rilevanza se si considera che una delle critiche costantemente mosse agli studi clinici controllati è rappresentata dal fatto che gli stretti recinti imposti dalla metodologia applicata, soprattutto per quanto attiene ai criteri di inclusione, selezionano una popolazione di pazienti le cui caratteristiche differiscono in maniera sostanziale da quelle della popolazione che rappresenta l'oggetto della pratica clinica. Nel caso dello studio ADVANCE si tratta di pazienti diabetici di tipo 2, di entrambi i sessi, di età > 55 anni, ipertesi o normotesi (e cioè tutti) e con un fattore di rischio (specifico e correlato alla malattia diabetica) associato. Tutto quanto è necessario per l'identificazione del paziente è derivabile da un'accurata anamnesi ed esame obiettivo e non sono necessarie sofisticate o laboriose indagini strumentali per la sua caratterizzazione come soggetto passibile di beneficio clinico. In pratica tale approccio semplificato rende possibile l'inclusione tra i pazienti passibili di trattamento di un numero elevato di diabetici direttamente afferenti a strutture ambulatoriali con vocazione clinica e in accordo con la metodologia di lavoro della medicina specialistica e generale. Si tratta quindi di una prerogativa di estrema utilità clinica e preventiva perché permette l'accesso a un trattamento codificato ed efficace di una larga parte della popolazione diabetica a rischio, che può vedere sensi-

bilmente modificata la propria prognosi con conseguenti vantaggi in termini soggettivi e, soprattutto, di gestione globale del rischio cardiovascolare e delle sue complicanze più frequenti e negative.

Conclusioni

Lo studio ADVANCE rappresenta certamente l'esempio di una ricerca che parte da un'esigenza e risponde alla stessa in maniera direttamente applicabile alla realtà clinica. Il vantaggio delle evidenze emerse dallo studio in termini di popolazione è evidente e può articolarsi in una serie di punti (tabella 2) che derivano dalla natura immediata del protocollo di studio e presentano profonde attinenze con la pratica clinica.

Tabella 2

Potenziati applicazioni dei risultati dello studio ADVANCE nella pratica clinica

1. Semplicità dello schema di somministrazione della combinazione fissa di perindopril+indapamide e conseguente elevata persistenza in trattamento ed efficacia clinica
2. Beneficio ottenibile ad ampio spettro e in maniera largamente indipendente da caratteristiche specifiche della popolazione studiata
3. Totale indipendenza del beneficio della combinazione perindopril+indapamide dal livello basale di pressione arteriosa
4. Risultati di efficacia ottenuti attraverso uno studio prospettico di intervento, specificamente indirizzato alla popolazione diabetica
5. Risultati dello studio derivati da semplici criteri di inclusione e direttamente applicabili alla pratica clinica

BIBLIOGRAFIA

1. *Circulation* 2007; 115: 114-26.
2. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
3. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
4. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-19.
5. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S153-5.
6. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
7. *BMJ* 1998; 317: 703-13.