

## Un passo in ADVANCE nella prevenzione cardiovascolare del paziente diabetico

*Nell'approccio al problema della prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico i risultati dello studio ADVANCE forniscono un riferimento direttamente applicabile nella pratica clinica. In particolare la combinazione fissa perindopril-indapamide in aggiunta al trattamento di base ha permesso un efficace controllo pressorio, oltre alla riduzione di mortalità e di incidenza di complicanze vascolari*

**I**l diabete di tipo 2 costituisce uno dei più rilevanti fattori di rischio cardiovascolare (CV), in grado di condizionare una riduzione significativa dell'attesa di vita dei pazienti affetti, in ragione della sua capacità di compromettere la struttura e la funzione del sistema cardiovascolare e con esso degli organi bersaglio più abbondantemente irrorati (cuore, rene, retina, ecc). In conseguenza di ciò e dell'attesa crescita esponenziale prevista per la popolazione diabetica nei prossimi 25 anni, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari del diabete rappresenta oggi più che mai una necessità inderogabile a livello mondiale.<sup>1</sup> Complessivamente rigorose stime prospettiche suggeriscono che il numero di pazienti che nel mondo saranno affetti da diabete di tipo 2 entro il 2030 supererà i 350 milioni<sup>2</sup>. Se si considera la frequenza con la quale tali pazienti possono incorrere in complicanze di tipo soprattutto vascolari ci si può rendere agevolmente conto dell'obiettivo necessità di disporre di strumenti di prevenzione efficaci e ad ampio spettro di azione. Tale scenario è ulteriormente complicato dal fatto che in una ampia percentuale di pazienti, al diabete di tipo 2 concomita la presenza di fattori di rischio additivi, che sono in grado di accelerare la propensione del diabete a generare complicanze, ma che viceversa ricevono dalla presenza concomitante della malattia diabetica una spinta amplificativa del proprio potenziale patologico.

Tra le condizioni che più frequentemente si associano alla malattia diabetica, soprattutto di tipo 2, l'ipertensione arteriosa rappresenta certamente quella maggiormente rappresentata coinvolgendo una percentuale variabile dal 60% all'80% della popolazione diabetica con variazioni di prevalenza legate all'età dei soggetti e alla presenza o meno di alterazioni subcliniche o conclamate della funzionalità renale.<sup>3</sup> In particolare la presenza di ipertensione arteriosa determina un incremento significativo della potenzialità del diabete di causare complicanze cardiovascolari la cui incidenza risulta accresciuta anche in presenza di un modesto aumento dei valori pressori. Tale concetto si applica in maniera estensiva alla malattia diabetica, la cui presenza rappresenta un evidente "moltiplicatore" di rischio cardiovascolare in grado di promuovere al rango di fattore di rischio anche modificazioni modeste del profilo pressorio e lipidico, che potrebbero risultare prive di interesse clinico qualora riscontrate in un paziente non diabetico.

In questa complessa situazione che vede il diabete e gli altri fattori di rischio in grado di interagire sia nei confronti del bersaglio vascolare sia di se stessi, l'efficacia delle strategie di prevenzione diventa una condizione indispensabile per ridurre il carico di complicanze cardiovascolari che oggi affligge soprattutto le realtà più industrializzate, ma che in un prossimo futuro (o forse già nel presente) coin-

volgerà anche realtà demografiche esplosive e oggi considerate in via di sviluppo (Cina e India).

### ■ Controllo del valore pressorio nel diabetico

Nell'ambito della prevenzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico, la realtà più composita e obiettivamente ricca di informazioni è certamente quella del trattamento dell'ipertensione arteriosa, oggi riconvertita in un concetto più ampio che tiene conto di quanto descritto in precedenza e che attribuisce al valore pressorio un ruolo il cui significato potenzialmente patologico è condizionato dal contesto di rischio in cui si inserisce.

Le numerose evidenze del passato, derivate prevalentemente dall'analisi di piccoli sottogruppi di pazienti enucleati da studi di intervento ad ampio spettro e prevalentemente condotti saggiando gli effetti del trattamento attivo nei confronti del placebo (SHEP, HOPE, Syst-EUR, UKPDS, ecc) o mettendo a confronto diverse strategie di intervento con diversa aggressività terapeutica (HOT) hanno chiaramente dimostrato l'importanza della riduzione della pressione arteriosa come strategia preventiva nella popolazione diabetica.<sup>4-6</sup>

In alcune condizioni particolari e associate alla malattia diabetica sono state prodotte evidenze aggiuntive relativamente alla capacità di determinate classi di farmaci di esercitare una azione di protezione degli orga-

ni bersaglio (per es. ACE-inibitori e sartani e rene), senza però essere in grado di dimostrare che a tale beneficio si associasse una parallela riduzione dell'incidenza di complicanze cardiovascolari, il cui sviluppo sembra collocarsi in una proiezione temporale più dilatata rispetto al danno d'organo e alle sue manifestazioni obiettivamente (microalbuminuria e proteinuria).

### ■ Evidenze e limiti degli studi

Più recentemente alcuni studi di intervento indirizzati alla valutazione dell'impatto preventivo del trattamento antipertensivo nella popolazione ad alto rischio (LIFE, VALUE, JIKEY Heart)<sup>7-9</sup> hanno analizzato la possibilità che l'efficacia del trattamento in termini di prevenzione cardiovascolare potesse essere legata in maniera prevalente all'impiego di determinate classi di farmaci antipertensivi raggiungendo risultati talora non univoci, peraltro in pieno accordo con le evidenze della meta-analisi proposta dal Blood Pressure Trialist Collaborative Group,<sup>4</sup> che non ha evidenziato alcun effetto preferenziale di determinate classi di farmaci nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari maggiori nella popolazione ipertesa e diabetica. Inoltre, le evidenze derivate da un'analoga revisione della letteratura che ha coinvolto in maniera selettiva la popolazione diabetica,<sup>4</sup> hanno dimostrato come l'acquisizione di determinati target di intervento in questa popolazione di soggetti sia subordinata all'impiego di associazioni di farmaci antipertensivi (3 o più). Questo da un lato rafforza il concetto del ruolo preventivo primario di un intervento efficace nei confronti della pressione arteriosa e dall'altro fornisce una giustificazione plausibile alle evidenze meta-analitiche proposte in precedenza, che in pratica esprimono l'impatto relativo non di un solo farmaco o di una sola classe, ma di diverse strategie di combinazione il cui prevalere l'una sull'altra sarebbe l'espressione non della maggiore adeguatezza di una classe di farma-

ci, ma della maggiore razionalità del sinergismo di combinazione. Nello spazio tra studi finalizzati alla valutazione dell'effetto emodinamico e del confronto tra farmaci si inserisce il solo trial condotto nella popolazione diabetica e cioè l'UKPDS,<sup>6</sup> che tuttavia ha prodotto risultati in grado di corroborare l'ipotesi della riduzione pressoria, mentre sul versante del confronto tra farmaci probabilmente il disegno sperimentale è stato poco coraggioso e come tale di ricaduta interlocutoria.

Ciò significa che lo stato attuale dell'arte relativo alla prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico è solidamente poggiato su almeno 3 principi inderogabili e rappresentati da:

1. necessità di un controllo pressorio il più adeguato possibile;
2. ruolo insostituibile della terapia di combinazione;
3. inclusione nello schema terapeutico di un farmaco bloccante il RAS, al quale la letteratura attribuisce un vantaggio specifico in termini di protezione degli organi bersaglio della malattia diabetica, in particolare il rene.

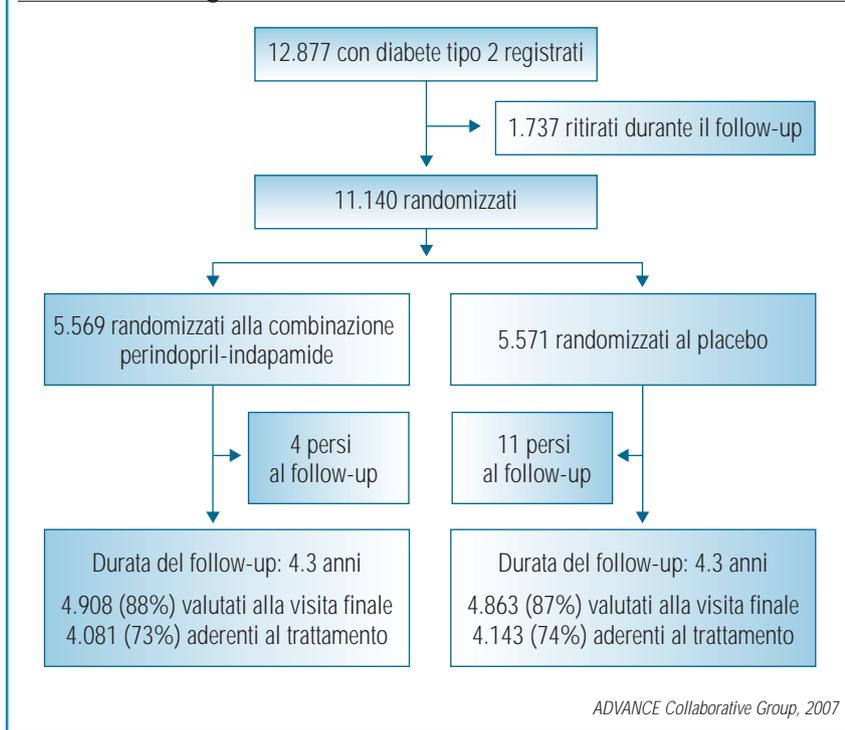
Ciò significa che dovendo affrontare oggi il problema della prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico non si può prescindere dalle conoscenze, ma non si può nemmeno pensare che il tempo si sia fermato. In pratica non appare possibile considerare che la strategia di intervento ottimale nel paziente diabetico sia derivabile dai risultati, sia pure positivi, di studi di intervento contro placebo, che non possono essere applicati a una realtà che si muove da una base di intervento nettamente più complessa. I diversi studi che si sono succeduti hanno apportato, ciascuno, un contributo fondamentale, ma come intuibile progressivamente superato dalle conoscenze successive e dall'evoluzione della logica di intervento da cui scaturisce la sintesi di quel processo evolutivo nell'approccio al paziente a rischio, che oggi deve guidare l'intervento. Studi quali SHEP, Syst-EUR, HOPE,<sup>4,5</sup> hanno inizialmente verificato l'ipotesi che un trattamento antipertensi-

vo potesse risultare vantaggioso rispetto al placebo nel paziente iperteso e diabetico utilizzando i dati di limitate sottopopolazioni speciali (SHEP, Syst-EUR, Syst-China: pazienti con ipertensione sistolica isolata, HOPE: pazienti normo/ipertesi, con elevato profilo di rischio e patologia CV pregressa) spesso di piccole dimensioni (SHEP: n. 583, Syst-Eur: n. 492) e senza porsi il problema dell'entità della riduzione pressoria o della necessità di un valore "soglia" da raggiungere. Inoltre, le evidenze emerse da tali studi sono derivate da analisi pianificate a priori (HOPE) o post-hoc (SHEP, Syst-Eur), ma sempre di sottogruppi e come tali gravate da un sostanziale bias statistico da inadeguatezza del campione considerato, cui consegue una riduzione non trascurabile del potere della evidenza (errore  $\beta$ ) e un incremento del rischio di una interpretazione falsamente ottimistica della stessa (errore  $\alpha$ ).

Tuttavia, il ruolo essenziale del trattamento antipertensivo rispetto al placebo è stato affermato dai risultati dello studio UKPDS,<sup>6</sup> che ha definitivamente consacrato la riduzione del controllo pressorio come l'intervento qualitativamente più efficace. Lungo la linea evolutiva tale concetto è stato ampliato dai risultati dello studio HOT,<sup>4</sup> che pur con i limiti di una metodologia che non ha raggiunto esattamente gli scopi prefissati, ha tuttavia confrontato diverse strategie di trattamento attivo e dimostrato come quanto più basso sia il valore pressorio raggiunto tanto maggiore sia la probabilità di un beneficio clinico che nella popolazione diabetica ha raggiunto risultati di evidenza più significativi rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, nonostante l'ulteriore progressione logica, lo studio HOT non è stato comunque in grado di dare sostanza alla realtà dell'esistenza di livelli soglia di rischio cardiovascolare correlati a specifici valori di pressione arteriosa quali risultavano intuibili sulla base della epidemiologia clinica (popolazione UKPDS), ma non dimostrabili da alcuno studio di intervento terapeutico.

**Figura 1**

**Sintesi del disegno dello studio ADVANCE**



**Lo studio ADVANCE**

Sulla base della stessa logica progressiva, molti delle aree di incertezza dell'intervento, non colmate dagli studi citati in precedenza, sono state oggi chiarite dai risultati dello studio ADVANCE (figura 1),<sup>10</sup> che ha affrontato il problema del

trattamento del paziente diabetico di tipo 2 proprio partendo da quanto era stato acquisito in termini di controllo pressorio e del profilo di rischio CV, cercando di produrre alcune conferme essenziali delle finalità dell'intervento con la finalità di renderle più applicabili e di aumentarne l'impatto preventi-

vo nella popolazione.

L'elemento centrale dello studio ADVANCE è infatti la modalità di approccio al problema della prevenzione cardiovascolare nel diabetico, la quale si basa sull'aggiunta di una combinazione preconstituita di farmaci efficaci (perindopril e indapamide - Prelectal) e somministrati in maniera indipendente sia dal trattamento di base già instaurato sia dai livelli di pressione arteriosa del soggetto (tabelle 1 e 2).

Tutto ciò ha permesso di acquisire, in media, nella popolazione diabetica un controllo pressorio di efficacia significativamente superiore (135/75 mmHg) rispetto a quello ottenuto nella letteratura corrente per gli stessi pazienti (soprattutto UKPDS) e di ridurre la mortalità e l'incidenza della complicanze macro- e micro vascolari, compresa la mortalità per tutte le cause nonostante il trattamento con perindopril+indapamide si fosse sovrapposto a uno schema di trattamento antipertensivo già presente nel 74% dei pazienti e nonostante una larga rappresentanza di pazienti che assumevano l'ACE-inibitore nel gruppo di controllo e un uso esteso di farmaci antiaggreganti piastrinici (55-56%) e di farmaci ipolipemizzanti impiegati in oltre il 50% dei pazienti in studio.

In particolare l'impatto preventivo

**Tabella 1**

**Caratteristiche di base della popolazione nello studio ADVANCE**

	Per/Ind* (n=5.569)	Placebo (n=5.571)
➤ Et� media (anni)	66	66
➤ PAS media (mmHg)	145	145
➤ PAD media (mmHg)	81	81
➤ HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5	7.5
➤ Storia di malattia macrovascolare maggiore (%)	32	32
➤ Storia di malattia microvascolare maggiore (%)	10	10
➤ Microalbuminuria (%)	26	26

\* Perindopril/indapamide

ADVANCE Collaborative Group, 2007

**Tabella 2**

**Terapie cardiovascolari e antidiabetiche al basale nello studio ADVANCE**

	Per/Ind* (n=5.569)	Placebo (n=5.571)
➤ Qualsiasi antipertensivo	75%	75%
➤ ACE-inibitori**	43%	43%
➤ Ipoglicemizzanti orali	91%	91%
➤ Statine	28%	29%
➤ Altri ipolipemizzanti	9%	8%
➤ ASA	44%	44%
➤ Altri antiaggreganti piastrinici	4%	4%

\* Perindopril/indapamide

\*\* Alla fine del run-in: 47% dei pazienti ricevevano perindopril in aperto

ADVANCE Collaborative Group, 2007

della strategia proposta dallo studio ADVANCE si rende evidente nonostante un abbattimento considerevole dell'entità del rischio CV di base della popolazione che da questo punto di vista si differenzia significativamente dai soggetti studiati nel corso di esperienze precedenti (per es. SHEP, HOPE). Prova ne sia l'osservazione che l'incidenza di eventi clinici rilevata nella popolazione di controllo diabetica dello studio SHEP risulta molto più elevata rispetto alla incidenza media di eventi nello studio ADVANCE e ciò può spiegare come mai il beneficio dell'intervento terapeutico di studi più anziani appaia statisticamente più rilevante in quanto espressione della capacità di modificare una condizione di rischio, che in ragione del trattamento attualmente raccomandato non è rispecchia più la realtà della popolazione. Ciò significa che la riduzione del rischio di eventi apparentemente eclatante e osservata nel corso di studi quali SHEP e Syst-Eur che datano oltre un decennio, non può essere applicata alla realtà clinica attuale, nella quale il beneficio delle terapie antipertensiva in termini di riduzione del rischio deve essere decurtato della quota che è appannaggio delle terapie preventive concomitanti (statine, ASA). Le evidenze emerse dallo studio ADVANCE rappresentano la prima esperienza vincente di uno studio nel quale un'ulteriore correzione del profilo di rischio ottenuta me-

dante l'impiego di una strategia efficace nei confronti della pressione arteriosa e nella riduzione del danno d'organo (cuore e rene) si rivela in grado di erodere considerevolmente il rischio CV 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.

Ciò significa che i risultati di ADVANCE forniscono uno strumento che rappresenta l'evoluzione naturale della conoscenza precedenti e come tale stabilisce uno standard di riferimento per la riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

Gli elementi centrali di tale evolucionismo terapeutico sono innanzitutto:

- la conferma del ruolo del controllo pressorio nell'acquisizione del risultato;
- la dimostrazione che l'acquisizione dei target di intervento presunti sulla base della evidenza epidemiologica assicura un ulteriore abbattimento del rischio che si estende alla mortalità totale della popolazione;
- l'affermazione che è possibile ridurre il rischio nei pazienti diabetici, sovrapponendo la riduzione della pressione arteriosa e del danno d'organo (cuore e rene) al controllo degli altri fattori di rischio e in maniera additiva alla terapia antiaggregante

piastrinica, secondo una logica di intervento complessa, che era invece totalmente assente nello studio SHEP e nelle altre esperienze condotte nella stessa epoca che sono, proprio per questo motivi, difficilmente applicabili alla realtà attuale;

- l'evidenza che tutto ciò può essere ottenuto attraverso un intervento pragmatico e largamente svincolato dalle caratteristiche individuali della popolazione diabetica e dalla presenza di criteri di intervento selettivi e per questo lontani dalla realtà clinica.

## Conclusioni

La prevenzione delle malattie cardiovascolari nel paziente diabetico è, e resta, una pratica indispensabile che oggi può avvalersi di una serie di informazioni tali da rendere realmente efficace l'intervento. Nell'evoluzione delle conoscenze l'acquisizione progressiva di una serie di informazioni rilevanti e basate su un'ipotesi di intervento evolutiva ha rappresentato la logica di una strategia di successo della quale i risultati dello studio ADVANCE rappresentano una sintesi applicativa che riassume conoscenze accumulate nel corso di vent'anni di ricerca clinica che non possiamo disconoscere e che ci hanno proiettato in un futuro che può essere ancora migliore, a patto che non ci si faccia sedurre da ipotesi di intervento nostalgiche, che oggi risultano inadeguate quanto anacronistiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Buse JB et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the AHA and the ADA. *Circulation* 2007; 115: 114-26.
2. Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Mancia G et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
4. Turnbull F et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
6. Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
7. Dahlof B et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
8. Julius S et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
9. Mochizuki S et al; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-9.
10. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S 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: 829-40.