

ADVANCE: nuovi progressi nel diabete

I risultati del braccio glicemico del più grande studio nel diabete mostrano che un approccio intensivo basato su una sulfanilurea di nuova generazione, gliclazide a rilascio modificato, protegge i diabetici dalle complicanze micro e macrovascolari

I risultati del braccio glicemico dello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease) presentati al congresso dell'American Diabetes Association (S. Francisco, 6-10 giugno) e subito pubblicati (*N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72) hanno mostrato che un controllo intensivo della glicemia ottenuto usando da 1 a 4 compresse a colazione di gliclazide a rilascio modificato (Dramion 30) protegge i diabetici dalle complicanze micro e macrovascolari. ADVANCE è il più ampio trial mai realizzato nel diabete di tipo 2, ha coinvolto 11.140 diabetici, seguiti in media per 5 anni. Il disegno era molto vicino alla pratica clinica, in modo da potere essere applicato nella quotidianità degli ambulatori. ADVANCE è stato disegnato per rispondere a due quesiti irrisolti:

1. una riduzione pressoria intensiva in pazienti diabetici di tipo 2 porta a benefici macro e microvascolari?
 2. un controllo glicemico più intensivo riduce gli eventi macro e microvascolari?
- La risposta al primo quesito è stata pubblicata su *Lancet* (2007; 370: 829-40): la riduzione della pressione arteriosa con una terapia basata sull'associazione fissa perindopril-indapamide (Prelectal) ha ridotto del 14% ($p=0.025$) la

mortalità totale rispetto al gruppo in trattamento standard.

Il secondo quesito trova risposta sull'articolo del *NEJM*: la terapia ipoglicemica intensiva con gliclazide RM controlla la glicemia in modo sicuro e duraturo nel tempo. Nel braccio intensivo si è infatti ottenuto il target di 6.5% di HbA_{1c} come previsto dal disegno, in modo sicuro per i pazienti. Le ipoglicemie severe riscontrate nel braccio glicemico intensivo di ADVANCE sono state 0.5% per anno, molto inferiori a quelle che si sono avute in trial come UKPDS (1.4% per anno, pur avendo ottenuto un target di glicata di 7%) o ACCORD (3.1% per anno con un target di HbA_{1c} ottenuto di 6.4%).

Anche per quanto riguarda il peso del paziente, lo studio ADVANCE ha mostrato che la terapia del braccio intensivo non determina aumento di peso, a differenza di quella dello studio ACCORD dove i pazienti sono aumentati anche di 10 kg. Da notare che questo risultato è stato ottenuto con una dose media giornaliera di gliclazide RM di 3.2 compresse a colazione e oltre il 70% dei pazienti di ADVANCE hanno assunto 4 compresse, tutte insieme a colazione.

Questo controllo glicemico intensivo con gliclazide RM protegge i pazienti

diabetici diminuendo del 10% ($p=0.013$) il rischio di eventi microvascolari (insorgenza o peggioramento di nefropatia e retinopatia diabetica) e macrovascolari (morte CV, infarto e ictus non fatale).

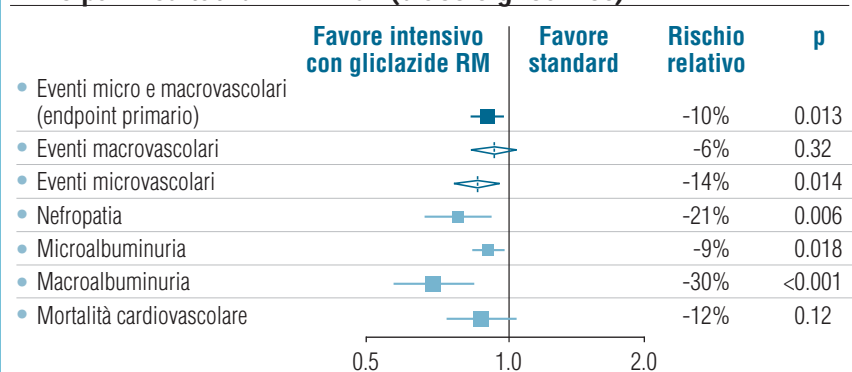
I benefici della terapia intensiva con gliclazide RM si osservano principalmente sulla protezione renale: le complicanze renali, una delle conseguenze più gravi e debilitanti del diabete, causa di un decesso su cinque, sono state ridotte del 21% ($p=0.006$). In particolare, si riducono in modo evidente sia la microalbuminuria (-9%, $p=0.018$) che la macroalbuminuria (-30%, $p<0.001$). Questi risultati si traducono in un beneficio sulla prognosi a lungo termine tanto che, dopo solo 5 anni di trattamento, è già evidente un trend verso la riduzione di mortalità cardiovascolare (-12%, $p=0.12$) (figura 1).

Gliclazide RM è stata scelta come anti-diabetico di riferimento perché, grazie a una matrice idrofila unica e originale, assicura il rilascio programmato del principio attivo nelle 24 ore, controllando la glicemia fino al mattino successivo e minimizzando il rischio di ipoglicemia in presa unica a colazione. Il controllo glicemico si mantiene efficacemente nel tempo, a differenza delle sulfaniluree più vecchie, e rispetto a glibenclamide il ricorso all'insulina è ritardato di ben 7 anni. Inoltre gliclazide RM è molto selettiva per i recettori pancreatici e non interferisce con quelli cardiaci, non andando a inibire il meccanismo di protezione del cuore chiamato "precondizionamento ischemico".

In conclusione, lo studio ADVANCE ha dimostrato che l'approccio terapeutico che prevede l'uso fino al massimo dosaggio (4 compresse) di gliclazide RM per ottenere un target di HbA_{1c} di 6.5%, protegge i pazienti dalle complicanze più gravi del diabete, in particolare riducendo il rischio di malattie renali, e costituisce un passo in avanti nella terapia del diabete di tipo 2.

Figura 1

Principali risultati di ADVANCE (braccio glicemico)



Mod. da *NEJM* 2008; 358: 2560-72