

## Lettere alla Redazione

### Lo studio ADVANCE: implicazioni per il trattamento anti-ipertensivo dei pazienti con diabete tipo 2

Giorgio Sesti

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica  
Università "Magna Graecia", Catanzaro

Le malattie cardiovascolari costituiscono la causa principale di mortalità e di morbidità dei soggetti diabetici. L'ipertensione arteriosa è una frequente comorbidità nel diabete e un importante fattore di rischio sia per le complicanze macrovascolari sia per quelle microvascolari, come la retinopatia e la nefropatia. Le linee guida internazionali e gli Standard Italiani di Cura del Diabete Mellito raccomandano un trattamento intensivo della pressione arteriosa nei pazienti diabetici per la prevenzione primaria e secondaria delle complicanze macrovascolari e microvascolari. In questo contesto, risultano particolarmente interessanti i risultati di uno studio, the Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE), recentemente pubblicato sulla prestigiosa rivista *The Lancet* (1). Questo studio è stato disegnato per determinare l'effetto sulle complicanze macrovascolari e microvascolari di una combinazione fissa di un ACE-inibitore, il perindopril, e di un diuretico, l'indapamide, in una coorte di 11.140 pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) con un largo range di pressione arteriosa. I pazienti diabetici randomizzati nel gruppo perindopril/indapamide e in quello placebo non differivano clinicamente all'inizio dello studio ed erano caratterizzati da un elevato profilo di rischio cardiovascolare, in quanto presentavano almeno uno di questi fattori di rischio: storia di eventi macrovascolari o microvascolari, fumo di sigaretta, diagnosi di diabete >10 anni prima dell'inclusione, elevata pressione arteriosa, elevato colesterolo totale, basso HDL, microalbuminuria. Farmaci anti-ipertensivi diversi da quelli del trial potevano essere usati a discrezione del medico (ad eccezione dei diuretici tiazidici e degli ACE-inibitori diversi dal perindopril) sia nel gruppo placebo sia in quello in

trattamento con perindopril/indapamide. Inoltre, i pazienti partecipanti allo studio erano trattati, a discrezione del medico, con farmaci anti-aggreganti, statine, fibrati e ipoglicemizzanti orali. Il periodo medio di follow-up è stato di 4,3 anni. Al termine dello studio i pazienti diabetici trattati con l'associazione perindopril/indapamide avevano una significativa riduzione della pressione arteriosa rispetto al gruppo placebo (-5,6 mmHg per la pressione sistolica e -2,2 mmHg per la pressione diastolica). Il rischio relativo di mortalità per malattie cardiovascolari era ridotto del 18% ( $p < 0,027$ ) e quello per eventi coronarici, quali l'infarto del miocardio, la rivascolarizzazione coronarica e i ricoveri in ospedale per angina instabile, si era ridotto del 14% ( $p < 0,02$ ) nel gruppo di diabetici trattati con l'associazione perindopril/indapamide rispetto al gruppo placebo. Inoltre, i pazienti trattati con l'associazione perindopril/indapamide hanno mostrato una riduzione della comparsa o del peggioramento del danno renale del 21% ( $p < 0,0001$ ) (Tabella 1).

I risultati dello studio ADVANCE si prestano ad alcune riflessioni per le interessanti implicazioni cliniche per il trattamento anti-ipertensivo dei pazienti con DMT2. Innanzitutto si tratta dello studio prospettico più ampio finora condotto in soggetti affetti da DMT2 che evidenzia i vantaggi clinici del ridurre i livelli di pressione arteriosa sia nei diabetici con valori di pressione al di sopra della norma (>140/90 mmHg), sia in quelli con valori pressori entro la norma. La presenza di pazienti normotesi, oltre che ipertesi, è una caratteristica fondamentale dello studio e permette di concludere che la riduzione dei valori pressori, ottenuta con il trattamento con l'associazione perindopril/indapamide, apporta beneficio sul rischio di morte e di complicanze macrovascolari e microvascolari nei pazienti con DMT2, indipendentemente dai valori pressori iniziali.

Un secondo elemento importante dello studio è che ai pazienti trattati con l'associazione perindopril/indapamide non venivano modificate le terapie in atto, liberamente prescritte dal medico curante sia per il diabete sia per altri fattori di rischio, che consentivano di contenere i valori medi di emoglobina glicata <6,9% e di

Tabella 1 **Effetti del trattamento con l'associazione perindopril/indapamide su mortalità cardiovascolare, eventi coronarici ed eventi renali**

	Numero di pazienti con eventi		In favore di perindopril/indapamide	In favore di placebo (IC 95%)	Riduzione rischio relativo
	perindopril/indapamide (n= 5569)	placebo (n= 5571)			
Mortalità cardiovascolare	211 (3,8%)	257 (4,6%)			18% (2–32)
Eventi coronarici	468 (8,4%)	535 (9,6%)			14% (2–24)
Eventi renali	1243 (22,3%)	1500 (26,9%)			21% (15–27)

colesterolo <193 mg/dL sia nel gruppo in trattamento attivo sia nel gruppo placebo. Questo aspetto pone lo studio in un contesto molto vicino alla reale pratica clinica e avvalorata i benefici dell'associazione perindopril/indapamide sul rischio di morte e di complicanze macrovascolari e microvascolari ottenuti al di là del buon controllo metabolico. Vanno inoltre sottolineati il profilo di sicurezza dell'associazione perindopril/indapamide (che non ha determinato sostanziali effetti collaterali) e la buona compliance del trattamento facili-

tata dalla semplicità dello schema di trattamento basata su una dose fissa del farmaco.

Nel corso di 5 anni di trattamento con l'associazione perindopril/indapamide sarebbe possibile salvare la vita a un paziente diabetico ogni 79, evitare una malattia renale ogni 20 e una malattia coronarica ogni 75. Se gli effetti favorevoli della terapia fossero applicati anche solo alla metà della popolazione diabetica del mondo (almeno 180 milioni di pazienti) per 5 anni, potrebbero essere evitati oltre 1 milione di decessi in 5 anni.

## Bibliografia

1. 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): Randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007.

