



## Ipertensione e dislipidemie: da controllare, con moderazione

*I risultati dello studio ACCORD parlano chiaro: ridurre in modo drastico pressione arteriosa, colesterolo e trigliceridi in soggetti diabetici ad alto rischio cardiovascolare non è così utile come si ipotizzava, anzi può esporre a rischi ulteriori. E la migliore protezione dall'ictus va bilanciata con l'aumentata incidenza di eventi avversi e le effettive possibilità di compliance dei pazienti reali.*

The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med*, 14 marzo 2010; on line:10.1056/NEJMoa1001281.

The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med*, 14 marzo 2010; on line:10.1056/NEJMoa1001282

[Riassunto su PubMed](#)

[Testo completo su NEJM](#)

*Studio clinico randomizzato secondo uno schema di assegnazione fattoriale 2x2 che ha testato in aperto, in modo indipendente, la capacità di un controllo pressorio stringente o dell'aggiunta di fenofibrato a simvastatina di determinare una migliore protezione cardiovascolare in soggetti con diabete di tipo 2 ad alto rischio e già randomizzati, in aperto, per un controllo glicemico stringente (target per l'HbA1c <6% o standard (target per l'HbA1c 7,0-7,9%).*

*Lo studio, condotto in 77 centri clinici statunitensi e canadesi, è stato finanziato dal National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) dei National Institutes of Health (NIH).*

Ipertensione e dislipidemie sono due ben noti e rilevanti fattori di rischio cardiovascolare modificabili, ma contrastarli in modo troppo aggressivo, lungi dall'apportare benefici sostanziali, rischia di creare problemi ulteriori. Almeno nei soggetti con diabete di tipo 2 caratterizzati da una più elevata probabilità di eventi acuti a causa della combinazione dell'alterazione glicometabolica di base con co-patologie e fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi. A segnalarlo, assegnando l'ennesima battuta d'arresto all'evoluzione di strategie di prevenzione secondaria più efficaci, è lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), recentemente presentato al Congresso dell'American College of Cardiology (14-16 marzo, Atlanta, Stati Uniti), che ha valutato la capacità di determinare una migliore protezione cardiovascolare con terapie antipertensive finalizzate a ottenere target pressori particolarmente restrittivi (sistolica <120 mmHg) o con l'aggiunta di fibrati alla terapia anti-colesterolemica con statine (The ACCORD Study Group. *NEJM*, 2010).

### Dall'esperienza...

Lo studio ACCORD ha coinvolto un totale di 10.251 pazienti con diabete di tipo 2 con valori basali di emoglobina glicata (HbA1c) uguali o superiori al 7,5% ed esposti a un'elevata probabilità di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare per la presenza di alterazioni cardiovascolari ulteriori, manifeste o sub-cliniche (in particolare, aterosclerosi, albuminuria e ipertrofia ventricolare sinistra), oppure di almeno due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi (tra dislipidemia, ipertensione, fumo e obesità). I pazienti, d'età compresa tra 40 e 79 anni e già randomizzati per l'assunzione di terapie dirette a ottenere un controllo glicemico standard (HbA1c 7,0-7,9%) o intensivo (HbA1c <6%), sono stati suddivisi in due gruppi di studio tesi a valutare, in modo indipendente, l'impatto di un controllo pressorio aggressivo, con target per i valori sistolici inferiore a 120 mmHg (contro quello convenzionale <140 mmHg) oppure quello di una terapia anti-dislipidemica che contemplasse, in aggiunta a simvastatina, anche fenofibrati. In ciascun gruppo di studio, i pazienti delle popolazioni di confronto, che presentavano caratteristiche anagrafiche e cliniche omogenee, sono stati randomizzati in aperto secondo uno schema fattoriale 2x2.

Nell'ACCORD Blood pressure sono stati inclusi pazienti ipertesi o "non-normotesi", ossia con valori di sistolica compresi tra 130 e 180 mmHg, già in trattamento con 1-3 farmaci antipertensivi (n= 4.733). In media, dopo il primo anno di trattamento per mantenere i target pressori considerati, sistolica <120 mmHg o <140 mmHg, sono servite rispettivamente 3,4 e

2,1 diverse molecole, scelte senza restrizioni di classe o principio attivo tra gli antipertensivi in commercio.

L'ACCORD Lipid si è concentrato sulla quota di soggetti (n= 5.518) con valori basali di colesterolo LDL compreso tra 60 e 180 mg/dl, HDL inferiore a 55 mg/dl nelle donne e 50 mg/dl negli uomini e trigliceridi inferiori a 750 mg/dl oppure a 400 mg/dl, se in trattamento specifico. La dose media di simvastatina somministrata è stata di 22,3 mg/die nel gruppo trattato anche con fenofibrato e 22,4 mg/die nel gruppo che riceveva il placebo.

### **... alla documentazione scientifica**

Dopo 4,7 anni di follow up medio, l'end point primario predefinito (comparsa del primo infarto miocardico o ictus non fatali e mortalità per cause cardiovascolari) non è stato raggiunto in nessuno dei due bracci del trial.

In ACCORD Blood pressure, il tasso annuale di eventi, fatali e non, è stato dell'1,87% nel gruppo sottoposto a terapia aggressiva e del 2,09% in quello con target pressorio convenzionale, con una riduzione del rischio relativo (RR) pari a 0,88, non significativa dal punto di vista statistico (CI 0,73-1,06 p= 0,2). Altrettanto non significativa è stata la variazione di mortalità per tutte le cause, caratterizzata rispettivamente da tassi del 1,28 e del 1,19% (CI 0,85-1,35 p=0,55) e assolutamente sovrapponibile quella per cause cardiovascolari (0,52 contro 0,49%; CI 1,06 p=0,74).

L'unico effettivo vantaggio offerto dal controllo pressorio più stringente ha riguardato l'incidenza annuale di ictus (compreso tra gli outcome secondari predefiniti), passata dallo 0,53% del gruppo con target di sistolica <140 mmHg allo 0,32% della coorte caratterizzata da pressione sistolica <120 mmHg (RR 0,59; CI 0,39-0,89 p=0,01). Da sottolineare, però, il contemporaneo aumento dell'incidenza di eventi avversi severi, che hanno interessato ben il 3,3% con sistolica <120 mmHg contro l'1,3% dei pazienti trattati in modo standard, nonché maggior frequenza di ipocaliemia e aumento della creatinina plasmatica.

In ACCORD Lipid il tasso annuale di eventi o morte cardiovascolare è stato del 2,2% nel gruppo trattato con fenofibrato in aggiunta a simvastatina contro il 2,4% del gruppo controllo: una differenza, oltre che lieve, non significativa (CI 0,79-1,08 p=0,32). Valutando l'intero campione, non si sono osservate variazioni rilevanti neppure per gli outcome secondari predefiniti. Tuttavia, un dato emerso dall'analisi per sottogruppi ha evidenziato un'eterogeneità nella risposta al trattamento legata al grado di dislipidemia iniziale presente e al sesso. In particolare, il trattamento con fenofibrato+simvastatina sembrerebbe offrire una migliore protezione cardiovascolare ai pazienti uomini caratterizzati da valori basali di trigliceridi più elevati (284 mg/dl contro 144 mg/dl del resto del campione) e di HDL molto bassi, ossia pari in media a 29,5 contro 39,9 mg/dl (p=0,057). Questi soggetti sono anche stati quelli che hanno beneficiato maggiormente dalla terapia anti-dislipidemia specifica con un aumento del 12,6% per il colesterolo HDL e una riduzione del 35% della trigliceridemia contro, rispettivamente, un +7,3 e un -24,1% del resto del campione. Il doppio intervento è, invece, apparso controproducente nelle donne, tra le quali ha determinato un aumento piuttosto che una diminuzione del rischio di ictus (p=0,01).

### **Le implicazioni cliniche**

Anche considerando le eventuali attenuanti proposte dagli Autori (potenza dello studio inferiore all'atteso a causa di una selezione non sufficientemente mirata dei pazienti da trattare con il fenofibrato e di un'incidenza di eventi cardiovascolari, fatali e non, particolarmente bassa rispetto ai dati della letteratura) le evidenze ottenute nello studio ACCORD non supportano l'impiego di nessuna delle due strategie proposte per migliorare la prevenzione cardiovascolare dei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio.

L'opportunità di un controllo pressorio più stringente finalizzato a ridurre l'incidenza di ictus, qui verificata in linea con tutti i trial precedenti, andrebbe valutata nel singolo paziente in relazione al contemporaneo aumento del rischio di specifici eventi avversi e senza trascurare il fatto che il vantaggio preventivo teorico tende, comunque, a perdere di consistenza nella popolazione reale. Non bisogna dimenticare, infatti, che, nella pratica clinica, oltre il 40% degli

ipertesi non riesce a raggiungere i target pressori raccomandati per ragioni, nella maggior parte dei casi, legate non a una terapia inadeguata, ma a una scarsa compliance. A ciò si aggiunga la necessaria valutazione dei costi, inevitabilmente aumentati dal maggior numero di farmaci richiesti dalla politerapia intensiva.

ACCORD Blood pressure lascia, inoltre, aperte due domande. La prima è legata al fatto che lo studio non prende in considerazione il "vero" target pressorio, 130/80 mmHg, attualmente raccomandato da tutte le linee guida nazionali e internazionali per il controllo della pressione arteriosa nei diabetici e, ormai da alcuni anni, utilizzato come riferimento per la definizione della terapia. Non ci si può non chiedere se i vantaggi osservati con una sistolica <120 mmHg siano effettivamente maggiori di quelli ottenibili negli stessi pazienti per valori <130 mmHg o se, piuttosto, il bilancio rischio/beneficio non penda, in definitiva, a favore di quest'ultimo target meno aggressivo. Il secondo interrogativo nasce dalle evidenze relative al vantaggio, in termini di riduzione del danno d'organo, dimostrate negli anni recenti con i sartani e già da tempo note per gli ACE-inibitori. Impiegare specifiche associazioni di principi di queste classi o aumentare le dosi relative di alcuni di essi potrebbe determinare una protezione cardiovascolare maggiore (a parità di controllo pressorio) grazie agli effetti protettivi a livello cardiaco, renale ed endoteliale, verificati finora soprattutto nei diabetici?

Le indicazioni contrastanti per la prevenzione dell'ictus ottenute in diversi sottogruppi di pazienti che hanno assunto il fenofibrato in aggiunta a simvastatina, più che a modificare le raccomandazioni cliniche, dovrebbero indurre ad approfondire le reazioni individuali a terapie che vanno a modificare parametri chiave dell'omeostasi metabolica e che possono avere ripercussioni molto diverse in relazione alle caratteristiche soggettive e all'assetto ormonale. Di fatto, una sollecitazione a verificare se approcci di farmacogenomica possano portare alla definizione di più precisi profili di rischio e di risposta terapeutica e, una volta di più, a non sottovalutare questioni di genere.

## IN SINTESI

### Perché ACCORD

- L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per le patologie cardiovascolari e contrastarla è un obiettivo prioritario, specie in soggetti diabetici con fattori di rischio aggiuntivi o eventi cardiovascolari pregressi.
- Il livello di rischio cardiovascolare aumenta in modo continuo con il crescere dei valori di pressione. Quindi, in linea di principio, un controllo più stringente di questi ultimi dovrebbe tradursi in un maggior vantaggio preventivo.
- Il profilo lipidico incide pesantemente sul rischio cardiovascolare globale, imponendo un controllo attento non soltanto dei valori del colesterolo LDL, ma anche dei livelli dell'HDL e dei trigliceridi.

### OBIETTIVI

- Verificare in modo indipendente la capacità di un controllo pressorio stringente (sistolica <120 mmHg) e dell'aggiunta di fenofibrato alla terapia anticolesterolemica con simvastatina di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non in soggetti diabetici ad alto rischio.

### RISULTATI

- Mantenere i valori della pressione sistolica al di sotto di 120 mmHg non apporta vantaggi significativi in termini di prevenzione cardiovascolare rispetto al target pressorio convenzionale (<140 mmHg), mentre aumenta il rischio di episodi ipotensivi ed eventi avversi gravi.
- L'aggiunta del fenofibrato alla terapia con simvastatina, in generale, non è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non. Tuttavia, può apportare un limitato vantaggio in termini di diminuzione del rischio di ictus tra i maschi con peggiore profilo lipidico basale. La terapia combinata sembra, infine, solo controproducente nelle donne, dove aumenta la probabilità di incidenti cerebrovascolari.

**Aprile 2010 - ASL della Provincia di Pavia e Regione Lombardia (rubrica "5 Stelle" newsletter NoiSanità)**

**Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di Pavia** - V.le Indipendenza, 3 - 27100 PAVIA - [www.ats-pavia.it](http://www.ats-pavia.it)

Dipartimento Governo della Rete Distrettuale e del Farmaco - UOS Health Technology Assessment ☎ +39 (0382) 431524

Materiale di proprietà della ATS di Pavia e della Regione Lombardia, utilizzabile nel rispetto della licenza Creative Commons "Attribuisci e Condividi allo Stesso Modo 3.0" cioè con esplicita esclusione di modifica, commercializzazione o distribuzione non autorizzata e previa comunicazione alla ATS (email: [mirosa\\_dellagiovanna@ats-pavia.it](mailto:mirosa_dellagiovanna@ats-pavia.it)) delle modalità di utilizzo