

## IL ROMPICAPO DELLE STATINE NEL DIABETE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Le **metanalisi** sono uno strumento preziosissimo per integrare i dati di studi clinici differenti, tuttavia non bisogna mai dimenticare i **rischi di un eccessivo e acritico affidamento alle loro conclusioni**. Il caso dell'impiego delle statine nel diabete si presta a illustrare bene questa tesi.

Robert DuBroff, che fa il cardiologo ad Albuquerque, New Mexico, ha pubblicato su *Evidence Based Medicine* un'interessante revisione degli ultimi studi sul rapporto costo/beneficio della terapia con statine nella malattia diabetica, di cui diamo di seguito un breve resoconto, rimandando alla lettura dell'articolo completo per i dettagli.

La recente scoperta che le statine causano diabete ha indotto l'FDA a esigere che le ditte farmaceutiche inserissero questo rischio nei bugiardini delle confezioni. Naturalmente, questa raccomandazione ha suscitato un vivacissimo dibattito nei convegni e sulle riviste scientifiche, ma anche sulla grande stampa e presso l'opinione pubblica. Diversi autori, due metanalisi e una *task force* della *National Lipid Association* hanno cercato di armonizzare i benefici delle statine con i rischi di provocare diabete. Alla fine sembra si sia raggiunto il consenso su una posizione rassicurante, nel senso che **il reale, moderato rischio di diabete nei pazienti in terapia statinica sarebbe compensato a sufficienza dai benefici**, se i pazienti sono attentamente selezionati. Uno degli studi più recenti (WOSCOPS) suggerirebbe addirittura che le statine proteggono dal rischio di diabete. Tuttavia, considerata la portata dei problemi trattati, è forse opportuno dare un'occhiata alle evidenze alla base di queste raccomandazioni.

Si sa che il diabete mellito è uno dei maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di malattia coronarica, tanto che spesso ci si riferisce a questa patologia - in termini di rischio - come "coronaropatia-equivalente". Questa convinzione risale a studi fatti nel 1998, in cui si evidenziò che pazienti diabetici avevano l'identico rischio di futuri infarti di pazienti non diabetici ma precedentemente infartuati. In seguito si è visto che l'equivalenza in termini di rischio tra coronaropatia e diabete sussiste in pieno solo nei pazienti che sono diabetici da almeno un decennio, mentre è sicuramente minore alla diagnosi e nelle prime fasi della malattia. Inoltre, com'è noto, l'espressione fenotipica della malattia diabetica è proteiforme e, di conseguenza, **non tutti i diabetici avranno**, nel corso del tempo, **lo stesso grado di rischio di coronaropatia** né possono essere definiti tutti "coronaropatia-equivalenti". Questo è un primo punto importante da sottolineare.

Un secondo aspetto è legato alla considerazione che, negli ultimi vent'anni, l'*end-point* primario di molti studi randomizzati controllati (RCT) sulle statine non è più la mortalità totale: viene invece utilizzata una serie di "**end-point clinici combinati**". Questo diverso obiettivo se offre il vantaggio di consentire la valutazione di un'intera gamma di possibili benefici, attribuisce però la stessa rilevanza a eventi clinici molto differenti, dal "semplice" ricovero per angina fino al decesso per infarto acuto. Inoltre, non tutti gli studi utilizzano gli stessi *end-point* e spesso c'è discordanza tra un beneficio percepito per il singolo *end-point* ed evidenti benefici sulla mortalità che possono (come vedremo) anche non essere riscontrati. Per esempio, nella metanalisi del *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT), su 27 RCT di terapia statinica in soggetti a basso rischio di malattie vascolari, si registra un significativo beneficio in termini di *end-point* clinici combinati; tuttavia, andando a effettuare una metanalisi separata dei 27 studi, non si è riusciti a rilevare alcun miglioramento in termini di mortalità. Sempre il CTT ha compiuto una metanalisi su 14 RCT di terapia statinica in popolazioni a rischio, includenti anche pazienti diabetici: anche in questo caso ha trovato una robusta riduzione di tutti gli eventi vascolari (RR 0.79, IC 99% 0.72-0.86;  $p < 0.0001$ ), ma un modesto beneficio sulla mortalità (RR 0.91, IC 99% 0.82-1.01;  $p = 0.02$ ).

### Quando metanalisi e RCT si contraddicono

Le attuali linee guida raccomandano di impiegare le statine nei pazienti diabetici indipendentemente dalla durata della malattia. Queste raccomandazioni si fondano su metanalisi come la CTT, che dichiara un beneficio sulla mortalità totale, nonostante 9 su 12 studi individuali (WOSCOPS, Post-CABG, GISSI-P, LIPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, ALERT, CARDS) affermino il contrario.



**Marco Caputo** ([marco.caputo@ulss20.verona.it](mailto:marco.caputo@ulss20.verona.it))  
Laboratorio Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale G. Fracastoro,  
Azienda USL 20, Verona

Tra le possibili spiegazioni di questa discrepanza, si può certamente dire che:

- a) molti studi singoli non avevano come *end-point* finale le differenze in mortalità;
- b) la metanalisi CTT ha pesato l'attendibilità degli studi in base al livello di diminuzione di LDL-colesterolo piuttosto che sulle dimensioni della popolazione;
- c) la stessa metanalisi CTT non ha incluso due grossi studi specificamente dedicati alla valutazione dell'effetto delle statine nel diabete, l'ASPEN e il 4D. Nell'ASPEN, 2410 pazienti con diabete tipo 2, randomizzati per 4 anni ad atorvastatina 10 mg/die vs *placebo*, non hanno ottenuto alcun beneficio sulla mortalità complessiva e sui singoli *end-point* combinati. Il 4D ha studiato 1255 pazienti con diabete tipo 2 in dialisi e atorvastatina 20 mg/die o *placebo*, anche qui per circa 4 anni, anche in questo caso senza riscontrare alcun beneficio in mortalità ed *end-point* combinati.

Queste conclusioni sono state ribadite da una revisione sistematica del 2012, che ha operato una selezione più severa degli studi, confermando **l'assenza di benefici sia nella mortalità che negli *end-point* clinici**.

Se si va, però, a esaminare i singoli studi incorporati nella metanalisi CTT, si scopre un ulteriore, e forse decisivo fattore. Dei 14 RCT incorporati, solo 1 (CARDS) è stato pensato e specificamente condotto per valutare gli effetti delle statine nel diabete. Gli altri 13 erano rivolti a pazienti genericamente a rischio, e i risultati sui diabetici sono stati estratti successivamente per un'analisi separata di sottogruppo, un approccio che ha dei vantaggi, ma può anche portare a conclusioni fuorvianti. Lo studio CARDS ha evidenziato, invece, un beneficio negli *end-point* clinici combinati, ma nessun vantaggio in termini di mortalità ( $p = 0.059$ ). La differenza rispetto ai due RCT prima ricordati (ASPEN e 4D) può essere spiegata con la durata del *follow-up*: CARDS ha arruolato pazienti diabetici da massimo 6 mesi, mentre gli altri due li hanno seguiti per 3 e 18 anni, rispettivamente. Come già ricordato, la durata del diabete correla con il rischio crescente di malattia coronarica. Pertanto, CARDS ha studiato soggetti con rischio sicuramente inferiore e i suoi risultati non possono essere applicati alle altre categorie di diabetici. **L'aspetto temporale non può mai essere trascurato**, a maggior ragione quando si parla di terapie croniche, *quoad vitam*. Un uso prolungato dei farmaci ipocolesterolemizzanti può certamente arrecare benefici superiori. D'altra parte, studi troppo brevi possono aver sottostimato il rischio di provocare diabete come pure di esporre a eventi cardio-vascolari.

Il rompicapo delle statine nel diabete costringerà i sistemi sanitari a prendere decisioni cliniche basate su dati incompleti, fino a quando studi a lungo termine non saranno in grado di fornire una soluzione credibile. A oggi, **l'evidenza di un beneficio certo e universale dell'impiego delle statine nel diabete è quantomeno discutibile, mentre è molto probabile che siano stati sottovalutati i rischi di un loro impiego prolungato**.

### Bibliografia

1. DuBroff RJ. The statin diabetes conundrum: short-term gain, long-term risk or inconvenient truth? *Evid Based Med* [2015, 20: 121-3](#).
2. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* [2013, 56: 686-96](#).
3. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the statin diabetes safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* [2014, 8 \(3 suppl\): S17-29](#).
4. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systemic review of randomized controlled trials. *BMJ* [2007, 334: 786](#).
5. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* [2012, 380: 581-90](#).
6. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* [2015, 58: 1109-17](#).
7. de Lorgeril M, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Is the use of cholesterol-lowering drugs for the prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetics evidence-based? A systematic review. *Rev Recent Clin Trials* [2012, 7: 150-7](#).