Statine nei diabetici: metanalisi di 14 RCT

Data 13 settembre 2008
Categoria cardiovascolare

I risultati della metanalisi indicano che la terapia con statine nei diabetici si associa ad una significativa riduzione dell'incidenza di eventi vascolari maggiori e della sola mortalità vascolare.

I pazienti diabetici hanno una maggiore predisposizione alle patologie cardiovascolari: il rischio coronarico di un diabetico è simile a quello di un soggetto non diabetico che ha avuto un precedente infarto miocardico.
Le linee-guida riconoscono questo rischio ed incoraggiano l'impiego di statine. Tuttavia, nonostante il loro ampio uso nei pazienti diabetici, permangono alcune perplessità, cioè se le statine risultino più o meno utili nei diabetici rispetto ai normoglicemici, se il controllo glicemico e quello pressorio influenzino gli effetti delle statine e se questi farmaci siano efficaci anche in soggetti con ipertrigliceridemia e/o colesterolo HDL basso.
Due RCT non hanno riscontrato un chiaro beneficio nell'impiego di statine in pazienti diabetici: il German Diabetes and Dialysis Study (4D) (Wanner C et al. N Engl J Med 2005; 353: 238-48) e l'Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN) (Knopp RH et al. Diabetes Care 2006; 29: 1478-85). Nello studio 4D, 1255 pazienti diabetici, sottoposti a dialisi, sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina o placebo per 4 anni. È stata riscontrata una riduzione dell'8% relativamente all'end point primario (infarto miocardico, morte cardiaca o stroke) non statisticamente significativa.
Nello studio ASPEN, la riduzione dell'end point primario era del 10% (anche in questo caso non significativa). Recentemente, il Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) (Kjekshus J et al. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61) ha riportato una riduzione dell'8% (non significativa) dell'end point primario composito (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale), nonostante una riduzione del 45% di LDL nei soggetti trattati con 10 mg/die di rosuvastatina. In questo trial, il 30% dei partecipanti era diabetico (vedi "SIF-Farmaci in evidenza" 2007, n. 4; pag. 2).
Allo stato attuale delle conoscenze, esistono delle incertezze sugli effetti delle statine nei pazienti diabetici, soprattutto sugli eventi coronarici maggiori, sullo stroke e sulla necessità di rivascolarizzazione coronarica. Inoltre non è noto se tali esiti dipendano o meno dalla tipologia di diabete, dal quadro lipidico o da altri fattori.
Allo scopo di chiarire questi dubbi è stata effettuata una metanalisi di 14 RCT che hanno coinvolto 18.686 pazienti diabetici (1.466 con diabete di tipo 1 e 17.220 con diabete di tipo 2) e 71.370 non diabetici. In un periodo di follow-up medio di 4,3 anni, sono stati registrati 3247 eventi vascolari maggiori nei soggetti diabetici, con una riduzione proporzionale di mortalità complessiva del 9% per 1 mmol/L di colesterolo LDL ridotto (RR 0,91; IC 99%: 0,82-1,01; p=0,02), simile alla riduzione del 13% dei soggetti non diabetici (0,87; 0,82-0,92; p<0,0001).

> I risultati indicano una significativa riduzione della mortalità vascolare (0,87; 0,76-1,00; p=0,008) e nessun effetto sulla mortalità non vascolare (0,97; 0,82-1,16; p=0,7) nei pazienti affetti da diabete. È stata, inoltre, riscontrata una significativa riduzione di eventi vascolari maggiori del 21% per 1 mmol/L di colesterolo LDL ridotto nei soggetti diabetici (0,79; 0,72-0,86; p<0,0001), similmente a quanto osservato nei soggetti non diabetici (0,79; 0,76-0,82; p<0,0001).
> Nei diabetici è stata osservata una riduzione di infarto del miocardio o morte coronarica (0,78; 0,69-0,87; p<0,0001), rivascolarizzazione coronarica (0,75; 0,64-0,88; p<0,0001) e stroke (0,79; 0,67-0,93; p=0,0002).

Gli effetti della terapia con statine nei diabetici sono risultati indipendenti dalla presenza di malattia vascolare pregressa o di altre caratteristiche di base.
Dopo 5 anni, 42 soggetti in meno (IC 95%: 30-55) per 1000 trattati con statine hanno avuto un evento vascolare maggiore, indicando che la terapia con statine dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i soggetti diabetici ad elevato rischio di eventi vascolari.

Fonte: Lancet 2008; 371: 117-25

Commento

Questa metanalisi non ha incluso i trial 4D, ASPEN e CORONA, né trial piccoli, non pubblicati o pubblicati in lingue differenti dall'inglese. Ciò nonostante, secondo l'editoriale del Lancet, considerando anche 4D e ASPEN, i valori stimati non vengono influenzati. Sebbene non siano state riscontrate riduzioni significative negli end point compositi primari negli studi 4D, ASPEN e CORONA, sono state registrate riduzioni di infarto miocardico fatale e non fatale rispettivamente del 15%, 26% e 17%. Ancora secondo l'editorialista, questi valori non sono significativi se considerati singolarmente, ma sono in linea con i risultati della metanalisi. Non è stato invece considerato il problema della safety e si spera che, nel prossimo futuro, trial quali lo Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) e lo Study of Heart and Renal Protection (SHARP) potranno fornire chiarimenti al riguardo.
Del resto non bisogna dimenticare che le statine possono ridurre l'incidenza di infarto miocardico, ma i pazienti che le assumono possono anche avere altre cause di morbilità e mortalità. In ogni caso, le scelte terapeutiche dovrebbero basarsi non sulla riduzione del rischio relativo, ma del rischio assoluto o del suo reciproco, cioè il Number Needed to Treat (NNT). Tuttavia, se un paziente presenta un rischio cardiovascolare elevato, anche una modesta riduzione del

rischio relativo può avere delle ripercussioni cliniche positive. Inoltre, nella gestione terapeutica, non si devono dimenticare altri elementi importanti quali l'aspettativa di vita, le patologie concomitanti e la qualità di vita e ricordare che, oltre al trattamento farmacologico, altrettanto valido è il cambiamento dello stile di vita, incoraggiando il paziente a smettere di fumare, seguire una dieta equilibrata ed effettuare un esercizio regolare

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]