



FINO A QUALE LIVELLO E' DAVVERO IMPORTANTE ABBASSARE IL COLESTEROLO CON STATINE?

Fino a quanto occorre abbassare il livello di colesterolo LDL con statine per ottenere effettivi benefici per il paziente, in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari?

Se i dati degli studi clinici vengono esaminati senza dare per scontata una relazione lineare causa-effetto, si osserva che la riduzione di C-LDL fino a circa 40 mg rispetto al valore di base consente di prevenire eventi cardiovascolari, mentre oltre i 40 mg non si riscontra beneficio.

Takagi H, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Limit to benefits of large reductions in low-density lipoprotein cholesterol levels: use of fractional polynomials to assess the effect of low-density lipoprotein cholesterol level reduction in metaregression of large statin randomized trials. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun 10;173(11):1028-9.

[Riassunto su PubMed](#)

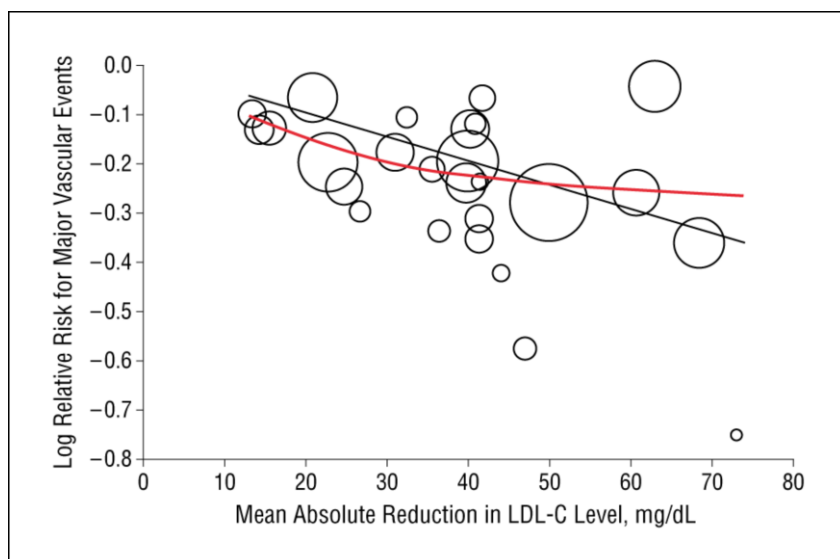
[Testo completo su JAMA](#)

Venticinque studi clinici controllati e randomizzati, per un totale di oltre 155.000 pazienti esaminati e quasi 24.000 eventi cardiovascolari maggiori riscontrati, sono stati analizzati assumendo che il modello per spiegare le osservazioni fosse la relazione lineare tra causa (uso di statine) ed effetto (abbassamento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori). Ovvero, che ad ogni abbassamento di C-LDL corrispondesse sempre e comunque una riduzione di eventi cardiovascolari, e ad ogni innalzamento del C-LDL conseguisse inevitabilmente un aumento di eventi¹.

E' questa la migliore spiegazione dei dati osservati? I modelli lineari non sono in grado di evidenziare l'eventuale esistenza di effetti soglia, ovvero di relazioni più complesse tra cause ed effetti.

Modelli statistici e realtà biologiche

Due medici giapponesi hanno provato a rifare i calcoli, applicando agli stessi dati dei 25 studi originali un altro modello interpretativo, sviluppato da ricercatori dell'Università di Milano². Il metodo consiste in una regressione (pesata per l'inverso della varianza e basata sui polinomiali frazionali) della riduzione di C-LDL sul logaritmo del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori. La comprensione del metodo richiede conoscenze matematiche non banali; semplificando al massimo, gli autori affermano che la devianza³ associata alla metaregressione con un modello di causa-effetto basato su polinomi frazionali di 1° e 2° grado è minore rispetto alla devianza associata alla metaregressione con un modello lineare.



Nel grafico la linea retta nera descrive il risultato del metodo lineare, mentre la curva rossa descrive il risultato del metodo polinomiale. Il secondo ha la minore devianza e riesce così a rappresentare meglio i dati dei 25 studi. Si nota che all'aumentare della riduzione assoluta di C-LDL ottenuta con statine (in ascissa) si riduce il logaritmo del rischio relativo degli eventi CV maggiori (in ordinata), fino a un valore di riduzione del C-

LDL di circa 40 mg/dL, oltre il quale ad ulteriori riduzioni di C-LDL, nei 155.000 pazienti dei 25 studi esaminati, non corrispondono più ulteriori abbassamenti del rischio di eventi.

Indicazioni per una pratica appropriata

Abbassare il C-LDL oltre 40 mg rispetto alla base non comporta ulteriori benefici clinici ed espone inutilmente il paziente ad effetti collaterali e al rischio di abbandono della statina.

Anche altri ricercatori, basandosi sui dati riscontrati nella metanalisi della Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration (CTTC), la più grande base dati esistente in materia, hanno calcolato che un aumento di dose di atorvastatina da 40 mg a 80 mg al giorno non comporterebbe che una minima probabilità (non oltre il 2%) di riduzione del rischio cardiovascolare per il paziente, il quale invece dovrebbe sopportare un significativo aumento di effetti collaterali fastidiosi ed eventi avversi e finirebbe per perdere aderenza e persistenza nell'uso della statina.

In attesa di ulteriori conferme, e in attesa che anche gli autori delle linee guida delle società scientifiche europee di cardiologia e lipidologia prendano atto della distanza esistente tra modelli statistici semplicistici e complessità della realtà biologica, **è ragionevole prescrivere statine mirando ad ottenere una riduzione di non oltre 40 mg di C-LDL rispetto a qualsiasi valore di base**, lasciando da parte i ragionamenti dei cosiddetti "livelli attesi di colesterolo" (codificati in 130-100-70 mg a seconda della classe di rischio del paziente) e preferendo un approccio personalizzato che tenga in conto la *compliance* del paziente.

Settembre 2013 - ASL della Provincia di Pavia

¹ Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):236-244.

² Bagnardi V, Zambon A, Quatto P, Corrao G. Flexible meta-regression functions for modeling aggregate dose-response data, with an application to alcohol and mortality. *Am J Epidemiol*. 2004;159(11):1077-1086.

³ Devianza: un indice statistico di dispersione, che consente di comprendere la misura con cui i valori di una distribuzione calcolata sono distanti rispetto ad un valore centrale, ad esempio una media o una mediana. Un modello con devianza maggiore è meno accurato ("spiega" meno la realtà delle cose) di un modello con devianza minore.