

L'OSCURA STORIA DELLE STATINE

In questo approfondimento desidero condividere il contenuto della bellissima lezione del dottor Paul Mason sulla storia delle statine.

Paul Mason è un medico australiano che ama l'evidenza scientifica. È uno degli esperti che io amo di più. Il suo modo di spiegare e il continuo riferimento a studi scientifici a supportare le sue idee trasmettono rigore e autorevolezza. Potete trovare i suoi video su [questa pagina YouTube](#).

La lezione di oggi la trovate [qui](#), potete attivare i sottotitoli in inglese e poi la traduzione automatica. Io comunque ho riportato per iscritto praticamente tutto.

Cominciamo: i testi in blu sono le mie parole, quelli in nero di Paul Mason

Oggi parleremo della storia delle statine e di come la scienza sia stata distorta.

Oggi milioni di persone prendono le statine e sono state terribilmente redditizie. Pensate che solo il Lipitor in tutta la sua storia ha generato più di 150 MILIARDI di \$!

La prima domanda è: **come hanno fatto le statine a diventare così popolari?**

La storia comincia nel 1913 con lo scienziato russo Nikolaj Anikov che ha scoperto che nutrendo i conigli con puro colesterolo poteva fargli venire l'arteriosclerosi. Nel corso di decenni questa scoperta portò alla formulazione della lipid hypothesis che sostiene che il colesterolo sia la causa principale delle malattie cardiovascolari.

Nonostante i conigli siano degli erbivori e la loro arteriosclerosi sia molto diversa da quella degli umani, a metà degli anni 50 nei laboratori delle aziende farmaceutiche in tutto il mondo si cercava un farmaco che potesse diminuire il colesterolo.

Una di queste era la Merrel, la stessa che introduceva il talidomide in America, che trovò un farmaco che diminuiva il colesterolo: il MER29, che divenne rapidamente un successo commerciale. A parte i profitti però fu un disastro: nonostante l'azienda inizialmente affermò che il farmaco fosse sicuro e privo di effetti collaterali, lo ritirò dal mercato nel 1962. Nello stesso anno l'FDA ritirò il permesso di vendita del MER/29 in quanto la Merrel non aveva fornito tutte le informazioni in suo possesso sugli effetti collaterali del farmaco: cataratta, perdita di capelli, dermatiti, aumento dell'arteriosclerosi e altri.

Merrel conosceva questi effetti collaterali perché nei test sugli animali erano emersi molti problemi con il farmaco: dopo 9 settimane di somministrazione del farmaco solo un topo su 44 era sopravvissuto. Merrel aveva modificato i dati, nascosto gli effetti collaterali e istruito i suoi venditori di dare la colpa ad altri farmaci per gli eventuali effetti collaterali. Dovette pagare più di 50 milioni di dollari di danni. (1)

Questo episodio creò un vuoto: la ferma convinzione che il colesterolo fosse pericoloso e nessun farmaco con cui abbassarlo. Fu in questo clima che nacquero le statine.

Nel 1976 uno scienziato giapponese Akira Endo estrasse una micotossina nota come ML236B, che diventò la prima statina sperimentale. Nel 1979 Sankyo e Merck (due aziende farmaceutiche) stavano entrambi lavorando sulla medesima statina: chi l'avrebbe brevettata per prima avrebbe fatto un sacco di soldi!

Nel 1980 però Sankyo smise di lavorare su questa statina: metà dei cani usati negli studi preliminari per la statina avevano sviluppato un linfoma (cancro) intestinale e per questo il farmaco era stato ritenuto troppo pericoloso. Anche Merck smise di lavorare sulla statina. Ma dopo l'insistenza degli scienziati che lavoravano al progetto di poterlo riprendere perché gli scienziati giapponesi avevano sbagliato a ritenerla responsabile del cancro all'intestino... (2)

Fu così che nel 1987 Merck ricevette l'approvazione dell'FDA per la vendita della prima statina, la Lovastatin.

Pochi anni dopo (1990) però l'NIH riunì un panel per discutere la possibilità che abbassare il colesterolo potesse essere intrinsecamente pericoloso. Conclusione? Sì, abbassare il colesterolo può essere pericoloso. Infatti nel 2001 la Bayer richiamò la sua statina Baycol, dopo che morirono diverse persone che la stavano assumendo. (3) A seguito di questo richiamo Bayer pagò più di un miliardo di dollari in migliaia di cause legali per i danni causati da questa statina.

La lista degli effetti collaterali causati dalle statine è lungo

- Demenza (4)
- Aumento del rischio di osteoporosi (5)
- Abbassamento del livello del testosterone, associato a disfunzioni erettili e ritiro dei testicoli (6)
- Aumento del rischio di diventare diabetici (nelle donne in menopausa il rischio aumenta del 71%) (7)

Questi effetti collaterali non sono un segreto, basta leggere il foglietto illustrativo (in questo caso quello del Crestor)

- Cancro del fegato
- Danni muscolari
- Sangue nelle urine
- Aumento del rischio di diabete

Liver enzyme abnormalities: Persistent elevations in hepatic transaminases can occur. Perform liver enzyme tests before initiating therapy and as clinically indicated thereafter. (5.3)

5.1 Skeletal Muscle Effects
Cases of myopathy and rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including CRESTOR. These risks can occur at any dose level, but are increased at the highest dose (40 mg). CRESTOR should be prescribed with caution in patients with predisposing factors for myopathy (e.g., age ≥ 65 years, inadequately treated hypothyroidism, renal impairment).

5.5 Proteinuria and Hematuria
In the CRESTOR clinical trial program, dipstick-positive proteinuria and microscopic hematuria were observed among CRESTOR treated patients. These findings were more frequent in patients taking CRESTOR 40 mg, when compared to lower doses of CRESTOR or comparator HMG-CoA reductase inhibitors, though it was generally transient and was not associated with worsening renal function. Although the clinical significance of this finding is unknown, a dose reduction should be considered for patients on CRESTOR therapy with unexplained persistent proteinuria and/or hematuria during routine urinalysis testing.

5.6 Endocrine Effects
Increases in HbA1c and fasting serum glucose levels have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including CRESTOR. Based on clinical trial data with CRESTOR, in some instances these increases may exceed the threshold for the diagnosis of diabetes mellitus [see Adverse Reactions (6.1)]. Although clinical studies have shown that CRESTOR alone does not reduce basal plasma cortisol concentration or impair adrenal reserve, caution should be exercised if CRESTOR is administered concomitantly with drugs that may decrease the levels or activity of endogenous steroid hormones such as ketoconazole, spironolactone, and cimetidine.

La lista degli effetti collaterali osservati dopo la messa in commercio del Crestor sono ancora più impressionanti:

- Artralgia (dolore alle articolazioni)
- Insufficienza epatica (fatale e non fatale)
- Epatite
- Itterizia
- Trombocitopenia (piastrine basse nel sangue)
- Depressione
- Disturbi del sonno
- Nauropatia periferica (cattivo funzionamento dei nervi periferici)
- Malattie interstiziali polmonari (estesa alterazione dell'architettura degli alveoli polmonari e delle vie aeree)
- Ginecomastia (ingrossamento del tessuto mammario negli uomini)

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of CRESTOR: arthralgia, fatal and non-fatal hepatic failure, hepatitis, jaundice, thrombocytopenia, depression, sleep disorders (including insomnia and nightmares), peripheral neuropathy, interstitial lung disease and gynecomastia. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy associated with statin use [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

There have been rare postmarketing reports of cognitive impairment (e.g., memory loss, forgetfulness, amnesia, memory impairment, and confusion) associated with statin use. These cognitive issues have been reported for all statins. The reports are generally nonserious, and reversible upon statin discontinuation, with variable times to symptom onset (1 day to years) and symptom resolution (median of 3 weeks).

Certo dovremmo essere rassicurati che il rischio di effetti collaterali per chi prende le statine sia basso: 1 su 100, a volte anche 1 su 200. Soprattutto quando queste affermazioni vengono fatte da Sir Rory Collins, uno stimato professore di medicina all'università di Oxford (8). Non ha molto senso però che lo stesso Rory Collins abbia depositato un brevetto per un test che identifica il gene che rende le persone più suscettibili a dolori muscolari sotto statina e che sul sito che vende tale test (StatinSmart) venga affermato che il 29% delle persone che prendono statine soffrono di dolori muscolari, crampi o debolezza (9).

Il fatto è che il 29% di persone che soffrono di effetti collaterali da statine, è probabilmente più vicino alla verità che l'1% dichiarato da Collins (8).

Vedete molto spesso gli studi sulle statine sono progettati in modo che gli effetti collaterali vengano sottostimati. Per esempio prima dell'inizio di questo ampio studio (10) c'è stato un "running period" durante il quale ai candidati prima è stato somministrato un placebo e poi la statina. I candidati che durante questo running period hanno avuto effetti collaterali dall'assunzione della statina, sono stati esclusi dallo studio. In questo caso (10) sono state rimosse più di 11.000 persone, ovvero un terzo dei potenziali candidati. ([NdE Quindi le persone che potenzialmente sviluppano effetti](#)

collaterali non sono l'1% come dichiarato, ma il 30%. L'1% deriva dal fatto che le persone che hanno sviluppato effetti collaterali durante il running period sono state escluse dallo studio. Purtroppo questa pratica è perfettamente legale.)

La verità è che un paziente su 5 (11) non tollera bene la dose standard di statine e sviluppa effetti collaterali fastidiosi.

A questo punto sorge spontanea la domanda: se le statine hanno questi effetti collaterali, quanto sono benefici sono nel prolungare la vita? O più precisamente: di quanto si allungherà la vita della persona media che assume statine? Questo eccellente studio (12) risponde alla domanda raccogliendo dati da ogni studio idoneo: 11 studi per un totale di 90.000 persone seguite:

- Le persone che avevano già avuto un attacco cardiaco guadagnano 4,1 giorni di vita
- Le persone che non avevano avuto attacchi cardiaci guadagnano 3,2 giorni di vita

Dopo aver preso le statine per anni ([NdE e magari aver sofferto di pesanti effetti collaterali che diminuiscono la qualità della vita](#)) le persone vivono da 3 a 4 giorni in più.

E probabilmente questi valori sono sovrastimati, in quanto moltissimi studi non sono potuti essere presi in considerazione perché le società farmaceutiche non hanno reso pubblici i dati grezzi relativi agli studi, ma solo i risultati da loro estrapolati. ([NdE Se non hai nulla da nascondere perché non condividere i dati grezzi e metterli a disposizione per un'analisi indipendente?](#))

Per esempio questa meta-analisi (13) che analizza i risultati di otto studi, conclude che per le persone tra 50 e 75 anni non c'è nessun allungamento della vita prendendo statine. Solo uno degli otto studi analizzati mostra un effetto positivo: il Jupiter Trial (14). ([NdE Prima le statine erano state testate solo per persone con colesterolo alto, mentre in questo studio si è voluta testare la loro efficacia come prevenzione primaria, quindi su popolazione con colesterolo basso ma con proteina C-reattiva alta. La proteina C-reattiva è un indicatore di infiammazione associato alle malattie cardiovascolari.](#))

I risultati del Jupiter Trial vennero annunciati con grande clamore, ignorando completamente i risultati degli altri 7 studi. Ora vorrei mostrarvi come hanno fatto per far sembrare i risultati molto più impressionanti di quanto siano in realtà. Per esempio questo articolo del New York Times (15) afferma che i partecipanti al Jupiter Trial che prendevano statine avevano quasi il 50% di probabilità in meno di avere un infarto, di aver bisogno di uno stent o di un bypass. Impressionante vero?

Nota di Elena

Qui è un po' complicato, cerco di spiegarvelo: il Jupiter Trial (14) è un RCT ovvero uno studio randomizzato controllato, dove ci sono due gruppi di persone simili che fanno due cose diverse. Un gruppo prendeva il Crestor (che è una statina prodotta da Astra Zeneca), l'altro gruppo un placebo. Per valutare l'efficacia dell'assunzione del Crestor i ricercatori hanno deciso di misurare quante volte accadeva uno di questi eventi

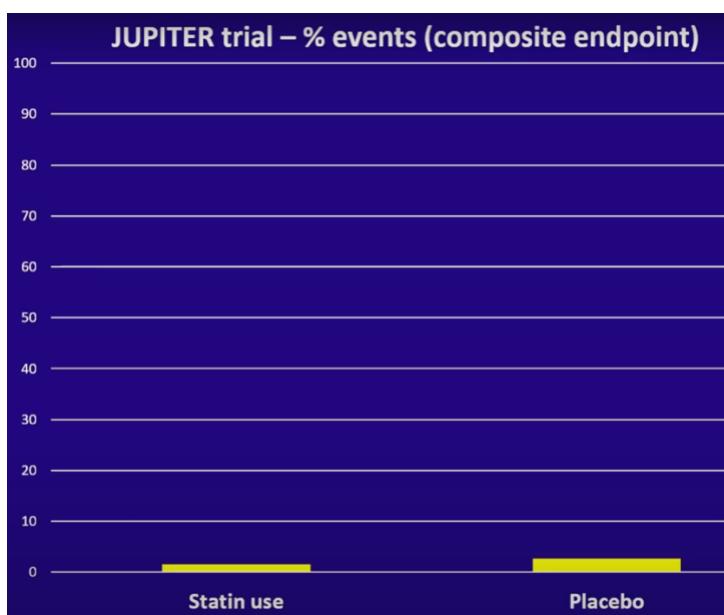
- Attacchi cardiaci non fatali
- Infarti non fatali
- Ospedalizzazioni per angina
- Rivascolarizzazione arteriosa
- Morte cardiaca

Risultato:

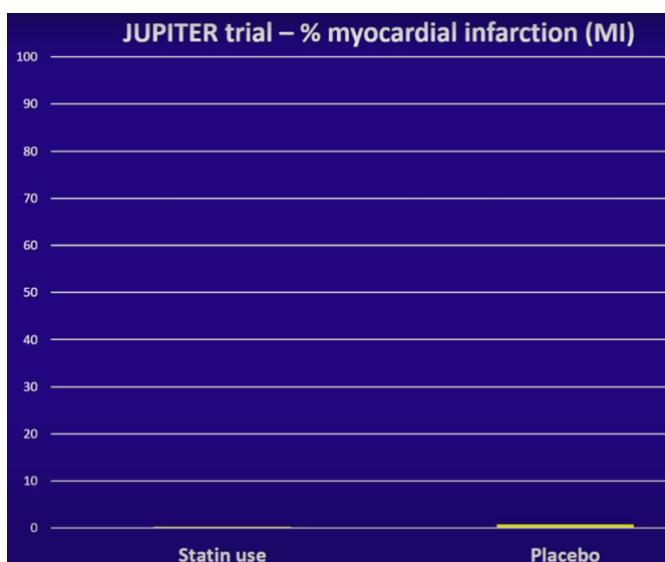
- 1,5% nel gruppo che prendeva il Crestor
- 2,7% nel gruppo che prendeva il placebo

Quindi i soggetti che prendevano il Crestor avevano una diminuzione RELATIVA del rischio del 44%. Relativa significa relativamente all'altro gruppo nello studio. Però "clinicamente è più importante la riduzione ASSOLUTA del rischio. Perché la riduzione assoluta del rischio deve essere grande abbastanza per giustificare i rischi e i costi associati alla prescrizione di un farmaco a persone sane" (16). Ricordatevi che il Jupiter Trail voleva testare l'efficacia in prevenzione primaria del Crestor. Prevenzione primaria significa su persone sane.

E quindi qual'era la riduzione ASSOLUTA del rischio nel Jupiter Trial? Lo 0,59%. Una GRAN bella differenza rispetto al 44% della riduzione RELATIVA del rischio, vero? Il dottor Paul Mason ha fatto un grafico che è molto più immediato:



Se andiamo a prendere solo gli eventi più pericolosi (come l'infarto) la riduzione ASSOLUTA del rischio è dello 0,20% mentre quella RELATIVA del 54%...



Capite come manipolano i numeri per farci pensare che qualcosa sia straordinario quando invece è meno di mediocre? Vi spiego: la riduzione assoluta dello 0,59% sulla totalità dei 5 eventi significa che 169 persone devono assumere la statina per un anno per prevenire un solo evento. Se guardiamo solo gli eventi gravi (come l'infarto) 500 persone dovrebbero essere trattate per un anno per prevenire un evento. (17) Il rischio di sviluppare effetti collaterali che hanno 500 persone, vale il beneficio che ne trae una sola?

Questo numero si chiama NNT Number Needed to Treat: il numero di persone che è necessario trattare per avere un risultato positivo. Più il numero è basso, più il farmaco efficace. Se il NNT è oltre 50 è come acquistare un biglietto della lotteria...

Dopo questa spiegazione vi riporto le testuali parole all'inizio dell'articolo del New York Times (15) sui risultati del Jupiter Trial, con la speranza che possano esservi utili a comprendere il livello di manipolazione delle informazioni a cui siamo sottoposti giornalmente e che PURTROPPO mi ha portata a non credere più a quello che raccontano i media.

"Un nuovo grande studio suggerisce che milioni di persone con il colesterolo basso potrebbero comunque trarre benefici dall'assunzione delle statine perché il farmaco può significativamente diminuire il loro rischio di attacchi cardiaci, infarti e morte.

Lo studio ha riscontrato che il rischio di attacco cardiaco era più che dimezzato nel gruppo che prendeva le statine.

Le statine sono state considerate talmente benefiche che un comitato indipendente ha fermato lo studio, che sarebbe dovuto durare cinque anni, dopo meno di due anni."

Scusate se lo risottolineo, ma la diminuzione ASSOLUTA del rischio è stata solo dello 0,59% e non di più del 50% come affermato dal New York Times...

Ci sono ulteriori problematiche con il Jupiter Trial: fermare prima lo studio può aver sovrastimato gli effetti delle statine e soprattutto non ha permesso di rilevare i rischi legati alla somministrazione a lungo termine di statine a una popolazione sana.

Per esempio nel gruppo che prendeva statine ci sono stati maggior livelli di emoglobina glicata e maggior incidenza di diabete. Inoltre quali possono essere gli effetti gli effetti a lungo termine di livelli di LDL sotto i 60 mg/dL? (16,17)

E adesso veniamo alla regola d'oro "follow the money", segui i soldi. Nonostante in molti vorremmo che le cose fossero diverse, la triste verità è che nella nostra società ci sono persone che farebbero di tutto per il dio denaro.

Nel capitolo "methods", paragrafo "trial design" del Jupiter Trial (14) leggiamo le seguenti parole "The trial was financially supported by AstraZeneca." Lo studio è stato supportato finanziariamente da AstraZeneca, l'azienda farmaceutica che produce il Crestor, la statina usata nel Jupiter Trial.

Che le aziende farmaceutiche finanzino gli studi che dimostrano l'efficacia dei loro stessi farmaci per aumentare la base dei possibili clienti è oggi pratica comune. Quello che però a mio avviso è inaccettabile è che 9 dei 14 ricercatori dello studio avessero legami finanziari con AstraZeneca.

Inoltre il ricercatore principale Ridker aveva un conflitto di interessi personale enorme in quanto detiene un brevetto per l'esame che rileva i valori della proteina C-reattiva, che lo studio propone come nuovo metodo per rilevare le persone potenzialmente a rischio di malattie cardiovascolari. (18).

Chiudo andando fuori tema con un'interessante frase dello stesso Ridker "dei quasi 1,7 milioni di attacchi cardiaci e infarti negli Stati Uniti, più della metà sono su pazienti apparentemente sani con livelli di colesterolo nella norma." (19) Ma come? Ci dicono da più di cinquant'anni che il colesterolo alto è la causa delle malattie cardiovascolari e più del 50% delle persone che hanno attacchi cardiaci e infarti hanno il colesterolo nelle media??? Vi rendete conto della società in cui viviamo?

Ma torniamo al video del dottor Paul Mason

Ora vi mostro come usano questa manipolazione dei numeri al contrario: in questo articolo del New York Times si afferma che uno studio ha riscontrato che le statine **non hanno effetti negativi sulla memoria** (20). Nello studio (21) su 480.000 pazienti, 376 nel gruppo che assumeva statine hanno avuto una grave perdita di memoria, mentre nel gruppo che non assumeva statine solo 114 pazienti hanno avuto una grave perdita di memoria. Questo rappresenta un aumento del rischio RELATIVO del 320% e quando si prendono in considerazione alcuni fattori confondenti il rischio aumenta al 440%.

Come mai in questo caso il New York Times non ha citato il rischio relativo come invece ha fatto con l'articolo sul Jupiter Trial? Se lo avesse fatto il titolo sarebbe stato "le statine aumentano del 400% il rischio di problemi alla memoria" ... ([vedete? Decidono di mostrarcici i dati a seconda di quello che loro vogliono farci credere...](#))

La morale è: non prendete la informazioni sulla salute dai giornali. Purtroppo come vedremo nella mia prossima lezione a volte nemmeno i medici sono affidabili perché spesso si sentono obbligati a fare cose, come prescrivere le statine, anche contro il loro giudizio personale. Ricordatevi che avete il diritto di mettere in discussione i vostri medici chiedendo loro l'evidenza su cui basano i loro consigli. Personalmente è proprio quello che mi dà miei pazienti.

Ecco quest'ultima frase è solo l'ennesima ragione per cui amo follemente il dottor Paul Mason!!!

- 1) <https://www.jstor.org/stable/3479500?origin=crossref> The MER/ 29 Story. An Instance of Successful Mass Disaster Litigation
- 2) [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)31274-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)31274-8/fulltext) The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I
- 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1169279/> Bayer is forced to release documents over withdrawal of cerivastatin

- 4) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22921881/> The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective withdrawal and rechallenge pilot study
- 5) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558481/> Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent
- 6) <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-57> The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
- 7) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231607/> Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative
- 8) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616593/> Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy
- 9) <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psb.1519> More clarity needed on the true benefits and risks of statins
- 10) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12114036/> MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial
- 11) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685591/> Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab
- 12) <https://bmjopen.bmj.com/content/5/9/e007118> The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement
- 13) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670393/#:~:text=These%20findings%20suggest%20that%20statin,data%20suggest%20a%20mortality%20benefit> Evaluation of Time to Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years
- 14) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997196/> Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein
- 15) <https://www.nytimes.com/2008/11/10/health/10heart.html>
- 16) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejme0808320> Expanding the Orbit of Primary Prevention — Moving beyond JUPITER
- 17) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798141/> **JUPITER: a Few Words of Caution**
- 18) <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/416101> Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy A Critical Reappraisal
- 19) <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.868299> **The JUPITER Trial** Results, Controversies, and Implications for Prevention
- 20) <https://archive.nytimes.com/well.blogs.nytimes.com/2015/06/11/statins-may-not-affect-memory-study-suggests/> Statins May Not Affect Memory, Study Suggests
- 21) <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2301148> Statin Therapy and Risk of Acute Memory Impairment