



AMEC

Associazione per la Terapia  
delle Malattie Metaboliche e Cardiovascolari

## Presidente

Enrico Bologna  
[e.bologna@divinf.it](mailto:e.bologna@divinf.it)

## Vice Presidenti

Giacinto Baciarello  
[giacinto.baciarello@uniroma1.it](mailto:giacinto.baciarello@uniroma1.it)

Giuseppe Di Lascio  
[giuseppe.dilascio@fastwebnet.it](mailto:giuseppe.dilascio@fastwebnet.it)

## Segretario -Tesoriere

Michele Paradiso  
[michele.paradiso@uniroma1.it](mailto:michele.paradiso@uniroma1.it)  
n° fax: 06-65596281

## Coordinatori Regionali

Giancarlo Gambelli (Lazio)  
[gambelli.giancarlo@virgilio.it](mailto:gambelli.giancarlo@virgilio.it)

Giampiero Giordano (Umbria)  
[giordanogiampiero@virgilio.it](mailto:giordanogiampiero@virgilio.it)

Filippo Salvati (Abruzzo)  
[filippo.salvati@infinito.it](mailto:filippo.salvati@infinito.it)

Nicola Milano (Molise)  
[nicola.milano@hotmail.it](mailto:nicola.milano@hotmail.it)

Giovanni C. Pompa (Puglia)  
[gpompa@tin.it](mailto:gpompa@tin.it)

# NOTIZIARIO

Agosto 2009 N° 8

A cura di Giuseppe Di Lascio

Con la collaborazione di: Bagalino Alessia, Bauzulli Doriana, Di Lascio Alessandro, Di Lascio Susanna, Levi Della Vida Andrea, Melilli Simonetta, Pallotta Pasqualino, Sesana Giovanna, Stazzi Claudio, Zimmatore Elena

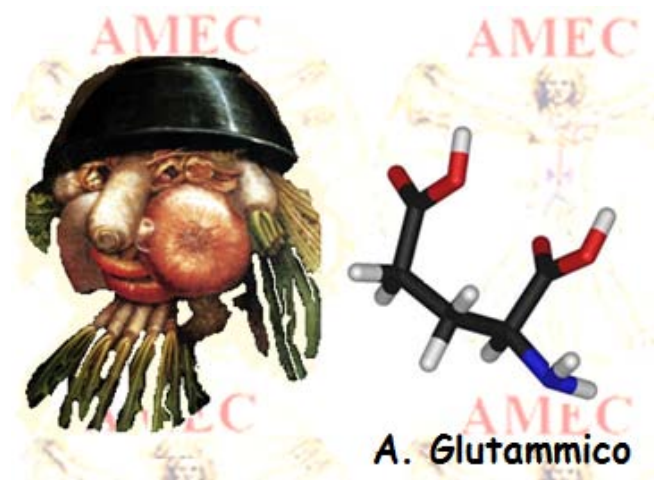
Periodico dell'Associazione, distribuito a tutti i Soci per un'informazione che possa stimolare interreattività e dibattito, anche per via informatica.

I Soci sono garantiti nell'uso dei dati, dietro segnalazione della fonte e possono richiedere gli originali (diapositive), invitati a dichiararne l'uso, sempre secondo i vincoli statutari dell'Associazione

# INDICE

ARGOMENTO	PAGINA
L'INTERMAP study	3
Lo studio TRAIN	3
I bloccanti il RAAS non a piena dose?	4
Pendolarismo attivo e benessere	6
Fitness cardiorespiratorio e rischio di morte e malattia CV	7
Statine efficaci in prevenzione primaria	8
Statine efficaci nel prevenire il rischio d'ictus	9
Lo studio MEGA	13
Il PLTP può smorzare l'azione delle statine?	15
Statine frenate dai betabloccanti nell'infarto?	21
Lo studio AURORA	21
I danni miosttutturali delle statine	22

## L'INTERMAP STUDY



**Stamler J.** E coll. della Northwestern University Imperial College London, considerando che la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), a basso contenuto di sodio e alto di verdura, cereali integrali e fagioli, ricche fonti anche di proteine vegetali, riduce la pressione arteriosa alta, hanno eseguito l'INTERMAP Study (International Collaborative Study of Macronutrients, Micronutrients and Blood Pressure). Hanno, di fatto, analizzato i dati di 4.680 persone, di mezza età dai 40 ai 59 anni, degli Stati Uniti, Regno Unito, Cina e Giappone, dimostrando che il più elevato apporto di acido glutammico, come percentuale del totale delle proteine nella dieta, quasi del 5%, abbassava la pressione sistolica di una media dagli 1,5 ai 3,0 punti e la diastolica dagli 1,0 agli 1,6.

## LO STUDIO TRAIN

**Matteo Cesari** e coll. dell'University of Florida, Gainesville, sulla base della nota attività degli ACE-inibitori nel migliorare i risultati cardiovascolari nei malati cardiaci e/o diabetici, in gran parte indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa, hanno eseguito lo studio TRAIN (Trial of Angiotensin Converting Enzyme

Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors) per valutare i meccanismi alternativi con i quali tali farmaci possono esercitare tali effetti (Am Heart J 2009; 157: 334). Hanno, così, esaminato l'impatto del trattamento del fosinopril su un ampio spettro di nuovi fattori di rischio CV e dei marcatori. Lo studio ha compreso 290 persone, di età media di 66 anni, con malattia cardiovascolare o diabete più altri fattori di rischio CV, trattati con fosinopril 10-40 mg/die o placebo per sei mesi. I principali risultati della ricerca hanno portato a considerare che i livelli dei biomarcatori misurati, inclusi quelli dell'emostasi (PAI<sub>1</sub>), dell'infiammazione (PCR, IL-6), e della funzione endoteliale (endothelin-1), molecola di adesione delle cellule vascolari, non differivano nei due gruppi dei pazienti di fosinopril e del placebo. L'unica differenza si è riscontrata nel biomarker D-dimero, sceso da 0,32 µg/ml durante il trattamento con fosinopril a 0,29 µg/ml durante il trattamento con placebo (p = 0,007). Questa inaspettata constatazione ha raggiunto significato solo in un limitato sottogruppo di partecipanti con una più alta compliance al trattamento e, quindi, con massime dosi di fosinopril. Gli AA. Hanno concluso che tali dati non sembrano sostenere l'ipotesi che percorsi fisiopatologici, connessi con l'infiammazione e la funzione endoteliale, possano giustificare sostanzialmente gli effetti benefici degli ACE-inibitori sul rischio cardiovascolare, ritenendo necessarie altre ipotesi alternative.

## I BLOCCANTI IL RAAS NON A PIENA DOSE?

L'uso dei farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone è destinato ad aumentare costantemente nei prossimi anni, vista la loro efficacia nella gestione dell'ipertensione, dell'insufficienza cardiaca, di varie forme di malattia renale, compresa la nefropatia diabetica. È risultato anche chiaro da molti studi controllati, randomizzati che vi è una curva dose-risposta per questi agenti, per cui a dosi più elevate corrisponde una loro maggiore efficacia. **Sunreet K. Randhawa** e coll. dell'University Department of Medicine, City Hospital – Birmingham, hanno condotto una revisione sistematica delle dosi di ACEI e ARB in pazienti ricoverati in ospedale in emergenza. Un totale di 60 pazienti consecutivi, di età media di 70,5 anni, di cui 32 maschi, sono

stati inclusi e le indicazioni per le quali un ACE-I o ARB erano stati prescritti erano: 40 per ipertensione, 25 per malattia coronarica e/o insufficienza cardiaca e 31 per diabete mellito, essendo molti con più di un'indicazione.

In particolare, in nessuno degli ipertesi vi era l'unica indicazione per la somministrazione di questi farmaci. La media della creatinina serica era 166,4  $\mu\text{mol/L}$  (errore standard della media [SEM] 25,2), con 15 (25%) con livelli di creatinina serica superiori a 150  $\mu\text{mol/L}$ . La media giornaliera di dose del farmaco bloccante l'angiotensina è indicata nella tabella seguente. Nel complesso, la dose giornaliera media è stata  $63,1 \pm 4,5\%$  della dose raccomandata, con una gamma da 12,5% al 150%. Solo il 38% (n = 23) dei pazienti era alla massima dose raccomandata. I pazienti con una combinazione di cardiopatia ischemica, diabete e scompenso cardiaco erano su una media di  $71,9 \pm 13,7\%$  della dose massima raccomandata,

### DOSI MEDIE GIORNALIERE DI ACE-I E DI ARB CON LA PERCENTUALE DELLA MASSIMA DOSE RACCOMANDATA

Farmaco	Mx dose BNF (mg)	n	Dose Media (mg $\pm$ SEM)	Range di Dose (mg)	Media % di Dose mx (% $\pm$ SEM)
<b>ACE-I</b>					
Enalapril	20	2	25.0 $\pm$ 5.0	20–30	125.0 $\pm$ 25.0
Lisinopril	20	19	12.8 $\pm$ 1.7	2.5–20	63.8 $\pm$ 8.5
Perindopril	8	9	3.6 $\pm$ 0.3	2–4	44.4 $\pm$ 3.7
Ramipril	10	19	5.9 $\pm$ 0.8	1.25–10	56.3 $\pm$ 8.0
<b>ARB</b>					
Candesartan	16	5	13.6 $\pm$ 2.4	4–16	85.0 $\pm$ 15.0
Irbesartan	300	3	200.0 $\pm$ 50.0	150–300	66.7 $\pm$ 16.7
Losartan	100	2	62.5 $\pm$ 12.5	50–75	62.5 $\pm$ 12.5
Valsartan	160	1	160.0	160	100
Total		60	n/a		63.1 $\pm$ 4.5

BNF= British National Formulary, SEM= Standard Error of the Mean

Fonte: Sunreet K. Randhawa, Br J Cardiol. 2009;16(2):102-104. © 2009 Sherborne Gibbs Ltd.

mentre i pazienti con una combinazione di cardiopatia ischemica e ipertensione su una media di  $39,1 \pm 10,7\%$ , come indicato dalla tabella seguente.

**AMEC AMEC AMEC AMEC**  
**PERCENTUALE MEDIA GIORNALIERA DELLA MASSIMA DOSE**  
**RACCOMANDATA DALLE INDICAZIONI PER UN ACE-I O ARB**

Indicazioni	n	Media % della mx dose (% $\pm$ SEM)
Ipertensione	11	69.3 $\pm$ 11.1
Diabete	5	65.0 $\pm$ 15.0
Ipertensione e diabete	12	70.8 $\pm$ 12.5
Cardiopatia Ischemica ed ipertensione	8	39.1 $\pm$ 10.7
Cardiopatia ischemica e diabete	9	69.4 $\pm$ 10.0
Ipertensione, cardiopatia ischemica e diabete	7	46.4 $\pm$ 3.6
Cardiopatia ischemica, diabete e scompenso	8	71.9 $\pm$ 13.7

SEM= Standard Error of the Mean

Fonte: Sunreet K. Randhawa, Br J Cardiol. 2009;16(2):102-104. © 2009 Sherborne Gibbs Ltd.

## PENDOLARISMO ATTIVO E BENESSERE

**Penny Gordon-Larsen** e coll. dell'University of North Carolina, Chapel Hill, hanno analizzato i dati dello studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adult), arruolando 2.364 adulti con lavoro non a domicilio nel periodo 2005-2006 e dei quali il 16,7% raggiungeva il proprio posto di attività a piedi o in bicicletta (Arch Intern Med 2009; 169:1216-23). Il pendolarismo attivo, definito dal recarsi a piedi o in bicicletta da casa al lavoro o viceversa, si è correlato a benessere significativamente più elevato, misurato su una resistenza al treadmill test (50,0 secondi per gli uomini,  $P < 0,001$ , e 28,77 per le donne,  $P = 0,001$ ). L'indice di massa corporea è risultato significativamente più basso per gli uomini (BMI ratio 0,95,  $p < 0,001$ ), ma non per le donne e l'obesità era del 50% in meno di probabilità nei maschi rispetto ai controlli ( $P = 0,001$ ). Per

le donne, invece, il risultato non è stato significativo (OR 0,91, P = 0,59). Negli uomini, ancora, il pendolarismo attivo ha permesso di segnare miglioramento di:

- livelli medi di trigliceridi (rapporto di 0,88, P = 0,02),
- media d'insulina a digiuno (rapporto di 0,86, p <0,001),
- media della PAD (differenza -1,67 mm Hg, P = 0,03),
- colesterolo HDL più alto, (rapporto di 1,05, P = 0,04).

Per le donne, invece, i risultati non sono stati chiaramente significativi, forse anche in relazione al fatto che le distanze da percorrere e, quindi, gli sforzi del pendolarismo attivo erano relativamente più bassi rispetto agli uomini.

## FITNESS CARDIORESPIRATORIO E RISCHIO DI MORTE E MALATTIA CV

**Kodama S.** e coll. dello Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Ibaraki, Giappone, hanno svolto un sistematico esame degli studi di coorte osservazionale, utilizzando MEDLINE dal 1966 a fine 2008 ed EMBASE dal 1980 a fine 2008, selezionando gli studi con segnalazione delle associazioni tra cardio fitness ed eventi coronarici, cardiovascolari o tutte le cause di morte negli uomini e nelle donne (JAMA 2009; 301:2024-2035). Il fitness Cardiorespiratorio è stato stimato come MAC (massima capacità aerobica), espressa in unità MET (equivalenti metabolici), essendo un MET corrispondente a 3,5 ml/min/kg di consumo di ossigeno. I partecipanti sono stati classificati a fitness cardiorespiratorio basso (<7,9 MET), intermedio (7.9-10.8 MET), alto (> 10,9 MET).

### I RAPPORTI DI RISCHIO PER IL BASSO FITNESS CARDIORESPIRATORIO RISPETTO ALL'ALTO ED ALL'INTERMEDIO FITNESS

meta-analisi di 33 studi clinici che in più di 187. 000 uomini e donne sani il più alto livello fitness cardiorespiratoria si è associato al 70% di rischio meno elevato per tutte le cause di mortalità e al 56% per CAD/MCV vs il più basso e rispettivamente al 40% ed al 47% vs il livello intermedio.

	RR	IC 95%	p
<b>Confronto con l'alto fitness cardiorespiratorio</b>			
Tutte le cause di mortalità	1.70	1.51–1.92	<0.001
Eventi Coronarici/Cardiovascolari	1.56	1.39–1.75	<0.001
<b>Confronto con il fitness cardiorespiratorio Intermedio</b>			
Tutte le cause di mortalità	1.40	1.32–1.48	<0.001
Eventi Coronarici/Cardiovascolari	1.47	1.35–1.61	<0.001

un minimo fitness cardiorespiratorio di 7,9 MET può essere importante per la prevenzione di tutte le cause di mortalità e CAD/MCV. Il suo minimo livello associato ai tassi inferiori è di 9 MET per uomini a 40 anni, 8 a 50, 7 a 60 e per le donne 7, 6, 5 rispettivamente.

Fonte: Satoru Kodama JAMA 2009; 301:2024-2035

Gli AA hanno trovato che i soggetti con il più basso livello di fitness cardiorespiratorio hanno presentato un rischio più elevato del 70% per tutte le cause di mortalità e del 56% per eventi coronarici e cardiovascolari, rispetto a quelli con il livello più alto. I partecipanti con livelli intermedi di cardiofitness hanno dimostrato un rischio più elevato del 40% per tutte le cause di mortalità e del 47% per eventi coronarici e cardiovascolari, rispetto a quelli con il massimo fitness cardiorespiratorio. Lo studio ha fornito prova, quindi, che l'idoneità cardiorespiratoria costituisce un forte predittore di mortalità e rischio di malattia coronarica e cardiovascolare tanto da indurre i ricercatori a stimolare l'inclusione del fitness tra i fattori di rischio cardiovascolare.

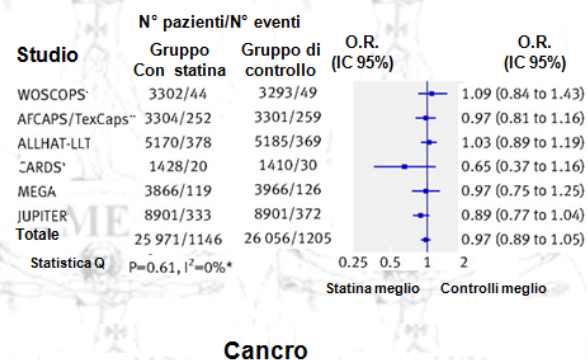
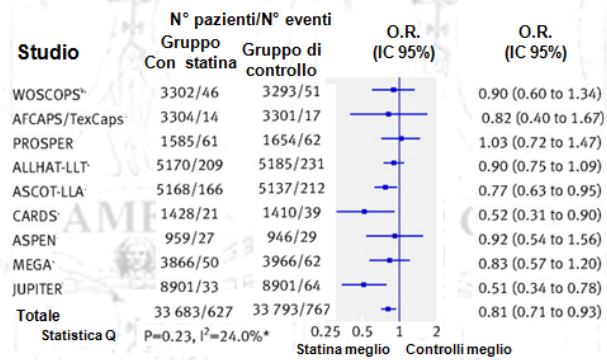
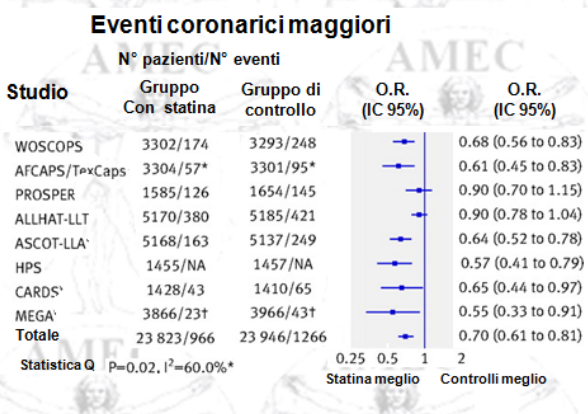
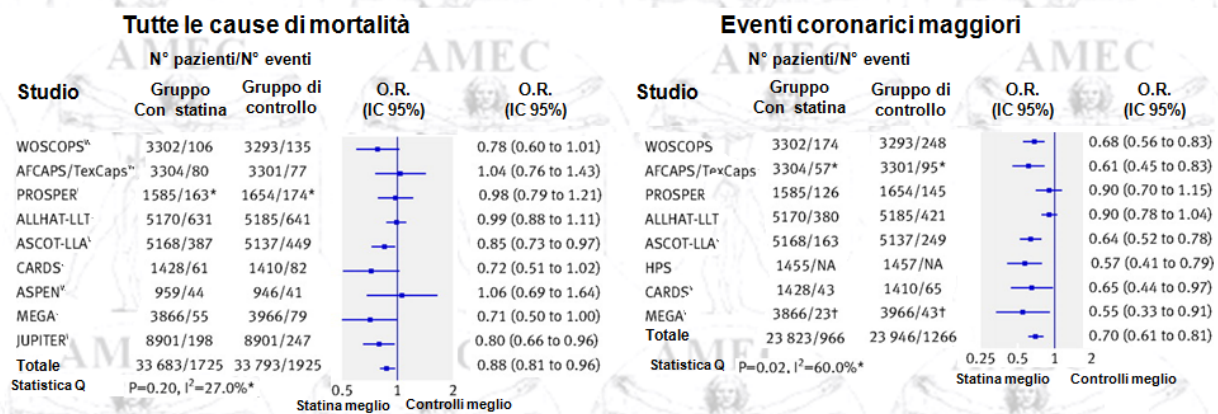
## LE STATINE EFFICACI IN PREVENZIONE PRIMARIA

Jasper J Brugts e coll. del Thoraxcenter, Rotterdam, the Netherlands, considerando che è ben noto che le statine sono efficaci nella prevenzione secondaria, ma non in prevenzione primaria relativamente alle persone a basso rischio e che è vivo il dibattito circa la loro efficacia



in età superiore ai 65 anni, nelle donne e nel diabete mellito, hanno svolto una metanalisi di studi controllati sugli effetti clinici di tali farmaci, rispetto al placebo o con un gruppo di controllo in un follow-up di almeno un anno e con almeno l'80% di partecipanti senza stabilita malattia cardiovascolare, valutando i risultati di mortalità e di eventi cardiovascolari maggiori (BMJ 2009; 338:b2376).

### METANALISI SULL'EFFICACIA DELLE STATINE IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE



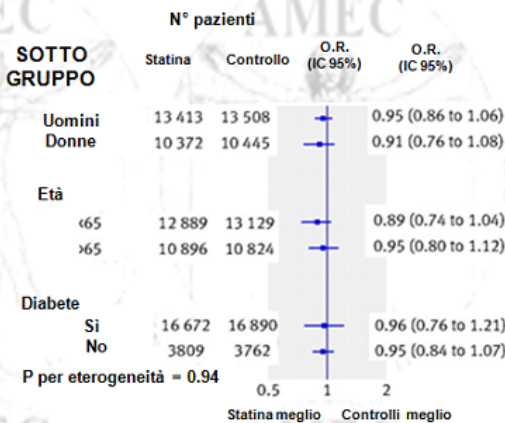
**Eventi cerebrovascolari maggiori**

Fonte: Brugts, J J et al. BMJ 2009;338:b2376

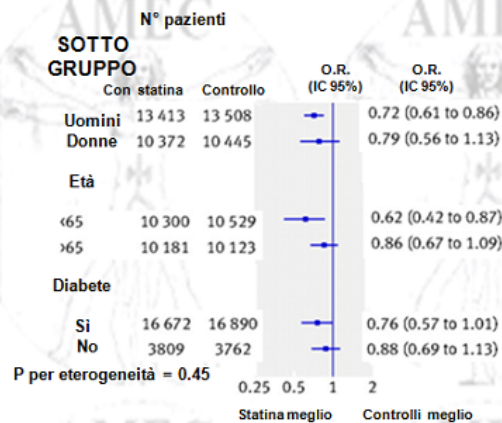
Gli studiosi hanno, così, identificato dieci studi clinici per un totale di 70.388 soggetti, nel 34% donne e nel 23% con diabete mellito, con un follow-up medio di 4,1 anni.

## METANALISI SULL'EFFICACIA DELLE STATINE IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE IN PARTICOLARI SOTTOGRUPPI

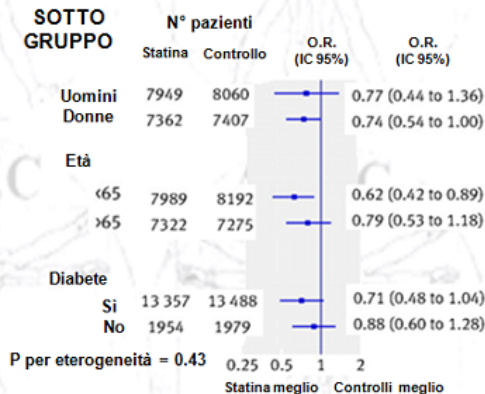
### Tutte le cause di mortalità



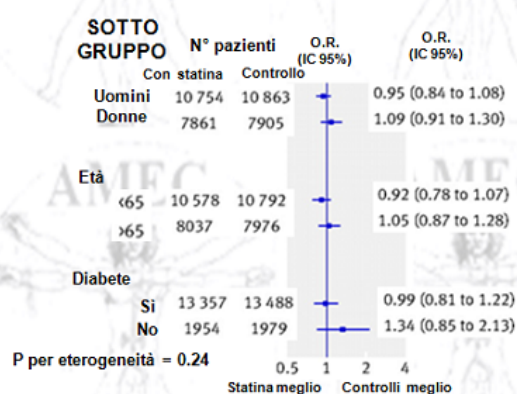
### Eventi coronarici maggiori



### Eventi cerebrovascolari maggiori



### Cancro



Fonte: Brugts, J J et al. BMJ 2009;338:b2376

Sono stati, in particolare, inseriti gli studi: WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS, CARDS, ASPEN, MEGA, and JUPITER. I risultati ottenuti sono stati in linea con quelli precedenti sugli effetti delle statine in prevenzione secondaria, ma con estensione alle donne, ai diabetici e alla prevenzione primaria, condizioni incluse in diversi studi pubblicati di recente. Nel complesso, in 70.388 soggetti, senza stabilite malattie cardiovascolari, ma con fattori di rischio, il trattamento con statine ha ridotto significativamente il rischio di mortalità (O.R. 0,88), d'eventi coronarici maggiori (OR 0,70) e dei grandi eventi cerebrovascolari (OR 0,81), indipendentemente dall'età, dal sesso, dallo stato di essere diabetici. Altrettanto importante, è stato il rilievo di nessun aumento del rischio di

cancro, condizione osservata in precedenza, in anziani di età superiore ai 70 nello studio PROSPER. Nel WOSCOPS, peraltro con dieci anni di follow-up, non si è registrato un tasso più alto di neoplasie con l'uso delle statine. La soglia per l'esatta analisi costo-efficacia di questo trattamento dovrà essere ulteriormente esaminata e, probabilmente, deve dipendere dal livello di rischio per malattie cardiovascolari dei singoli individui a causa di specifiche combinazioni dei fattori di rischio stessi.

## STATINE ANCHE EFFICACI NEL PREVENIRE IL RISCHIO D'ICTUS

**Pierre Amarencu** e **Julien Labreuche** del Paris-Diderot University, France, già autori del trial SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) hanno pubblicato una recente metanalisi, comprendente più di 165.792 pazienti, dimostrando che per ogni 39 mg/dL (1 mmol/L) di calo dei livelli di LDL-colesterolo con statine corrisponde una riduzione del 21,1 % (IC 95% 3-33 • 6 • 5,  $p = 0 \cdot 009$ ) nel rischio relativo d'ictus (Lancet Neurol 2009; 8:453-463).

EFFETTI DELLE STATINE SU TUTTI GLI STROKE	
STUDI	RIDUZIONE dello R.R.
Tutti gli stroke (totali)	0.82 (0.77–0.87)
Tutti gli stroke (studi di prevenzione primaria)	0.81 (0.75–0.87)
Tutti gli stroke (prevenzione secondaria: SPARCL, HPS, LIPID, CARE)	0.88 (0.78-0.99)
stroke Fatali (totali)	0.87 (0.73–1.03)
stroke Fatali (studi di prevenzione primaria)	0.90 (0.76–1.05)
stroke Fatali (prevenzione secondaria: SPARCL)	0.59 (0.36–0.97)
stroke emorragico (totali)	1.03 (0.75–1.41)
stroke emorragico (studi di prevenzione primaria)	0.81 (0.60–1.08)
stroke emorragico (prevenzione secondaria: SPARCL and HPS)	1.73 (1.19–2.50)

Fonte: Amarencu P Lancet Neurol 2009; 8:453-463

Nella prevenzione secondaria d'ictus non cardioembolico, si è ottenuta un'intensa riduzione del C-LDL da statine con abbassamento significativo del rischio d'ictus ricorrente (RR 0.84, 0.71-0.99,  $p = 0.03$ ) e dei grandi eventi cardiovascolari (0.80, 0.69-0.92,  $p = 0.002$ ). Infine, è stato valutato

l'effetto cumulativo del raggiungimento dei target (<70 mg/dL C-LDL,  $\geq$ 50 mg/dL C-HDL, <150 mg/dL trigliceridi e <120/80 mm Hg pressione arteriosa). È stata osservata una relazione dose risposta con un'ulteriore riduzione del rischio d'ictus per ogni fattore di rischio controllato. Il controllo ottimale di tutti e quattro i fattori ha comportato una riduzione del rischio d'ictus pari al 65%.

**RISCHIO D'ICTUS PER NUMERO DI FATTORI DI RISCHIO CONTROLLATI VS NESSUNO**

Numero di F.R. controllati	H R	IC al 95%
1	0,98	0,76-1,27
2	0,78	0,61-0,99
3	0,62	0,46-0,84
4	0,35	0,13-0,96

**Fonte: Amarenco P Lancet Neurol 2009; 8:453-463**

Direzioni future comprendono, pertanto, la valutazione di una concentrazione di target di colesterolo LDL inferiore a 1.8 mmol/L (70 mg/dl), gli effetti di riduzione dei trigliceridi con terapia da sola o in combinazione con le statine e gli effetti dei trattamenti per aumentare le concentrazioni di colesterolo HDL. Gli AA, prendendo atto che solo il 35% dei pazienti in una recente indagine europea è stato trattato a target dopo un evento vascolare, nella loro metanalisi hanno incluso 24 studi, tra i quali il SEARCH e lo JUPITER ed anche SPARCL, TNT, IDEAL, PROVARE-IT, HPS, per la maggior parte relativi alla prevenzione primaria d'ictus, mentre lo SPARCL per la secondaria e l'HPS, LIPID, CARE per pazienti con precedenti di malattie cardiovascolari. Nel complesso, l'incidenza di tutti gli ictus si è ridotta del 18% con un non statisticamente significativo 13% di riduzione del rischio d'ictus fatale. In prevenzione secondaria la riduzione dei livelli di LDL-colesterolo con statine ha ridotto significativamente il rischio d'ictus ricorrente e i grandi

eventi cardiovascolari e nel complesso non si è riscontrato un aumento nell'incidenza dell'ictus emorragico in contrasto con lo SPARCL e lo HPS che ne hanno suggerito l'aumento in prevenzione secondaria. Comunque, è consigliabile cautela nella terapia delle statine nei pazienti con emorragia cerebrale in attesa di ulteriori dati, a meno che presentino alto rischio di grave coronaropatia o di altri eventi aterotrombotici poiché, altrimenti, non vi sarebbe lo scopo di ridurre aggressivamente le concentrazioni di colesterolo.