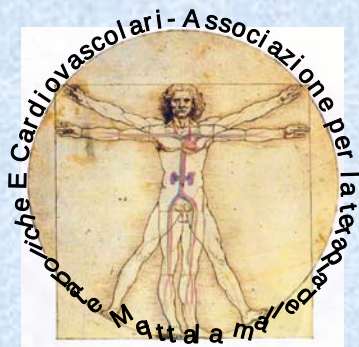




AMEC

Associazione per la Terapia delle Malattie Metaboliche e Cardiovascolari

Presidente

Enrico Bologna
e.bologna@divinf.it

Vice Presidenti

Giacinto Baciarello
giacinto.baciarello@uniroma1.it

Giuseppe Di Lascio
giuseppe.dilascio@fastwebnet.it

Segretario -Tesoriere

Michele Paradiso
michele.paradiso@uniroma1.it
n° fax: 06-65596281

Coordinatori Regionali

Giancarlo Gambelli (Lazio)
gambelli.giancarlo@virgilio.it

Giampiero Giordano (Umbria)
giordanogiampiero@virgilio.it

Filippo Salvati (Abruzzo)
filippo.salvati@infinito.it

Nicola Milano (Molise)
nicola.milano@hotmail.it

Giovanni C. Pompa (Puglia)
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 miostutturali delle statine	22

LO STUDIO MEGA

Ramcharan AS e coll. del Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Centre, sulle premesse dei noti effetti pleiotropici delle statine, considerando la possibilità che esse possano ridurre il rischio di trombosi venosa attraverso l'inattivazione del fattore V, FXIII e protrombina, vista l'esiguità di studi precedenti, limitati, peraltro, alla breve durata della terapia, hanno condotto lo studio MEGA (The Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis) su di una popolazione studio caso-controllo, con oltre 4000 casi di trombosi venosa, analizzando gli effetti di diversi tipi di statine, d'altri ipolipemizzanti, d'antiplatestrinici e degli antagonisti della vitamina K, valutando le combinazioni di queste terapie e la loro durata, definendo analisi di vari sottogruppi e di sensibilità (J Thromb Haemost 2009 Apr; 7:514).

CORRELAZIONE TRA STATINA, ALTRO AGENTE IPOLIPEMIZZANTE OD ANTIAGGREGANTE OD ANTAGONISTA DELLA VITAMINA "K" E RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA

Ipolipemizzanti	Pazienti (n = 4538)	Controlli (n = 5914)	OR (IC95%)	OR* (IC 95%)	OR § (IC 95%)	OR ^ (IC 95%)
Statina no	4384	5560	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)
Statina si	154	354	0.55 (0.46–0.67)	0.50 (0.42–0.62)	0.41 (0.33–0.51)	0.45 (0.36–0.56)
Altri						
Non uso	4523	5892	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)
Uso	15	22	0.88 (0.46–1.71)	0.90 (0.46–1.74)	0.84 (0.43–1.64)	1.22 (0.62–2.43)
Antiaggreganti						
Non uso	4419	5711	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)
Uso	119	203	0.76 (0.60–0.95)	0.70 (0.56–0.89)	0.49 (0.37–0.65)	0.56 (0.42–0.74)
Antagonisti della Vitamin K						
Non uso	4527	5880	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)	1 (riferimento)
Uso	11	34	0.42 (0.21–0.83)	0.41 (0.21–0.81)	0.37 (0.19–0.74)	0.46 (0.23–0.92)

IC= intervallo di confidenza; OR= Odds Ratio; *OR= aggiustato per età, sesso e body mass index (BMI) (kg m²). OR§ aggiustato per età, sesso, BMI (kg m²) e malattia aterosclerotica. OR^= aggiustato per età, sesso, BMI (kg m²), malattia aterosclerotica ed altri farmaci.

Fonte: Ramcharan AS, J Thromb Haemost 2009 Apr; 7:514.

Sono stati reclutati, in particolare, in sei cliniche dei Paesi Bassi 4.538 pazienti tra i 18 e i 70 anni con un primo episodio di trombosi venosa profonda o embolia polmonare tra il marzo 1999 e il settembre 2004, confrontati con 5.914 controlli.

CORRELAZIONE TRA I DIFFERENTI TIPI DI STATINA E RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA

	Pazienti	Controlli	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)
Non uso	4384	5560	1 (riferimento)	
Tipo di statina				
Simvastatina	69	144	0.51 (0.38–0.69)	1 (riferimento)
Atorvastatina	61	136	0.48 (0.35–0.65)	0.88 (0.57–1.35)
Pravastatina	18	53	0.34 (0.20–0.65)	0.59 (0.31–1.11)
Rosuvastatina	3	11	0.33 (0.09–1.21)	0.45 (0.12–1.77)
Fluvastatina	7	10	0.81 (0.31–2.14)	1.51 (0.54–4.27)

IC= intervallo di confidenza; OR = Odds Ratio; *OR = Odds Ratio aggiustato per età, Sesso body mass index (kg m²) e malattia aterosclerotica. 4 pazienti usavano più di un tipo di statina.

Fonte: Ramcharan AS, J Thromb Haemost 2009 Apr; 7:514.

L'uso di statine di tipo diverso e di diversa durata ha dimostrato ridotta associazione a un rischio di trombosi venosa, come pure la terapia di combinazione di più farmaci.

COMBINAZIONE DI STATINA, ANTAGONISTI PIASTRINICI E DELLA VITAMINA K CON IL RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA

Farmaci	Pazienti	Controlli	OR* (IC 95%)	OR [§] (95% CI)
Non uso	4281	5434	1 (riferimento)	1 (riferimento)
Solo un farmaco				
Statina	115	226	0.58 (0.46–0.73)	0.49 (0.39–0.62)
Altri ipolipemizzanti	8	7	1.41 (0.51–3.90)	1.44 (0.52–4.00)
Antiaggreganti	85	101	0.96 (0.71–1.29)	0.62 (0.45–0.87)
Anti vitamina K	8	18	0.56 (0.24–1.30)	0.49 (0.21–1.15)
Uso combinato				
Statina + altro ipolipemizzante	4	10	0.52 (0.16–1.17)	0.46 (0.14–1.53)
Statina + antiaggregante	31	96	0.38 (0.25–0.57)	0.21 (0.13–0.32)
Statina + anti vitamina K	3	16	0.21 (0.06–0.74)	0.14 (0.04–0.47)
Altro ipolipemizzante + antiaggregante	2	0	Stima non possibile	
Statina + altro ipolipemizzante + antiaggregante	1	5	0.23 (0.03–1.96)	0.12 (0.01–1.08)
IC= intervallo di confidenza; OR= Odds Ratio. *OR aggiustato per età, sesso e body mass index (BMI) (kg m ²). OR [§] aggiustato per età, sesso, BMI (kg m ²) e malattia aterosclerotica.				

Fonte: Ramcharan AS, J Thromb Haemost 2009 Apr; 7:514.

IL PLTP PUÒ SMORZARE L'AZIONE DELLE STATINE?

L'aterogenesi è avviata dall'interazione di lipoproteine ricche di colesterolo con la parete arteriosa secondo processi molteplici che comprendono l'ossidazione delle lipoproteine, il loro mantenimento e aggregazione, l'alterazione endoteliale, la chemiotassi dei macrofagi e la formazione di cellule schiumose e la migrazione e iperplasia delle cellule muscolari lisce.

CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE DELLE PRINCIPALI LIPOPROTEINE

CARATTERISTICHE	Chilomicroni	VLDL	LDL	HDL
Mobilità elettroforetica	Origine	Pre- β	β	α
Densità (g/ml)	< 0,95	0,95-1,006	1,020-1,063	1,063-1,210
Diametro (nm)	120-1100	30-70	20-22	7,5-10
Peso molecolare (Da)	10^9 - 10^{10}	$1-80 \times 10^6$	$2,3-3,9 \times 10^6$	$1,7-3,6 \times 10^5$
Colesterolo (%)	2	7	8	5
Colesterolo esterificato (%)	3	12	42	15
Trigliceridi (%)	86	55	6	4
Fosfolipidi (%)	7	18	22	50
Proteine (%)	2	8	22	50

Tuttavia, il mantenimento e l'aggregazione subendoteliale delle lipoproteine a bassa densità (LDL) sono emersi come i principali processi di patogenicità.

CARATTERISTICHE DELLE APOPROTEINE

APOPROTEINE	PESO MOLECOLARE (Dalton)	LIOPROTEINE PRINCIPALI	CONCENTRAZIONE PLASMATICA (mg/dl)
Apo A-I	28000	Chilomicroni, HDL	100-150
Apo A-II	17000	HDL	30-50
Apo A-IV	46000	Chilomicroni, VLDL, HDL	15
Apo B100	549000	VLDL, LDL	80-100
Apo B48	265000	Chilomicroni	5
Apo C-I	6500	Chilomicroni, VLDL, HDL	4-7
Apo C-II	8500	Chilomicroni, VLDL, HDL	3-8
Apo C-III	8750	Chilomicroni, VLDL, HDL	8-15
Apo D	22000	HDL	10
Apo E	35-39000	VLDL, HDL	3-6

Trial d'intervento primario e secondario in pazienti con aterosclerosi coronarica hanno dimostrato che il trattamento con statine, inibitrici del coenzima 3-idrossi-3-metilglutaril A reduttasi, riduce il rischio relativo di eventi coronarici maggiori di circa il 30%, dimostrando un maggiore beneficio per i pazienti con un rischio più elevato di base.

RUOLI METABOLICI SVOLTI DALLE APOPROTEINE PLASMATICHE

Apo A-I	Attivazione della LCAT (lecitina colesterolo aciltransferasi) e della CEPT (proteina che trasferisce il colesterolo esterificato)
Apo A-II	Attivazione della HL (lipasi epatica)
Apo A-IV	Attivazione della LPL (lipoprotein lipasi), della LCAT e della CETP
Apo B ¹⁰⁰	Trasporto dei lipidi dall'intestino sottoforma di chilomicroni
Apo B ⁴⁸	Trasporto dei lipidi dal fegato sottoforma di VLDL e LDL, interazione con i recettori cellulari delle LDL, possiede attività fosfolipasica
Apo C-I	Attivazione della LCAT
Apo C-II	Attivazione della LPL
Apo C-III	Inibizione dell'attivazione della LPL
Apo D	Trasferimento dei lipidi tra le diverse classi lipoproteiche
Apo E	Interazione con i recettori per le Apo E e per le LDL
Apo J (clusterin)	Assemblaggio e riparazione delle membrane biologiche
Apo K (paraoxonasi)	Inibizione della perossidazione lipidica

Se il beneficio della terapia con statine può essere completamente spiegato dalla riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) o se altri effetti associati, lipidici o non, possono influenzare la formazione del trombo, della risposta infiammatoria, della funzione endoteliale, della stabilità, è stato l'oggetto di varie pubblicazioni. Recenti studi clinici hanno dimostrato che la terapia cardiovascolare con alte dosi di statine fornisce risultati al di là di quelle della terapia convenzionale nei pazienti con coronaropatia instabile e stabile.

ENZIMI E PROTEINE DI TRASFERIMENTO IMPLICATI NEL METABOLISMO LIPOPROTEICO

LECITINA COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI (LCAT)	Catalizza il trasferimento di un acido grasso dalla fosfatidilcolina al colesterolo generando lisolecitina e colesterolo esterificato. La reazione ha luogo alla superficie delle HDL ed è responsabile della formazione della maggior parte degli esteri del colesterolo nel plasma.
LIPOPROTEIN LIPASI (LPL)	L'enzima localizzato alla superficie degli endoteli, è responsabile della idrolisi dei trigliceridi contenuti nelle VLDL e chilomicroni. Dal metabolismo delle VLDL ad opera della LPL si formano le LDL.
PROTEINA CHE TRASFERISCE COLESTEROLO ESTERIFICATO (CETP)	La CETP è una glicoproteina che trasferisce colesterolo esterificato e trigliceridi tra diverse classi lipoproteiche, la maggior parte della CETP è legata alla superficie delle HDL. Ad opera della CETP, gli esteri del colesterolo sintetizzati nelle HDL vengono trasferiti alle VLDL e LDL e i trigliceridi vengono trasferiti in direzione opposta.
PROTEINA CHE TRASFERISCE FOSFOLIPIDI (PLTP)	La PLTP è una glicoproteina che trasferisce fosfolipidi tra le HDL e altre classi lipoproteiche. E' responsabile anche del trasferimento di colesterolo non esterificato.
LIPASI EPATICA (HL)	La HL è un enzima lipolitico presente alla superficie delle cellule endoteliali a livello dei sinusoidi epatici e nei tessuti steroidogenici. L'enzima idrolizza fosfolipidi e trigliceridi in tutte le classi di lipoproteine.
FOSFOLIPASI A2	Enzima presente alla superficie degli endoteli, la sua attività aumenta in risposta a mediatori infiammatori.

Pertanto, le attuali linee guida raccomandano l'uso di alte dosi di statine nell'aumentato rischio di eventi cardiovascolari con un obiettivo opzionale terapeutico di LDL-C inferiore a 70 mg/dl. Il PLTP (plasma phospholipid transfer protein) è principalmente coinvolto nel metabolismo delle HDL, mediando sia il netto trasferimento sia lo scambio di fosfolipidi tra lipoproteine, potendo, anche, causare la conversione delle HDL₃ sia in più grandi sia in più piccole particelle in una modalità dipendente dal tempo e dalla concentrazione. Poiché ci sono due forme di PLTP nel plasma umano, una delle quali è cataliticamente attiva e l'altra no, la misura dell'attività del PLTP è più importante della misura della sua massa. Gli studi di genetica su modelli murini hanno svolto un ruolo cruciale nel chiarimento della funzione del PLTP, difatti, in topi PLTP transgenici, l'iperespressione dell'enzima aumenta l'afflusso di fosfolipidi e secondariamente di colesterolo HDL, che comporta un aumento delle particelle pre-β-HDL. Il knockout gene murino del PLTP ha fornito la prima prova in vivo del ruolo cruciale dell'enzima nel trasferimento dei lipidi per il mantenimento dei livelli di lipoproteine con dimostrazione, anche, della sua potenza pro aterogena, corrispondendo il suo deficit a una netta riduzione dell'arteriosclerosi, dovuta in parte alla diminuzione

della produzione e dei più bassi livelli di lipoproteine contenenti apoB (BLP) e all'aumento della biodisponibilità di vitamina E nelle lipoproteine aterogeniche. L'iperespressione di PLTP, d'altra parte, comporta un'arteriosclerosi nettamente aumentata, a causa in parte della diminuzione dei livelli di HDL e dell'aumento di secrezione delle VLDL. Il ruolo del PLTP nell'aterosclerosi umana rimane, peraltro, ancora controverso. Si è da una parte dimostrato che la sua alta attività plasmatica rappresenta un marker di rischio per la malattia coronarica, mentre, al contrario, la bassa costituisce un fattore di rischio per l'aterosclerosi periferica. Inoltre, si è riscontrata una più alta attività nei pazienti in emodialisi, rispetto ai controlli, come ulteriore aspetto della dislipidemia uremica dello stadio terminale. **Axel Schlitt** e coll. del Martin Luther-University Halle-Wittenberg, Germania, sulle premesse che il PLTP (Phospholipid Transfer Protein) è coinvolto nel trasporto del colesterolo, dimostrando di avere proprietà pro aterogeniche nei modelli murini, non essendo chiaro il suo ruolo nell'aterosclerosi dell'uomo e il suo rapporto con le statine, hanno voluto misurare i suoi livelli plasmatici in 1085 pazienti con malattia coronarica, provata angiograficamente, analizzando la sua relazione al risultato clinico (J Lipid Res 2009;50:723-729). Nel corso di un follow-up medio di 5,1 anni dei 156 che sperimentava l'endpoint combinato d'infarto miocardico o di morte cardiovascolare, 47 appartenevano al gruppo dei 395 in cura con statine già all'inizio dello studio. Nella coorte totale non si è riscontrata alcuna associazione tra l'attività di base del PLTP e il risultato clinico, mentre, in coloro che stavano assumendo statine sin dall'inizio, l'alta attività PLTP si è significativamente associata con eventi cardiovascolari fatali e non ($p = 0,019$). I risultati sono stati ottenuti in analisi Cox di regressione multivariata ($p = 0,041$), tenendo conto dei potenziali confounders, compresi i classici fattori di rischio e di colesterolo HDL. Questi dati portano a considerare che l'attività del PLTP rappresenta un confounder particolare per i risultati della terapia con le statine.

STATINE FRENATE DAI BETABLOCCANTI NELL'INFARTO?

Quinaglia e Silva JC e coll. dell'University of Brasilia Medical School – Brazil, sulla base che i dati recenti hanno indicato che la terapia con statine può non riuscire a ridurre l'incidenza di eventi coronarici nei pazienti che utilizzano in concomitanza beta bloccanti, hanno voluto esaminare questa combinazione nel profilo dell'azione anti-infiammatoria delle statine (Am J Cardiol. 2009 Feb 15;103(4):461-3). I ricercatori hanno studiato i cambiamenti nella proteina C-reattiva (CRP) tra i giorni 1 e 5 di 189 pazienti dopo un infarto, trattati con sola simvastatina (S), con solo propranololo o metoprololo (B); con S + B o nessuno di questi 2 farmaci (N). Al basale, la concentrazione media di CRP è stata inferiore nel gruppo S (0,40 mg/dl, interquartile da 0,1 a 0,6) rispetto agli altri gruppi (B: 0,6 mg/dl, interquartile 0,4 a 1,6; S + B: 0,5 mg/dl, interquartile da 0,3 a 1,2; e N: 0,6 mg/dl, interquartile 0,2 a 1,5). Al 5° giorno, la concentrazione media di CRP è stata 1,3 mg/dl (interquartile 0,7 per 2,6), 4,3 (interquartile 1,6 a 8,8), 4,6 (interquartile 2,8 a 9,5) e 4,4 (interquartile 1,9 a 9,9) per i gruppi S, B, S + B, e N rispettivamente. Dopo aver regolato per il log (e) la CRP basale, la differenza di log (e) CRP tra i giorni 1 e 5 è stata significativamente inferiore nel gruppo S rispetto al B ($-0,74 + / - 0,23$ [SE], $p = 0,001$) o S + gruppo B ($-0,99 + / - 0,20$ [S], $p < 0,0001$). Il significato è rimasto dopo l'aggiustamento per età, sesso, e la CRP di base. Non c'è stata una differenza significativa nella variazione CRP tra i gruppi SB e B. In conclusione, il presente studio ha confermato l'azione anti-infiammatoria delle statine, ma anche che l'uso concomitante dei beta bloccanti attenua notevolmente questo effetto.

LO STUDIO AURORA

Bengt Fellström e coll. dell'Uppsala University Hospital – Sweden, hanno svolto lo studio **AURORA** (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) su 2.776 pazienti, da 50 a 80 anni,

di 284 centri di 25 paesi, senza uso di statina per un periodo di sei mesi prima della registrazione, in emodialisi per almeno tre mesi prima di ricevere rosuvastatin 10 mg il giorno (n = 1391) o placebo (n = 1385). Sono stati esclusi i pazienti prenotati per il trapianto di rene entro un anno, quelli con CPK più di tre volte il limite superiore del normale ($> 3 \times \text{ULN}$), $\text{ALT} > 3 \times \text{ULN}$ e di $\text{TSH} > 1.5 \times \text{ULN}$ (N Engl J Med 2009; 360:1395-1407). L'end point primario dello studio era un composito di morte cardiovascolare, IMA o ictus non fatali. End point secondari includevano tutte le cause di mortalità cardiovascolare, la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari, la morte cardiovascolare e non, le procedure per stenosi o trombosi di accesso vascolare per l'emodialisi, la rivascolarizzazione coronarica o periferica e gli eventi avversi. Lo studio ha anche valutato le variazioni dei lipidi e della PCR. I pazienti hanno tollerato molto bene la rosuvastatina ma non hanno dimostrato alcuna differenza di eventi avversi rispetto al placebo, nonostante una riduzione del 43% in LDL-colesterolo e di un 11% di riduzione in CRP per l'end point composito cardiovascolare e per qualsiasi end point secondario. Tali risultati potrebbero essere in relazione con il fatto che i pazienti, sottoposti a dialisi fino a quattro anni, potrebbero presentare, come noto effetto collaterale, una maggiore calcificazione delle arterie coronarie, ma anche per aver escluso pazienti sotto ai 50 anni. Peraltro, bisogna considerare che anche se i risultati di Aurora sono stati negativi, i pazienti, sottoposti a dialisi, dovrebbero usare sempre una statina se hanno altri fattori di rischio associati alle arterie coronariche o di altre parti del loro albero vascolare.

I DANNI MIOSTRUTTURALI DELLE STATINE

Richard Karas e coll. dell'ufts-New England Medical Center, Boston – MA, hanno svolto uno studio su 44 soggetti con diagnosi clinica di miopatia associata ad assunzione di statine, di cui 29 erano ancora sotto azione del farmaco e 15 lo avevano interrotto da almeno tre settimane, confrontandoli con 19 in cura con statina, ma senza miopatia e 20 sani (CMAJ 2009; 181:E11-E18). Il 57% delle 44 persone con miopatia

presentava lesioni muscolari definite da anomalie strutturali delle fibre e così pure un paziente senza diagnosi clinica di miopatia. Peraltro, solo un paziente con lesioni muscolari strutturali mostrava livelli circolanti di CPK superiori di dieci volte il limite superiore del normale o maggiori di 1950 U/L. Tale rilievo porrebbe perplessità nella valutazione de contesto diagnostico del dato stesso. I ricercatori hanno anche eseguito un'analisi di espressione genica in 57 pazienti per cercare l'associazione tra danno muscolare e geni che codificano le proteine situate nella membrana del tubulo-T o l'adiacente reticolo sarcoplasmatico e che sono coinvolti nel rilascio del calcio intracellulare. Una di queste proteine, la rianodina, è stata trovata significativamente in condizioni di upregulation tra i pazienti con danno muscolare strutturale, rispetto ai controlli senza conoscerne ancora bene i motivi.