

Le concentrazioni di PCR non sono correlate a fattori di rischio cardiovascolari convenzionali e al rischio di malattia coronarica

Queste sono le conclusioni a cui è giunto il CRP-CHD Genetics Collaboration writing committee guidato da Simon Thompson, della Unità di Biostatistica di Cambridge. Il team ha effettuato una analisi Mendeliana randomizzata per valutare se la PCR è un fattore causale per lo sviluppo di malattia coronarica (CHD). Per farlo, hanno reclutato 194.418 partecipanti (età media 59 anni, 89% europei), di cui 46.557 avevano CHD. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a tipizzazione genetica per quattro polimorfismi di singoli nucleotidi che rappresentano il 98% della variazione nel gene della PCR in soggetti europei; rs3093077, rs1205, rs1130864 e rs1800947. I ricercatori hanno osservato che la presenza di ogni variante della PCR era associata ad un aumento della concentrazione di PCR dal 14% al 30% rispetto alla sua assenza ($p < 0,001$). Thompson e i suoi collaboratori hanno segnalato che non vi è alcuna differenza significativa nel rischio di CHD per variante di PCR, con rapporti di rischio di CHD di 0,93, 1,00, 0,98, e 0,99 per rs3093077, rs1205, rs1130864 e rs1800947, rispettivamente. Inoltre, il rischio di CHD non si è modificato sensibilmente con l'aumento della concentrazione di PCR.

Fonte: BMJ 2011; 342:d548 doi: 10.1136/bmj.d548.

Un moderato uso di alcol ha un probabile effetto cardioprotettivo; ma possiamo raccomandarlo?

Secondo gli autori di due metanalisi pubblicate on line il 22 febbraio 2011 su BMJ e' tempo di riconoscere credito alla prove che il consumo moderato di alcol non solo possa essere un bene per la salute cardiovascolare, ma potrebbe addirittura essere raccomandato per la riduzione del rischio cardiovascolare. La meta-analisi ha incluso 84 studi prospettici di coorte di adulti senza preesistente malattia cardiovascolare, sia bevitori che astemi. Il follow-up era comprese tra 2,5 a 35 anni (media 11 anni); l'85% degli studi ha seguito i partecipanti per più di cinque anni.

Rischio relativo (RR) per i risultati di assunzione di alcol al giorno, bevitori vs non bevitori

End point	<2,5 g / d, RR (IC 95%)	2,5 - 14,9 g / d * RR (IC 95%)	15 - 29,9 g / d RR (IC 95%)
CV mortalità	0,71 (0.57-0.89)	0.77 (0.71-0.83)	0.75 (0.70-0.80)
Incidenza di CHD	0.96 (0.86-1.06)	0.75 (0.65-0.88)	0.66 (0.59-0.75)
CHD mortalità	0.92 (0.80-1.06)	0.79 (0.73-0.86)	0.79 (0.71-0.88)
Incidenza di ictus	0.81 (0.74-0.89)	0.80 (0.74-0.87)	0.92 (0.82-1.04)
Ictus mortalità	1.00 (0.75-1.34)	0.86 (0.75-0.99)	1.15 (0.86-1.54)

* un bicchiere al giorno

L'analisi degli studi prospettici di coorte ha suggerito che l'assunzione di alcol (uno o due bicchieri al giorno) è protettivo contro la mortalità CV, l'incidenza di CHD e la mortalità per malattie cardiovascolari, mentre l'assunzione di massimo un bicchiere al giorno riduce il rischio di incidenza di ictus e di mortalità per ictus. Una riduzione del rischio di ictus o di mortalità per ictus non e' stata osservata a più di un bicchiere al giorno; il rischio di ictus era notevolmente aumentato in un apporto giornaliero superiore a 60 g/die : RR 1,62 (95% CI 1,32-1,98). Sono inoltre stati valutati gli effetti dell'alcol sui biomarcatori associati alla malattia CV ed e' stato riscontrato che l'assunzione moderata di alcol aumenta i livelli di colesterolo HDL, di apolipoproteina A1 e di adiponectina e riduce i livelli di fibrinogeno. Gli effetti sono stati indipendenti dal fatto che l'alcol sia stato consumato in birra, vino o liquore. L'effetto sul colesterolo HDL è tale da indurre un aumento di 0,072 mmol/L per 1-2 drink al giorno e fino a 0,14 mmol/L per più di quattro bicchieri al giorno (p=0,013). Questo grado di aumento è maggiore rispetto a qualsiasi terapia farmacologica attualmente disponibile, fibrati compresi.

Ma cosa si fa con queste informazioni? Gli stessi autori suggeriscono che ci potrebbe essere una spinta a comunicare alla popolazione che l'alcool, assunto con moderazione, possa avere benefici che superano i rischi. D'altra parte, un messaggio di salute pubblica volto a sostenere "il consumo di alcol a fini terapeutici" probabilmente potrebbe essere offensivo per le persone che vedono l'alcol come una sostanza molto pericolosa. Nella pratica clinica si potrebbe

in pazienti selezionati incorporare moderate quantità di alcool nella loro dieta per migliorare il rischio di malattia coronarica; ma probabilmente tale strategia dovrebbe essere valutata in studi clinici che valutino rischi e benefici.

Fonte: **BMJ 2011; 342:d671 doi: 10.1136/bmj.d671**

Il blocco di branca destro incompleto: nuovo marker ECG di rischio di lone Fibrillazione Atriale

Il BBDxI (Blocco di Branca Destro incompleto) è fortemente ed indipendentemente associato con la precoce insorgenza di LFA (lone fibrillazione atriale). Queste sono le conclusioni a cui sono giunti il dott Jonas Bille Nielsen (Danish National Research Foundation Centre for Cardiac Arrhythmia (DARC), Copenhagen, Danimarca) ed i suoi colleghi che, confrontando gli elettrocardiogrammi di pazienti con precoce insorgenza di FA e di una popolazione di controllo, si sono proposti di valutare se il BBDxI fosse un marker per l'insorgenza precoce di LFA. In questo studio sono stati selezionati 187 pazienti con insorgenza precoce di LFA e 383 controlli sani: 62 pz sono stati esclusi dallo studio (per la presenza di FA al momento dell'arruolamento o per l'uso di farmaci antiaritmici) ed i 125 pazienti rimasti con Fa parossistica o persistente erano costituiti per l'84% da maschi di età media di 37 anni. I risultati dello studio hanno mostrato che una proporzione significativamente maggiore di soggetti con LAF aveva BBDxI rispetto ai controlli (33.6 vs. 10.4%; $P < 0.001$). Dopo analisi multivariata aggiustata per fattori di rischio convenzionali il BBDxI era fortemente associato con LFA ($P < 0.001$).

Fonte: **Europace (2011) 13 (2): 182-187.**

Effetti inattesi delle statine

Per quantificare gli effetti inattesi delle statine è stato effettuato uno studio prospettico aperto di coorte, usando database inglese di Medicina Generale (Qresearch database). Su un pool di 2.004.692 pazienti di età compresa tra 30 e 84 anni sono stati identificati 225.922 nuovi utilizzatori di statine (159.790 trattati con simvastatina, 50.328 con atorvastatina, 8.130 con pravastatina, 4.497 con rosuvastatina, 3.204 con fluvastatina). Sono stati registrati i casi di nuova insorgenza di malattia cardiovascolare, miopatia moderata o grave, disfunzione epatica moderata o grave, insufficienza renale acuta, tromboembolismo venoso, malattia di Parkinson, demenza, artrite reumatoide, cataratta, frattura osteoporotica, cancro a livello di stomaco, esofago, colon, polmone, rene, melanoma, mammella, prostata.

Risultati

Non sono stati rilevate associazioni significative con malattia di Parkinson, artrite reumatoide, tromboembolismo venoso, demenza, fratture osteoporotiche, cancro a livello di stomaco, colon, polmone, rene, mammella, prostata, melanoma.

Contestualmente le statine risultavano associate a diminuito rischio di cancro dell'esofago e ad aumento di disfunzione epatica, miopatia, insufficienza renale acuta e cataratta.

Gli eventi avversi erano distribuiti in maniera analoga fra le statine tranne che per la disfunzione epatica, più frequente con fluvastatina.

Una relazione dose-effetto è stata rilevata per disfunzione epatica e insufficienza renale acuta.

NNT (Number Needed to Treat)

NNT per evitare un evento cardiovascolare (CV) nella popolazione ad alto rischio di CV (> 20%) = 37 per le donne e 33 per gli uomini;

NNT per evitare un caso di cancro dell'esofago = 1266 nelle donne e 1082 negli uomini;

NNH per evitare un caso di insufficienza renale acuta = 434;

NNH per evitare un caso di miopatia = 259 nelle donne e 91 negli uomini;

NNH per evitare un caso di disfunzione epatica = 136;

NNH per evitare un caso di cataratta = 33.

Tutti i valori di NNT, non altrimenti indicati, erano simili tra uomini e donne.

Le conclusioni degli Autori indicano come non sia documentabile l'esistenza di effetti inattesi tranne che per il cancro esofageo e che sono necessari altri studi per individualizzare la gestione del rischio.

“Le statine fanno venire il cancro”, “No, anzi, lo riducono”.

“ Le statine fanno venire l'Alzheimer“, “Tutt'altro”....

Negli ultimi anni abbiamo letto tutto e il contrario di tutto a proposito di statine.

Farmaci di larga prescrizione, su un ampio intervallo di fasce di età, in pazienti che non assumono altri farmaci o, al contrario, che assumono 12 pillole al giorno dopo un infarto, rendono lo popolazione utilizzatrice di statine molto eterogenea.

In conseguenza di ciò è difficile rilevare dati in maniera attendibile, ricavandoli spesso da studi disegnati per altro che non sia la safety ma che rappresentano ghiotte tentazioni di analisi post hoc, che portino ad affermare una correlazione, vantaggiosa o sfavorevole che sia, tranne poi a concludere con la famigerata frase “... further studies are needed...”.

Allora il lavoro di Julia Hippisley-Cox e Carol Coupland arriva a proposito e tenta di fornire un contributo di chiarezza a proposito di effetti “ inattesi “ delle statine.

Elementi di forza

- Ampia popolazione osservata, oltre 2 milioni di pazienti e più di 200.000 utilizzatori di statine.
- Lunga durata dell'osservazione: 5 anni
- Valutazione di co-morbidità, terapie intercorrenti, parametri biologici (pressione arteriosa, BMI, fumo, parametri bio-umoral, quali enzimi epatici, CPK, etc)
- Esclusione di pazienti già in trattamento o già con eventi riportati in precedenza.
- Individuazione di una soglia di significatività: HR <0,80 o >1,20 con p< 0,01.

Elementi di debolezza

- Impossibilità di ottenere due gruppi (utilizzatori e non) omogenei: esistono marcate differenze al baseline per età media, annotazione dei valori di funzionalità epatica e CPK, presenza di co-morbidità (*come era ovvio*), assunzione di altra terapia farmacologia.
- Estrema disomogeneità nei numeri degli utilizzatori delle varie statine, dai 160.000 di simvastatina ai 3.000 di fluvastatina.
- Confusione tra esame dei risultati pooled tra le diverse statine e delle singole molecole. Ad esempio, l'Hazard Ratio (HR) per artrite reumatoide non è significativo per gli utilizzatori delle statine prese nell'insieme, ma lo è per gli utilizzatori di rosuvastatina di sesso maschile, così come in un quadro di simile HR per disfunzione epatica delle varie statine sembra emergere un aumento del rischio per fluvastatina. Questo elemento di debolezza è, molto probabilmente, figlio dei precedenti punti. Troppa variabilità al baseline, anche su fattori molto confondenti come co-patologia e terapie farmacologiche, e troppa variabilità tra i numeri degli utilizzatori delle diverse statine. Emblematica la lettura dei dati a proposito dell'insufficienza renale acuta: a fronte di un HR medio significativamente aumentato per le statine, si registra un valore record di 4,35 nelle donne per fluvastatina a 20

mg che precipita a 0,80 per i dosaggi più alti di 40 e 80 mg; negli uomini, invece si conferma un ruolo protettivo con HR di 0,48 per dosaggio da 20 mg che si innalza a 1,50 per dosaggio da 40 e 80 mg (*il tutto perché i casi in totale, tra donne e uomini, sono stati solo 16 fra tutti i dosaggi di fluvastatina!*).

- Anche negli eventi muscolari attesi si rilevano dati di non facile inquadramento: HR di 11,86 per fluvastatina a 20 mg e di 1,20 (*valore più basso della classe !!*) a 40-80 mg.
- Infine, i dati a proposito di riduzione del rischio di cancro dell'esofago: pravastatina fortemente protettiva con HR 0,48- 0,62 (per i diversi dosaggi) nell'uomo e con aumento del rischio (HR 1,37) nella donna.
- Intervallo temporale in esame: 5 anni vanno benissimo per osservare gli eventi CV in popolazioni a rischio o gli eventi avversi epatici, renali o muscolari. Sembrano forse inadeguati per lo sviluppo di cancro, demenza, Parkinson e fratture osteoporotiche.
- In conclusione: la variabilità al baseline e la diversa rappresentatività delle diverse molecole sembrano non aver perdonato.

A fronte di dati globali significativi per miopatia, disfunzione epatica e renale, cataratta e cancro dell'esofago (*ma su alcune di queste, comunque, non avevamo già prima alcun dubbio...*), la variabilità delle percentuali per le singole statine potrebbe avere un forte effetto confondente. Anche la non raggiunta significatività per gli altri outcome in esame potrebbe avere risentito dello stesso effetto. E quindi, inevitabilmente, anche per questo, per altro impegnativo, studio si annuncia la triste riprovevole conclusione: "*la necessità di altri studi etc etc...*". Peccato!

1. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.

Terapia con antiaggreganti e anticoagulanti in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguinamento

I pazienti con fibrillazione atriale spesso necessitano di una terapia a base di antiaggreganti piastrinici ed anticoagulanti, ma i dati relativi ai rischi di sanguinamento di una terapia combinata sono limitati. Uno studio di coorte ha utilizzato i registri nazionali per identificare tutti i pazienti danesi di età ≥ 30 anni, sopravvissuti alla prima ospedalizzazione per fibrillazione atriale, nel periodo tra gennaio 1997 e dicembre 2006 e con una prescrizione di warfarin, aspirina e clopidogrel.

L'end point primario era rappresentato dal rischio di sanguinamento, mentre l'end point secondario era lo stroke ischemico.

Su 118.606 pazienti sopravvissuti all'ospedalizzazione per fibrillazione atriale, 82.854 hanno ricevuto almeno una prescrizione di warfarin, aspirina o clopidogrel dopo le dimissioni.

Durante il periodo medio di follow-up di 3,3 anni, in 13.573 pazienti si è verificato almeno un episodio di sanguinamento. Il tasso d'incidenza per il sanguinamento è risultato maggiore per una duplice terapia con warfarin e clopidogrel e con terapia tripla.

Utilizzando il warfarin in monoterapia come riferimento, l'hazard ratio di sviluppare l'end point combinato (emorragie fatali e non) è risultato pari a:

- 0,93 (IC 95% 0,88-0,98) per l'aspirina
- 1,06 (0,87-1,29) per il clopidogrel
- 1,66 (1,34-2,04) per aspirina+clopidogrel
- 1,83 (1,72-1,96) per warfarin+aspirina
- 3,08 (2,32-3,91) per warfarin+clopidogrel
- 3,70 (2,89-4,76) per warfarin+aspirina+clopidogrel

L'evento emorragico più ricorrente era di tipo gastrointestinale. L'incidenza dell'end point combinato era massima nel periodo iniziale successivo alla dimissione e non era influenzato dalla precedente somministrazione di warfarin.

Ad eccezione che per il sanguinamento a livello gastrico, a seguito della monoterapia con aspirina è stato osservato un rischio inferiore di sanguinamento rispetto a quello associato alla monoterapia con warfarin, che invece risultava a quello associato alla monoterapia con clopidogrel.

Nel presente studio è stato osservato che in pazienti con fibrillazione atriale il rischio di sanguinamento risulta aumentato in proporzione al numero di agenti antitrombotici utilizzati.

In particolare, i pazienti trattati con duplice terapia (warfarin+clopidogrel) e quelli esposti a triplice terapia (warfarin+aspirina+clopidogrel) presentavano un rischio di sanguinamento >3 volte superiore rispetto ai pazienti trattati soltanto con warfarin.

L'importanza di questi risultati è stata evidenziata da un aumento statisticamente significativo della mortalità dopo un episodio di sanguinamento non fatale senza effetti benefici in termini di prevenzione dello stroke ischemico.

Pertanto, è opportuno selezionare i pazienti cui prescrivere queste terapie combinate, valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio da caso a caso.

1. Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010; 170: 1433-41.

Rischio di fibrillazione atriale in pazienti in trattamento prolungato con antinfiammatori

La fibrillazione atriale rappresenta una patologia comune con un trend di prevalenza in aumento.

Report precedenti hanno evidenziato un'associazione tra uso di corticosteroidi e rischio di fibrillazione atriale. Per valutare se esiste una possibile correlazione tra questa patologia ed uso di FANS, è stato condotto uno studio pubblicato su Archives of Internal Medicine .

Nello studio è stato utilizzato il GPRD (General Practice Research Database), il database inglese di medicina generale, per identificare i pazienti (età 40-89 anni) con una prima diagnosi di fibrillazione atriale, classificata come parossistica (N=525) e cronica (N=1035).

Due distinte analisi caso-controllo nested hanno valutato il rischio del primo episodio cronico e parossistico in utilizzatori di steroidi e antinfiammatori non steroidei (FANS).

- Lo studio ha confermato quanto precedentemente pubblicato riguardo l'utilizzo corrente di **steroidi** e fibrillazione atriale cronica (RR 2,49; IC 95% 1,56-3,97).
- Inoltre, è stato osservato che anche l'utilizzo corrente di **FANS** risultava associato ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale cronica (RR 1,44; IC 95% 1,08-1,91).
- Tale rischio era ulteriormente aumentato tra gli utilizzatori a lungo termine con una **durata del trattamento >1 anno** (RR 1,80; IC 95% 1,20-2,72).

- L'uso di FANS non è risultato associato a fibrillazione atriale parossistica, con la sola eccezione dei pazienti in trattamento con **FANS da >1 anno** (RR 1,74; 1,11-2,71).
- Non è stata evidenziata un'associazione tra uso di paracetamolo e rischio di fibrillazione atriale parossistica (RR 0,98; IC 95% 0,69-1,39) o cronica (RR 1; IC 95% 0,78-1,30).
- Negli utilizzatori correnti di FANS, tra i pazienti con insufficienza cardiaca, non è stato osservato un aumento del rischio di fibrillazione atriale cronica (RR 0,93; IC 95% 0,38-2,27), a differenza dei pazienti senza insufficienza cardiaca (RR 1,49; IC 95% 1,10-2,02).

Nello studio è stato osservato che l'utilizzo prolungato di FANS risultava associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di fibrillazione atriale, così come per gli steroidi.

De Caterina R et al. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010; 170: 1450-5

Prolungamento dell'intervallo QT indotto da farmaci

La sindrome del QT lungo (LQTS) può essere congenita o acquisita. La forma acquisita sembra essere principalmente correlata all'assunzione di farmaci. In un articolo pubblicato sulla rivista British Journal of Clinical Pharmacology è stato valutato il ruolo dei fattori di rischio associati a prolungamento dell'intervallo QT.

Numerosi fattori di rischio possono predisporre al prolungamento dell'intervallo QT, tra cui l'età, il sesso (le donne hanno una probabilità maggiore di sviluppare LQTS), l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'insufficienza cardiaca, l'ischemia del miocardio, l'ipertensione, il diabete mellito, l'aumento dei livelli di ormoni tiroidei, l'ipercolesterolemia, un elevato indice di massa corporea, una bassa frequenza cardiaca e le alterazioni elettrolitiche (es. ipokaliemia e ipomagnesia).

Tuttavia, una delle cause più comuni è rappresentata dall'uso di farmaci.

Sono stati ritirati dal commercio numerosi farmaci (es. tioridazina, astemizolo, cisapride e grepafloxacina), appartenenti a svariate classi terapeutiche (es. antipsicotici, antistaminici, composti attivi sul tratto gastrointestinale ed antinfettivi) in quanto associati a ritardo nella ripolarizzazione e torsioni di punta, mentre in altri casi (terfenadina, aloperidolo e sertindolo) si è resa necessaria l'introduzione di specifiche limitazioni d'uso.

Potenzialmente, tutti i farmaci che prolungano l'intervallo QTc agiscono a livello del canale del potassio, bloccando la componente rapida della corrente del potassio (IKr). Tuttavia, le implicazioni cliniche di tale effetto non sono state ancora del tutto chiarite. È noto infatti che alcuni farmaci associati a LQTS non sono associati a torsione di punta, mentre altri possono causare aritmie cardiache senza prolungare l'intervallo QTc.

Nel corso del 2003 è stato inoltre osservato che farmaci con margine ristretto, cioè capaci di bloccare i canali del potassio a concentrazioni vicine a quelle terapeutiche, sono correlati ad un rischio maggiore di sviluppare aritmie cardiache gravi. Ad esempio, il sertindolo e la tioridazina, con ad un margine ristretto, sono stati correlati ad un elevato rischio di aritmie cardiache, a differenza dell'amiodarone che causa torsioni di punta con una frequenza minore, avendo un margine più ampio.

Sebbene la maggior parte dei farmaci associati a prolungamento del QTc blocchino la IKr, un numero esiguo di composti agisce a livello della corrente del sodio (INa). Data la somiglianza strutturale tra i canali del Na⁺ e quelli del K⁺, è possibile che i farmaci attivi sui primi siano in grado di bloccare anche i secondi. Esempi di farmaci attivi sui canali del Na⁺ includono antistaminici, beta-bloccanti, antidepressivi triciclici e fenotiazine.

Interazioni farmaco-farmaco

Il prolungamento del QTc può essere indotto da interazioni sia farmacodinamiche che farmacocinetiche. L'interazione farmacodinamica può manifestarsi quando più farmaci in grado di prolungare l'intervallo QTc vengono somministrati contemporaneamente, generando effetti addittivi o sinergici.

Un'interazione farmacocinetica si manifesta quando la clearance di un farmaco in grado di prolungare l'intervallo QTc viene ridotta dalla contemporanea assunzione di un altro farmaco, con conseguente incremento nei livelli plasmatici e tissutali del primo.

Spesso, le interazioni farmacocinetiche coinvolgono farmaci metabolizzati dalle stesse isoforme enzimatiche del citocromo P450. Ad esempio, l'assunzione di farmaci metabolizzati dal CYP3A4 (es. cisapride e terfenadina) o dal CYP2D6 (es. aloperidolo e tioridazina) in concomitanza a composti capaci di inibire l'attività di tali isoenzimi, può determinare il prolungamento dell'intervallo QTc per effetto di un incremento nei livelli plasmatici del farmaco aritmogenico.

Farmaci associati a torsione di punta

Antiaritmici

- Amiodarone
- Chinidina
- Disopiramide
- Dofetilide
- Ibutilide
- Procainamide
- Sotalolo

Antistaminici

- Astemizolo
- Terfenadina

Antinfettivi

- Claritromicina
- Eritromicina
- Pentamidina
- Sparfloxacin

Antimalarici

- Alofantrina
- Cloroquina

Antipsicotici

- Aloperidolo
- Clorpromazina
- Mesoridazina
- Pimozide
- Tioridazone

Farmaci attivi sul tratto gastrointestinale

- Cisapride
- Domperidone

Agonisti oppioidi

- Levometadil
- Metadone

Altri

- Triossido di arsenico
- Bepridil
- Droperidolo
- Probucol

van Noord C, et al Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 16-23.

Aumentare l'assunzione di potassio riduce l'ictus del 20%

La più grande meta-analisi (tutta italiana) finora condotta riguardo l'impatto del consumo di potassio sugli eventi cardiovascolari ha dimostrato che un più elevato consumo dietetico di questo minerale è associato ad una minor incidenza di ictus e potrebbe anche ridurre il rischio di malattia coronarica (CHD) e totale CVD. I risultati dello studio saranno pubblicati su *Journal of American College of Cardiology*. I ricercatori hanno identificato 11 studi sull'associazione tra abituale assunzione di potassio nella dieta e l'incidenza di eventi vascolari nel corso degli ultimi 30 anni, con un totale di 247.510 partecipanti con follow-up da 5 a 19 anni. Ci sono stati 7.066 ictus, 3.058 eventi coronarici e 2.497 eventi cardiovascolari totali. In un'analisi combinata, un 1,64g (42 mmol)/giorno di potassio equivalente a circa tre pezzi di frutta ricchi di potassio, è stato associato con un rischio inferiore del 21% di ictus (risk ratio 0,79, p=0.0007), con un trend verso un minor rischio di CHD e CVD totale (RR 0,93, p=0,03 e RR 0,74, p=0,037). In tutte le popolazioni studiate nella presente meta-analisi, l'apporto di potassio era di gran lunga inferiore alla dose raccomandata di 100 mmol o più al giorno. I medici italiani dicono che l'effetto protettivo del potassio contro l'ictus è in parte dovuto ai suoi effetti di riduzione di pressione arteriosa, in particolare nei soggetti ipertesi ed in quelli con elevata assunzione di sodio, ma anche probabilmente a causa di altre proprietà del minerale, come ad esempio l'inibizione della formazione di radicali liberi, come dimostrato in studi sperimentali.

D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, et al. Potassium intake, stroke and cardiovascular disease. A meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1210-1219.

Volume piastrinico predittivo di ischemia del miocardio

I pazienti che presentano un aumento del volume piastrinico medio (Mpv), indicativo di aumentata reattività

delle piastrine, hanno un rischio maggiore di morte dovuta a ischemia del miocardio, con coefficienti di rischio paragonabili a quelli riportati per l'obesità o l'abitudine al fumo. È l'esito di uno studio condotto da **Georg Slavka** e colleghi dell'università medica di Vienna, su un totale di 206.554 invii di campioni ematici all'Allgemeines Krankenhaus per la determinazione del Mpv, effettuati nell'arco di 7 anni. Endpoint primari della ricerca sono stati la mortalità vascolare globale e la morte dovuta a ischemia del miocardio. Per l'analisi si è applicata una regressione multivariata di Cox aggiustata per sesso, età e conta piastrinica. I valori di Mpv sono stati suddivisi in quintili, utilizzando quello inferiore come categoria di riferimento. Rispetto agli individui con i valori più bassi di Mpv (<8,7 fL), i rapporti di rischio (Hr) per la mortalità vascolare globale sono gradualmente incrementati fino a un valore di 1,5 nella categoria più elevata (=>11,01 fL). La correlazione tra Mpv e cardiopatia ischemica è risultata perfino più forte, e aumentata da 1,2 (nella categoria da 8,71 a 9,60 fL) a 1,8 in quella più alta (=>11,01 fL). Secondo gli autori dello studio, quindi, un aumento di Mpv può rappresentare un parametro predittivo per identificare i pazienti ad alto rischio di morte per malattie cardiovascolari.

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011 Feb 17.

Malattia coronarica: Crp assoluta

La proteina C reattiva (Crp) non ha presumibilmente alcun ruolo causale nello sviluppo della cardiopatia coronarica. Alte concentrazioni di Crp su base genetica, infatti, non sono correlate ai fattori di rischio convenzionale e al rischio di malattia coronarica. È la conclusione di uno studio firmato dalla C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CcgC). I ricercatori, per verificare se la Crp fosse un fattore causale dello sviluppo della malattia coronarica, hanno effettuato una metanalisi randomizzata mendeliana su 47 studi epidemiologici svolti in 15 Paesi, per un totale di 194.418 soggetti (età media: 59 anni), dei quali 46.557 coronaropatici. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a genotipizzazione per quattro polimorfismi a singolo nucleotide che costituiscono il 98% delle varianti del gene della Crp negli europei, ossia rs3093077, rs1205, rs1130864 e rs1800947. Si è notato che la presenza di ognuna delle varianti della Crp era associata a un aumento della concentrazione della Crp compresa tra il 14% e il 30%, rispetto all'assenza di tali varianti, e non era correlata ad altri fattori di rischio. Non si sono rilevate peraltro differenze significative nel rischio di coronaropatia a seconda delle varianti, con rapporti di rischio per coronaropatia pari a 0,93, 1,00, 0,98 e 0,99 per rs3093077, rs1205, rs1130864 e rs 1800947, rispettivamente. Inoltre, il rischio di coronaropatia non è apparso alterato in modo rilevante con qualsiasi incremento di concentrazione di Crp determinato dalla presenza di una variante del gene.

BMJ, 2011; 342:d548

Inquinamento atmosferico trigger di infarto

Per entità del rischio e prevalenza nella popolazione, l'inquinamento atmosferico (il traffico, in particolare) si conferma un importante trigger dell'infarto acuto del miocardio, con un impatto negativo simile a quello di fattori scatenanti riconosciuti come l'esercizio fisico o il consumo di alcol o di caffè. E anche altri fattori di rischio minore, ma costantemente presenti, possono determinare considerevoli conseguenze in termini di salute pubblica. Sono le conclusioni di una valutazione comparativa di rischio fra trigger di infarto miocardico a livello individuale e di popolazione svolta da **Tim S. Nawrot**, del Centro di Scienze ambientali dell'università Hasselt di Diepenbeek (Belgio), e collaboratori. L'équipe ha analizzato 36 studi relativi a trigger non fatali di infarto, allo scopo di calcolare le frazioni di popolazione attribuibile (Paf), cioè la quota, sul totale degli infarti, attribuibile a una data causa. A livello individuale, la classifica decrescente dei trigger per capacità di provocare un infarto ha visto al primo posto l'uso di cocaina (aumento di rischio di 23 volte), seguito da pasti pesanti, uso di marijuana, emozioni negative, sforzi fisici, emozioni positive, rabbia, attività sessuale, esposizione al traffico, infezioni respiratorie, consumo di caffè e, in ultima posizione, inquinamento atmosferico (aumento di rischio del 5% circa). Ma a livello di popolazione i dati cambiano completamente, in quanto la prevalenza di esposizione per trigger è pari a 0,04% per l'uso di cocaina e a 100% per inquinamento atmosferico. Infatti il Paf più elevato è stato calcolato per l'esposizione al traffico (7,4%), seguito dallo sforzo fisico (6,2%), l'alcol (5,0%), il caffè (5,0%), l'inquinamento atmosferico (4,8%), le emozioni negative (3,9%), la rabbia (3,1%), i pasti pesanti (2,7%), le emozioni positive (2,4%), l'attività sessuale (2,2%), l'uso di cocaina (0,9%), l'uso di marijuana (0,8%) e le infezioni respiratorie (0,6%).

Lancet, 2011 Feb 24.

Sindrome coronarica acuta: prognosi e statine

L'inizio precoce di una terapia con statine entro 14 giorni dopo una sindrome coronarica acuta (Acs) produce effetti favorevoli ma non significativi sulla comparsa di eventi clinici avversi, in particolare a breve non riduce la mortalità e i tassi di infarto miocardico o ictus. È consigliabile però il loro uso a causa dei benefici che portano a lungo termine sulla malattia coronarica. Lo rivela una metanalisi di 18 trial randomizzati controllati (Rct), per un totale di 14.000 pazienti, effettuata da **Matthias Briel**, dell'Ospedale universitario di Basilea (Svizzera), e collaboratori. Per essere selezionati gli Rct dovevano prevedere l'inizio del trattamento con statine entro 14 giorni dall'inizio dell'Acs e un follow-up di almeno 30 giorni. L'analisi non ha rilevato significative diminuzioni negli endpoint compositi primari (morte, infarto miocardico, o ictus) o in quelli individuali secondari (morte per ogni causa, infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare, procedure di rivascolarizzazione, angina instabile, e scompenso cardiaco di nuova insorgenza o in peggioramento) nei soggetti trattati precocemente con statine rispetto a quelli che hanno ricevuto un placebo o le cure usuali, nel corso del follow-up. Si sono peraltro registrati trend favorevoli per ognuno degli endpoint secondari nel gruppo di pazienti trattati con statine, ma solo il rischio di angina instabile a 4 mesi è apparso significativamente ridotto del 24% rispetto ai controlli.

Int J Cardiol, 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]