

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI****ESC 2021****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

*Nei giorni dal 27 al 30 agosto 2021 si è tenuto il meeting annuale dell'European Society of Cardiology (ESC), in versione completamente digitale. Tra gli argomenti discussi durante il congresso, alcune recenti linee guida pubblicate dalla società, riguardanti la gestione dello scompenso cardiaco, la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CV), la terapia di resincronizzazione cardiaca, il trattamento delle malattie valvolari cardiache e gli ultimi risultati dai trial clinici.*

**Empagliflozin nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata: il trial EMPEROR**

I risultati principali dallo studio EMPEROR-Preserved su quasi 6000 pazienti costituiscono la prima dimostrazione inequivocabile che un farmaco, empagliflozin, può ridurre significativamente il tasso di morte cardiovascolare e il ricovero per scompenso cardiaco in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF, con una frazione di eiezione del ventricolo sinistro superiore

al 40%). Tuttavia, allo stesso tempo, altre analisi del trial meritano attenzione.

Forse l'evidenza più sorprendente e complessa da interpretare riguarda gli esiti renali. L'*outcome* primario dello studio era il tasso combinato di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF) e i risultati hanno mostrato che il trattamento con empagliflozin per 26 mesi (mediana), in aggiunta al trattamento standard, in pazienti con HFpEF ha portato a una significativa riduzione del rischio relativo del 21% rispetto ai pazienti trattati con placebo. Lo studio ha avuto due *outcome* secondari prespecificati: il numero totale di HHF, che è diminuito del 27% rispetto al placebo, e la variazione media della pendenza della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) su base annua, per cui il regime con empagliflozin ha ridotto il deficit annuale cumulativo, rispetto al placebo, in media di 1,36 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>.

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula  
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano  
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano  
E-mail: manuela.casula@unimi.it

Questa conservazione della funzione renale era coerente con i risultati di molti studi precedenti con empagliflozin e tutti gli altri agenti approvati dagli Stati Uniti nella classe degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). La conservazione della funzionalità renale e la riduzione degli eventi renali è diventata una proprietà caratteristica di tutti gli agenti della classe degli inibitori SGLT2, sia nei pazienti con diabete di tipo 2, sia in quelli senza diabete ma con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) o con malattia renale cronica. In EMPEROR-Preserved, un *outcome* predefinito dello studio - un esito renale composito definito come il tempo alla prima necessità di dialisi cronica, trapianto renale, riduzione sostenuta di almeno il 40% di eGFR o calo sostenuto di eGFR superiore a 10 o 15 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> dal basale - ha prodotto un risultato neutro inaspettato, differente da quello osservato in tutti gli altri studi sugli inibitori SGLT2, ma anche in contrasto con la significativa conservazione osservata della funzione renale, abbastanza sostanziale da produrre un beneficio clinicamente rilevante. In una lettera, i ricercatori del *trial* hanno segnalato che l'analisi della pendenza dell'eGFR ha dei limiti come surrogato per prevedere l'effetto dei farmaci sugli esiti renali nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Ciò ha portato i coordinatori dello studio a rianalizzare gli esiti renali utilizzando una definizione diversa. Il nuovo approccio ha ridotto quasi della metà il numero totale di eventi renali conteggiati nello studio e ha mostrato un calo più robusto degli eventi renali con il trattamento con empagliflozin rispetto all'analisi iniziale, sebbene il calo sia rimasto non significativo. L'analisi rivista ha anche mostrato che la riduzione relativa complessiva e non significativa del 22% degli eventi renali nei pazienti trattati con empagliflozin, rispet-

to al placebo, è diminuita fino a diventare completamente inesistente nel terzile dei pazienti con una frazione di eiezione ventricolare sinistra del 60% o superiore. In questo terzile, l'*hazard ratio* ha effettivamente mostrato una stima puntuale non significativa di aumento del tasso di eventi renali del 24% con empagliflozin, con l'avvertenza che questo sottogruppo ora includeva un totale di soli 40 eventi totali tra i due bracci di trattamento. L'effetto maggiore sulla riduzione degli eventi renali è stato riscontrato nel terzile dei pazienti con una frazione di eiezione del 41%-49%, in cui il trattamento con empagliflozin è stato associato a una riduzione degli eventi renali del 59%, rispetto al placebo. L'analisi ha anche mostrato una eterogeneità significativa tra questo sottogruppo e gli altri due terzili che avevano frazioni di eiezione più elevate. Questa apparente attenuazione di un effetto renale, nonostante la conservazione della funzione renale, sembrava imitare l'attenuazione dell'effetto sull'esito cardiovascolare primario che si è manifestato anche nei pazienti con frazione di eiezione del 60%-65% o superiore.

Un altro *report* degli investigatori EMPEROR-Preserved ha descritto diverse analisi prespecificate che prevedevano l'aggiunta di ulteriori *endpoint* di malattie cardiovascolari ai conteggi principali di morte cardiovascolare o HHF - come eventi emergenti, urgenti e ambulatoriali che riflettevano un peggioramento dell'insufficienza cardiaca - e includevano anche informazioni sull'uso di diuretici e vasopressori a causa del peggioramento dell'insufficienza cardiaca. È stato perciò possibile osservare una riduzione del 29% della necessità di ricovero in un'unità di cardiologia o in un'unità di terapia intensiva durante un HHF, una riduzione non significativa del 33% della necessità di farmaci vasopressori per via endovenosa o farmaci inotropi positivi du-

rante l'HHF, un tasso aumentato di pazienti che raggiungono una classe funzionale NYHA più alta.

Infine, un *report* aggiuntivo si è concentrato sul confronto incrociato post hoc dei risultati di EMPEROR-Preserved e di PARAGON-HF, un altro recente studio che ha valutato sacubitril/valsartan, terapia già dimostratasi efficace in pazienti con HF<sub>r</sub>EF, in pazienti con HF<sub>p</sub>EF. L'*outcome* primario di PARAGON-HF era la riduzione della morte cardiovascolare e delle HHF totali. Queste ultime sono diminuite del 13%, rispetto al placebo, durante una mediana di 35 mesi, con una differenza tra i gruppi che di poco non ha raggiunto la significatività statistica.

L'analisi comparativa sembra suggerire un effetto maggiore di empagliflozin rispetto a sacubitril/valsartan sulle HHF, sebbene vadano considerati i limiti nel confrontare trial condotti su popolazioni con caratteristiche diverse.

### **I vantaggi delle polipillole: lo studio QUARTET e una metanalisi dei trial TIPS-3, HOPE-3 e PolyIran**

Una "quadpill" contenente quarti di dose di quattro farmaci per abbassare la pressione sanguigna (PA) è risultata più efficace della monoterapia per il trattamento iniziale dell'ipertensione, con una tollerabilità simile, nello studio randomizzato di fase 3 con controllo attivo QUARTET, della durata di 1 anno. L'*outcome* primario, la PA media in ambulatorio a 12 settimane, è scesa da 142/86 mmHg a 120/71 mmHg nei pazienti che hanno ricevuto la *quadpill* giornaliera - una capsula contenente irbesartan, amlodipina, indapamide e bisoprololo - e da 140/83 mmHg a 127/79 mmHg in pazienti che hanno ricevuto una dose giornaliera completa di irbesartan. Questo

calo di 6,9 mm Hg della pressione sistolica a 12 mesi è clinicamente rilevante: se mantenuto, potrebbe ridurre del 15%-20% il rischio di malattie cardiache, ictus e insufficienza cardiaca. È anche importante notare che il controllo della pressione arteriosa è stato raggiunto più rapidamente nei pazienti che hanno ricevuto la *quadpill* rispetto alla monoterapia. La strategia di dosaggio *quadpill* si allinea con le ultime linee guida 2018 ESC/European Society of Hypertension, che raccomandano di iniziare il trattamento antipertensivo con più di un farmaco.

Il concetto di polipillola come combinazione a dose fissa di farmaci generici cardiovascolari (CV) è forse il più controverso nell'ambito del dibattito sulla prevenzione primaria. Tuttavia, una nuova analisi di tre grandi studi randomizzati sembra rafforzare l'idea a livello di popolazione, almeno per gli anziani con fattori di rischio CV. La metanalisi su dati individuali ha coinvolto più di 18.000 partecipanti agli studi TIPS-3, HOPE-3 e PolyIran. Nel loro insieme, gli studi mostrano un calo altamente significativo del 38% del rischio per l'*endpoint* primario della metanalisi, un composito di morte CV, infarto miocardico (IM), ictus o rivascolarizzazione arteriosa, nei partecipanti ai regimi a dose fissa, con un numero necessario di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT) pari a 52. Inoltre, gli effetti maggiori sono stati osservati con strategie di combinazione a dose fissa che includevano l'aspirina, con un calo del 47% nell'*endpoint* primario e un NNT di 37.

### **Antipiastrinici e anticoagulanti dopo intervento coronarico percutaneo (PCI): il trial MASTER DAPT**

Nello studio MASTER DAPT, che ha coinvolto pazienti ad alto rischio di san-

guinamento sottoposti a impianto di uno stent a rilascio di sirolimus a polimero biodegradabile, il passaggio dalla doppia terapia antiplastrica (DAPT) alla terapia antiaggregante singola 34 giorni (mediana) dopo PCI non è stato inferiore alla continuazione del trattamento con DAPT per una durata di 193 giorni (mediana) per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi cardiaci o cerebrali maggiori, ed è stato associato a una minore incidenza di sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti.

I risultati sono stati analizzati anche separatamente per pazienti che assumevano anticoagulanti orali, che costituivano il 36% della popolazione dello studio, e quelli che non assumevano anticoagulanti orali, mostrando che è sicuro e vantaggioso interrompere la DAPT dopo 1 mese in entrambi i gruppi.

### **COVID-19 e gestione dei pazienti con patologie cardiovascolari**

Sebbene la riorganizzazione dei servizi di angioplastica in risposta al COVID-19 non abbia portato a un peggioramento degli esiti, la pandemia ha sottolineato gli scarsi esiti di sopravvivenza dei pazienti con ischemia critica degli arti (CLI) trattati in ospedale.

In uno studio su quasi 200 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare per malattia arteriosa periferica sintomatica degli arti inferiori tra il 2018 e il 2021 nel Regno Unito, dividendo i pazienti del periodo pre-COVID e COVID, si è scoperto che la percentuale di pazienti trattati come casi diurni è aumentata del 32% e l'intervallo di tempo tra il ricovero e l'angioplastica è diminuito in media di 8 giorni. Tuttavia, i pazienti ospedalizzati hanno avuto una sopravvivenza significativamente più breve rispetto a quelli trattati come casi giornalieri in entrambi i periodi,

a poco più di 5 mesi rispetto a più di un anno.

Un altro impatto della pandemia è stato osservato su oltre 1200 pazienti con cardiomiopatia nella popolazione del Regno Unito. È emerso che i pazienti con cardiomiopatia hanno maggiori probabilità di essere ricoverati in ospedale e hanno una salute fisica peggiore a causa del COVID-19 rispetto alla popolazione generale. Circa un terzo dei pazienti con cardiomiopatia ha anche riferito di non aver effettuato indagini cliniche o appuntamenti clinici, mentre due quinti hanno affermato che le proprie esigenze non sono state soddisfatte dalla telemedicina.

### **Finerenone riduce il rischio CV in pazienti con diabete e malattia renale grave: il trial FIDELITY**

Nuovi dati sull'uso dell'antagonista del recettore dei mineralcorticoidi non steroidei (MRA) finerenone per il trattamento di pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica hanno confermato l'efficacia di questo nuovo farmaco in questi pazienti per rallentare la progressione verso la malattia renale allo stadio terminale e ridurre i ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca. Ha inoltre supportato la raccomandazione che i medici siano molto più proattivi nella raccolta di campioni di urina da pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) per trovare quelli con albuminuria la cui funzione renale non è ancora scesa al di sotto di 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, una popolazione che può trarre beneficio dal trattamento con finerenone.

L'analisi FIDELITY ha combinato i dati di due studi registrativi correlati sul finerenone, per un totale di oltre 13.000 pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica (CKD). Ciascuno di questi due studi, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, ha arruo-

lato pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di 25-90 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup> e un rapporto albumina-creatinina urinaria (UACR) di 30-299, o un eGFR di 25-75 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup> e un UACR di 300-5.000. Il risultato è stato che il 40% dei pazienti arruolati aveva un eGFR di almeno 60, livelli considerati normali, ma aveva anche un livello di albuminuria che li definiva come affetti da CKD.

I risultati hanno mostrato che durante un *follow-up* di 36 mesi (mediana), i pazienti con normale eGFR e albuminuria avevano un'incidenza combinata di malattie cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca) ridotta all'incirca della stessa quantità di quanto osservato in pazienti con livelli più bassi di eGFR e funzionalità renale, un risultato che ripropone il modo in cui i medici devono sottoporre a screening di routine per CKD i pazienti con T2D.

L'analisi combinata FIDELITY ha mostrato un taglio complessivo significativo nell'*outcome* composito di malattia cardiovascolare del 14% rispetto al placebo, che rifletteva una riduzione assoluta dell'1,7% degli eventi tra i due bracci durante i 3 anni di trattamento. Il principale fattore di questo beneficio è stato il significativo calo dei ricoveri per insufficienza cardiaca con finerenone rispetto al placebo, che è diminuito del 22% relativo e del 1,1% assoluto.

### **L'abbassamento della pressione arteriosa al di sotto di 130 mm Hg mostra un beneficio CV; lo studio STEP**

Un altro ampio studio clinico ha approvato l'approccio dell'abbassamento intensivo della pressione sanguigna, rafforzando i vantaggi di questo approccio già visti nello studio SPRINT.

Lo studio STEP è stato condotto in Cina e ha coinvolto pazienti di età superiore ai 60 anni con ipertensione. Il trattamento intensivo con un obiettivo di pressione arteriosa sistolica da 110 a <130 mm Hg ha prodotto una minore incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al trattamento standard con un obiettivo da 130 a <150 mm Hg. Il gruppo con approccio intensivo ha mostrato una riduzione del 26% degli eventi cardiovascolari, del 33% dell'ictus, del 33% della sindrome coronarica acuta (ACS) e del 73% dell'insufficienza cardiaca acuta.

### **Il vaccino per l'influenza stagionale riduce la mortalità post-infarto: il trial IAMI**

Il vaccino contro l'influenza stagionale potrebbe essere una delle migliori misure di prevenzione secondaria ospedaliera, come suggerisce il trial randomizzato IAMI, in cui la vaccinazione ha portato a un numero notevolmente inferiore di morti e ha ridotto il rischio di alcuni eventi cardiaci non fatali.

Nello studio con più di 2500 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IM) o - in meno dell'1% dei casi - malattia coronarica stabile ad alto rischio, metà è stata randomizzata al vaccino antinfluenzale standard dell'anno e l'altra metà a una soluzione fisiologica placebo entro 72 ore dal ricovero o da una procedura di rivascolarizzazione. I pazienti vaccinati hanno sperimentato una diminuzione del rischio del 28% per l'*outcome* primario di morte, infarto miocardico non fatale o trombosi dello *stent* nell'anno successivo, rispetto al gruppo di controllo. La mortalità per tutte le cause è scesa del 41%, così come la mortalità cardiovascolare. Il rischio di IM, tuttavia, non era significativamente diverso da quello della coorte di controllo; i tassi erano entrambi inferiori al 3%.

Nonostante l'ampia letteratura di supporto, IAMI non può però essere considerato definitivo. Lo studio è stato interrotto nell'aprile 2020 con poco più della metà del suo arruolamento *target* di 4400 pazienti. Il comitato per la sicurezza e il monitoraggio dei dati aveva stabilito che *“non sarebbe stato fattibile per lo studio continuare il reclutamento, poiché si prevedeva che la trasmissione dell'influenza diminuisse”* durante l'emergente pandemia di COVID-19. A causa della ridotta potenza statistica, quindi, si dovrebbe usare cautela nell'interpretazione dello studio.

### **Aggiornate le linee guida sullo scompenso cardiaco e la prevenzione delle malattie cardiovascolari**

La nuova linea guida sulla gestione dello scompenso cardiaco (HF) offre poche novità in campo di HFpEF. Tuttavia, anche se già ci si attende un aggiornamento che includa nuove raccomandazioni sull'uso di empagliflozin, sulla scorta di quanto emerso dai recenti risultati del *trial* EMPEROR-Preserved, il documento riflette una serie di concetti cardine con profonde implicazioni terapeutiche. Tra questi vi sono l'ultimo paradigma per la terapia medica dell'HFrEF e la divisione sempre più accettata dell'HFpEF tradizionale in due entità: HF con frazione di eiezione leggermente ridotta (HFmrEF) e HFpEF con soglia della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) aumentata al 50%. In effetti, l'HFrEF nel nuovo documento è un'indicazione alla terapia farmacologica che esisteva a malapena pochi anni fa, ma è cresciuta di rilievo dopo i risultati secondari di studi come TOPCAT per lo spironolattone e PARAGON-HF per sacubitril-valsartan, un inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI). Tuttavia, le

raccomandazioni HFmrEF vengono fornite con diverse designazioni di classe e livello di evidenza.

Una delle raccomandazioni centrali del documento specifica quali classi di farmaci attualmente disponibili dovrebbero essere avviate e quando nei pazienti con HFrEF. Un ACE-inibitore o un ARNI, un beta-bloccante, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e un inibitore SGLT2 hanno collettivamente guadagnato una raccomandazione di classe I, data l'importanza di queste terapie chiave per l'HFrEF, alcune delle quali hanno dimostrato di migliorare i risultati entro un mese dall'avvio del trattamento. Un agente di ciascuna delle quattro classi deve essere iniziato e titolato nel modo più rapido e sicuro possibile, utilizzando la dose efficace più bassa di un diuretico dell'ansa.

Il farmaco orale vericiguat, stimolatore del recettore della guanilato-ciclasasi, che nello studio VICTORIA ha recentemente mostrato un modesto successo nei pazienti con HFrEF e un precedente ricovero per HF, ha ottenuto una raccomandazione di classe IIb. L'algoritmo semplificato del documento per la gestione complessiva di tali pazienti e l'avvento degli inibitori SGLT2 sono le novità nelle linee guida ESC per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, il modo in cui le quattro classi di farmaci vengono avviate nei pazienti è fondamentale e potrebbe volerci del tempo perché queste raccomandazioni diventino prassi nella pratica clinica.

Per quanto riguarda le nuove linee guida di prevenzione cardiovascolare, la stima del rischio cardiovascolare di ciascun paziente rimane un punto centrale. Di conseguenza, obiettivo del documento è quello di fornire delle indicazioni il più possibile personalizzate. È posta anche maggiore attenzione alla prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle persone anziane.

Le linee guida sono divise in due sezioni. Una sezione tratta la prevenzione delle malattie cardiovascolari a livello individuale in persone apparentemente sane, in pazienti con malattie cardiovascolari accertate e in quelli con diabete, ipercolesterolemia familiare o malattia renale cronica. L'altra sezione riguarda la prevenzione delle malattie cardiovascolari a livello di popolazione, tra cui le politiche di salute pubblica, compresa l'adozione di misure per ridurre l'inquinamento atmosferico, l'uso di combustibili fossili e le emissioni di anidride carbonica.

Gli obiettivi per il controllo dei lipidi nel sangue, della pressione sanguigna e della glicemia rimangono in linea con le recenti linee guida ESC. Tuttavia, le linee guida introducono un nuovo approccio graduale all'intensificazione del trattamento per raggiungere questi obiettivi, tenendo conto del rischio cardiovascolare, del beneficio del trattamento dei fattori di rischio, dei modificatori del rischio, delle comorbidità e delle preferenze del paziente.

Le linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari del 2021 includono anche gli algoritmi Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) e Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2-OP) pubblicati recentemente.

Per la prima volta, le linee guida raccomandano di smettere di fumare indipendentemente dal fatto che l'interruzione comporti un aumento di peso, poiché questo non riduce i benefici della cessazione. Per quanto riguarda l'esercizio fisico, gli adulti di tutte le età dovrebbero mirare ad almeno 150-300 minuti a settimana di attività fisica moderata, o da 75 a 150 minuti a settimana di attività fisica vigorosa e aerobica. Le linee guida raccomandano di ridurre il tempo sedentario e di impegnarsi in almeno un'attività leggera durante il giorno. Per quanto riguarda l'alimentazio-

ne, le linee guida consigliano di adottare una dieta mediterranea o simile, limitare l'assunzione di alcol a un massimo di 100 g a settimana, mangiare pesce almeno una volta alla settimana e limitare il consumo di carne, in particolare di carne lavorata. Inoltre, per la prima volta, le linee guida affermano che la chirurgia bariatrica dovrebbe essere presa in considerazione per gli individui obesi ad elevato rischio di CVD, quando una dieta sana e l'esercizio fisico non riescono a portare a una perdita di peso mantenuta nel tempo.

### **Nuove evidenze su alimentazione e rischio cardiovascolare**

Tra le persone di mezza età senza malattie cardiache, bere fino a 3 tazze di caffè al giorno è stato associato a un minor rischio di ictus o morte nel successivo decennio, insieme a una migliore struttura e funzione del cuore, in un ampio studio osservazionale condotto sui dati della UK Biobank, che ha reclutato 500.000 persone di età compresa tra 40 e 69 anni nel 2006-2010 da tutto il mondo. In particolare, il consumo di caffè da leggero a moderato, definito da 0,5 a 3 tazze al giorno, è stato associato a un rischio inferiore del 21% di ictus, un rischio inferiore del 17% di morte per malattie cardiovascolari e un rischio inferiore del 12% di morte per tutte le cause, oltre a risultati di risonanza magnetica cardiaca più favorevoli, rispetto ai non bevitori (<0,5 tazze al giorno) in un follow-up medio di 11 anni. I forti bevitori di caffè, definiti come coloro che consumano più di 3 tazze al giorno, d'altra parte, hanno mostrato risultati di risonanza magnetica cardiaca più favorevoli, ma con tassi simili (non inferiori) di ictus e CVD o mortalità per tutte le cause rispetto ai non bevitori.

Un'altra evidenza discussa durante il congresso ha riguardato il passaggio dal

sale normale a un sostituto del sale a basso contenuto di sodio, che in un recente *trial* ha mostrato importanti benefici per la salute pubblica. Il Salt Substitute and Stroke Study (SSaSS), un *trial* in aperto, randomizzato a *cluster*, è stato condotto su 21.000 persone con una storia di ictus o ipertensione nella Cina rurale, metà delle quali utilizzava un sostituto del sale a basso contenuto di sodio invece del sale normale. I risultati hanno mostrato che dopo 5 anni, coloro che usavano il sostituto del sale hanno avuto una riduzione del 14% dell'ictus, una riduzione del 13% degli eventi cardiovascolari maggiori e una riduzione del 12% della morte. Questi benefici sono stati ottenuti senza effetti negativi apparenti.

Un altro studio ha mostrato che le persone che consumano acidi grassi saturi (SFA) dalla carne potrebbero essere ad aumentato rischio di malattie cardiovascolari (CVD), mentre coloro che seguono una dieta basata su fonti lattiero-casearie o passano a cereali e frutta e verdura potrebbero essere protetti. Esaminando le registrazioni di oltre 114.000 persone inserite nella *UK biobank* che hanno completato le valutazioni dietetiche, i ricercatori hanno esaminato lo sviluppo della CVD in oltre 8 anni di *follow-up*. Sebbene non vi fosse alcuna associazione tra l'assunzione complessiva di SFA e il rischio cardiova-

scolare, il rischio di CVD totale risultava aumentato del 19% per ogni aumento del 5% del consumo di energia da SFA di carne, mentre quello per la cardiopatia ischemica era aumentato del 21%. Al contrario, il rischio di cardiopatia ischemica sembrava essere ridotto dal consumo di SFA da fonti lattiero-casearie, scendendo dell'11% per ogni 5% di aumento dell'assunzione. Lo studio ha anche mostrato che la sostituzione dell'apporto energetico degli SFA dalla carne con cereali o frutta e verdura ha ridotto il rischio di ictus del 14%. D'altra parte, è emerso che le associazioni di grassi saturi con CVD variano in base alla loro fonte. Questo può spiegare la generale mancanza di associazione tra il consumo totale di SFA e le CVD in questo e in precedenti studi osservazionali.

Infine, un'analisi dei dati su oltre 1600 partecipanti allo studio Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), ha mostrato che gli adolescenti e i giovani adulti che fumano e consumano alcol hanno un aumento accelerato della rigidità arteriosa, che potrebbe metterli a maggior rischio di malattie cardiovascolari. Notando che non vi era alcuna differenza nella rigidità arteriosa tra gli ex-fumatori e quelli che non avevano mai fumato, gli autori hanno segnalato che questi effetti avversi possono essere reversibili con l'interruzione del fumo.