



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA – Ufficio 8

Prevenzione delle malattie cerebrovascolari lungo il corso della vita

Alleanza Italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari

Questo documento, aggiornato al settembre 2019, è stato redatto dal Gruppo di lavoro sulle malattie cerebrovascolari dell'Alleanza Italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari.

COMPONENTI DEL GRUPPO

Rita Bella (Società Italiana di Neurosonologia ed Emodinamica Cerebrale – SINSEC)
Paolo Bellisario (Ministero della salute)
Elena Bozzola (Società Italiana di Pediatria – SIP)
Mauro Bozzola (Società Italiana di Pediatria – SIP)
Antonio Carolei (Italian Stroke Organization – ISO)
Domenico Consoli (Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri – SNO)
Claudio Ferri (Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa - Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa – SIIA)
Giovanni Forleo (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo – AIAC)
Daniela Galeone (Ministero della salute)
Gianfranco Gensini (Società Italiana di salute digitale e Telemedicina – SIT)
Ignazio Grattagliano (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie – SIMG)
Giovanna Laurendi (Ministero della salute)
Claudio Maffei (Società Italiana di Pediatria – SIP)
Maurizio Mancuso (Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale - SNAMID)
Walter Marrocco (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale – FIMMG)
Giuseppe Micieli (Associazione Neurologia dell'Emergenza Urgenza – ANEU)
Pietro Amedeo Modesti (Società Italiana Medicina Interna - SIMI)
Francesca Romana Pezzella (Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale - ALICe)
Cecilia Politi (Federazioni delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti – FADOI)
Leandro Provinciali (Società Italiana di Neurologia – SIN)
Nicoletta Reale (Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale - ALICe)
Renato Pietro Ricci (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo – AIAC)
Stefano Ricci (Società Italiana di Neurosonologia ed Emodinamica Cerebrale – SINSEC)
Giancarlo Roscio (Società italiana di formazione permanente per la medicina specialistica - SIFOP)
Lidia Rota Vender (Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle malattie cardiovascolari onlus - ALT onlus)
Paola Santalucia (Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle malattie cardiovascolari onlus - ALT onlus)
Nicoletta Scarpa (collaboratrice Società Italiana di salute digitale e Telemedicina – SIT)
Alberto Villani (Società Italiana di Pediatria – SIP)
Augusto Zaninelli (Società Italiana Interdisciplinare di Cure Primarie - SIICP)
Erica Zaninelli (Società Italiana Interdisciplinare di Cure Primarie - SIICP)

Indice

1. Introduzione	pag. 4
2. Definizione	pag. 5
3. Epidemiologia	pag. 6
4. Fattori di rischio	pag. 8
• Donna in gravidanza	pag. 17
• Bambino (da 0 a 11 anni) e adolescente (dai 12 ai 18 anni)	pag. 19
• Giovane adulto (dai 19 ai 29 anni)	pag. 23
• Adulto (dai 30 ai 65 anni)	pag. 25
• Anziano (oltre i 65 anni)	pag. 27
5. Prevenzione primaria e promozione di stili di vita salutari	pag. 31
• Donna in gravidanza	pag. 35
• Bambino (da 0 a 11 anni) e adolescente (dai 12 ai 18 anni)	pag. 35
• Giovane adulto (dai 19 ai 29 anni) e adulto (dai 30 ai 65 anni)	pag. 39
• Anziano (oltre i 65 anni)	pag. 40
6. Prevenzione secondaria e terziaria	pag. 43
Appendice di approfondimento	pag. 49

1. INTRODUZIONE

Le malattie cerebrovascolari sono la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità a livello mondiale (1-Feigin VL 2017) oltre a essere responsabili di circa un decimo degli anni persi per morte prematura o disabilità (*disability-adjusted life years*, DALY). Sono anche responsabili di un considerevole carico sociale (*burden*) per il paziente e per i familiari che lo assistono. Con l'invecchiamento della popolazione è possibile prevedere nel tempo un incremento sia dell'incidenza totale dell'ictus, che rappresenta la manifestazione clinica di gran lunga più frequente, sia del carico sociale conseguente alla disabilità post ictus.

I cambiamenti demografici e la disponibilità di nuove strategie terapeutiche stanno anche modificando la distribuzione delle diverse eziologie dell'ictus ischemico ed emorragico. Dati recenti indicano che nelle ultime due decadi si è verificato nella popolazione caucasica e nei Paesi ad alto reddito un incremento della quota di ictus ischemici a patogenesi cardioembolica e una riduzione della quota dovuta ad aterosclerosi dei grossi vasi e a malattia dei piccoli vasi o lacunare (2-Ornello R 2018). È stata anche segnalata una diminuzione delle emorragie in sede tipica e un aumento di quelle in sede atipica (soprattutto di quelle legate ad angiopatia amiloide). La riduzione del numero di casi di ictus ischemico causato da aterosclerosi dei grossi vasi sembra sia da attribuire alla maggior diffusione dei trattamenti preventivi con farmaci anti-ipertensivi e con statine oltre che alla riduzione del fumo di sigaretta. Il progressivo invecchiamento della popolazione, insieme con l'ancora limitato impiego degli anticoagulanti orali negli anziani, ha invece contribuito all'aumento degli ictus ischemici a patogenesi cardioembolica in gran parte dovuti alla fibrillazione atriale che è il più importante fattore di rischio cardioembolico età correlato. È facile prevedere che in parallelo con l'incremento dell'aspettativa di vita vi sarà, negli anni a venire, un incremento della numerosità dei soggetti con fibrillazione atriale. Per contrastare le conseguenze cardioemboliche di questa aritmia dovranno essere implementate le strategie terapeutiche correnti basate sull'impiego di farmaci anticoagulanti antagonisti della vitamina K (vedi [Antagonisti o Inibitori della vitamina k](#)) e di farmaci anticoagulanti diretti o di nuova generazione (vedi [Anticoagulanti diretti](#)), mentre per il controllo della funzione cardiaca saranno fondamentali i farmaci antiaritmici e gli interventi sullo stile di vita e sui fattori di rischio correlati.

Bibliografia

- 1) Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 2017;120:439-448.
- 2) Ornello R, Tiseo C, Degan D, et al. Decreasing stroke incidence and long-term case fatality in Italy. *Eur Stroke J.* 2018;3(1S):333-334. [Abstract].

2. DEFINIZIONE

L'*ictus cerebrale* è tradizionalmente definito come un insieme di segni e sintomi neurologici focali a esordio rapido, di durata superiore alle 24 ore, attribuibili a cause vascolari (1-Aho K 1980). Questa definizione include l'*infarto cerebrale* (altrimenti detto *ictus ischemico*), l'*emorragia intracerebrale* e l'*emorragia subaracnoidea*. Ciascuna forma si presenta con caratteristiche diverse alle neuroimmagini o allo studio autoptico, in mancanza dei quali la diagnosi non è certa, ma solo probabile. Per contro, l'*attacco ischemico transitorio* (TIA) è definito come un insieme di segni e sintomi neurologici focali attribuibili a cause vascolari, a esordio rapido, con risoluzione completa entro le 24 ore dall'evento. Secondo questa definizione, il criterio temporale e la completa e rapida risoluzione dei sintomi differenziano il TIA dall'ictus ischemico. Tuttavia, poiché non è infrequente il riscontro contestuale di lesioni infartuali cerebrali in presenza di segni e sintomi transitori, soprattutto alla risonanza magnetica cerebrale in determinate sequenze (2-Shah SH 2007), è stata proposta una ridefinizione del TIA basata sull'assenza del danno tissutale ischemico cerebrale (3-Easton JD 2009). Ne consegue che la presenza di lesioni infartuali ancorché con sintomi transitori, impone la diagnosi di ictus ischemico (4-Sacco RL 2013). Va tuttavia considerato che la ridefinizione proposta (*tissue-based*) a differenza della definizione tradizionale (*time-based*) non è sempre fruibile, dipendendo dalla disponibilità della risonanza magnetica che a differenza della tomografia computerizzata, non è ancora universalmente e immediatamente disponibile.

Bibliografia

- 1) Aho K, Harmsen P, Hatano S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58:113–130.
- 2) Shah SH, Saver JL, Kidwell CS, et al. A multicenter pooled, patient-level data analysis of diffusion-weighted MRI in TIA patients. *Stroke.* 2007;38:463. [Abstract].
- 3) Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40:2276-2293.
- 4) Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke.* 2013;44:2064-2089.

3. EPIDEMIOLOGIA

Tra il 1970 e il 2008, l'incidenza dell'ictus cerebrale si è ridotta di oltre il 40%, passando da 163 a 94 casi per 100.000 abitanti per anno, nei Paesi ad alto reddito, mentre nei Paesi a reddito medio o basso l'incidenza è più che raddoppiata, con un incremento da 52 a 117 casi per 100.000 abitanti per anno. Contemporaneamente, la mortalità precoce per ictus è diminuita sia nei Paesi ad alto reddito sia in quelli a reddito medio o basso (1-Feigin VL 2009). Il calo di incidenza dell'ictus cerebrale nei Paesi ad alto reddito contrasta con il continuo aumento dell'età media della popolazione. L'efficace controllo di alcuni fattori di rischio ha contribuito a prevenire l'insorgenza di nuovi ictus cerebrali, non potendosi escludere l'impatto della premorienza rispetto alla possibile insorgenza dell'ictus cerebrale per altre patologie competitive fatali quali le neoplasie, le sepsi e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (2-GBD Causes of Death Collaborators 2017).

I dati della letteratura suggeriscono che la diminuita mortalità per ictus abbia contribuito, nel tempo, all'incremento della prevalenza con aumento del peso sociale (*burden*) della patologia in termini di disabilità e perdita di produttività, soprattutto nella fascia di popolazione più giovane (3-Feigin VL 2014). I dati disponibili evidenziano una maggior incidenza dell'ictus cerebrale nei maschi rispetto alle femmine (4-Feigin VL 2017), come possibile conseguenza del maggior carico in essi di taluni fattori di rischio; l'incidenza è tuttavia diminuita in entrambi i sessi dal 1990 al 2013, nelle femmine più che nei maschi (4-Feigin VL 2017), riducendosi soprattutto nelle fasce di età più elevate della popolazione con una tendenza all'incremento nei giovani (5-Guéniat J 2018; 6-Cabral NL 2017). L'ictus ischemico rappresenta circa l'80% degli eventi cerebrovascolari acuti; più rari sono l'emorragia intracerebrale (15-20%), l'emorragia subaracnoidea (3-5%) e gli eventi cerebrovascolari acuti mal definiti (1-3%).

Anche in Italia l'incidenza dell'ictus cerebrale globalmente si è ridotta nelle ultime due decadi da 293 a 143 casi per 100.000 abitanti per anno (7-Ornello R 2018), risultando lievemente più alta nelle femmine (147 casi per 100.000 abitanti per anno) che nei maschi (139 casi per 100.000 abitanti per anno) (7-Ornello R 2018; 8-Tiseo C 2017) e con un incremento dal 35,7% al 47,8% negli ultra80enni. La mortalità è del 20-30% a 30 giorni dall'evento e del 40-50% a distanza di un anno (7-Ornello R 2018; 8-Tiseo C 2017). Secondo dati altrettanto recenti il TIA ha un'incidenza pari a 35 casi per 100.000 abitanti per anno con il 10% circa di recidive a 5 anni (9-Degan D 2017).

La progressiva riduzione dell'incidenza riportata dai recenti dati epidemiologici trova corrispondenza nei dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), che dimostrano una progressiva riduzione del volume dei ricoveri per ictus ischemico (incluse le recidive) dal 2009 al 2017, da 98.555 a 88.533 (-10,2%) (10-AGENAS-PNE 2018) (Figura 1).

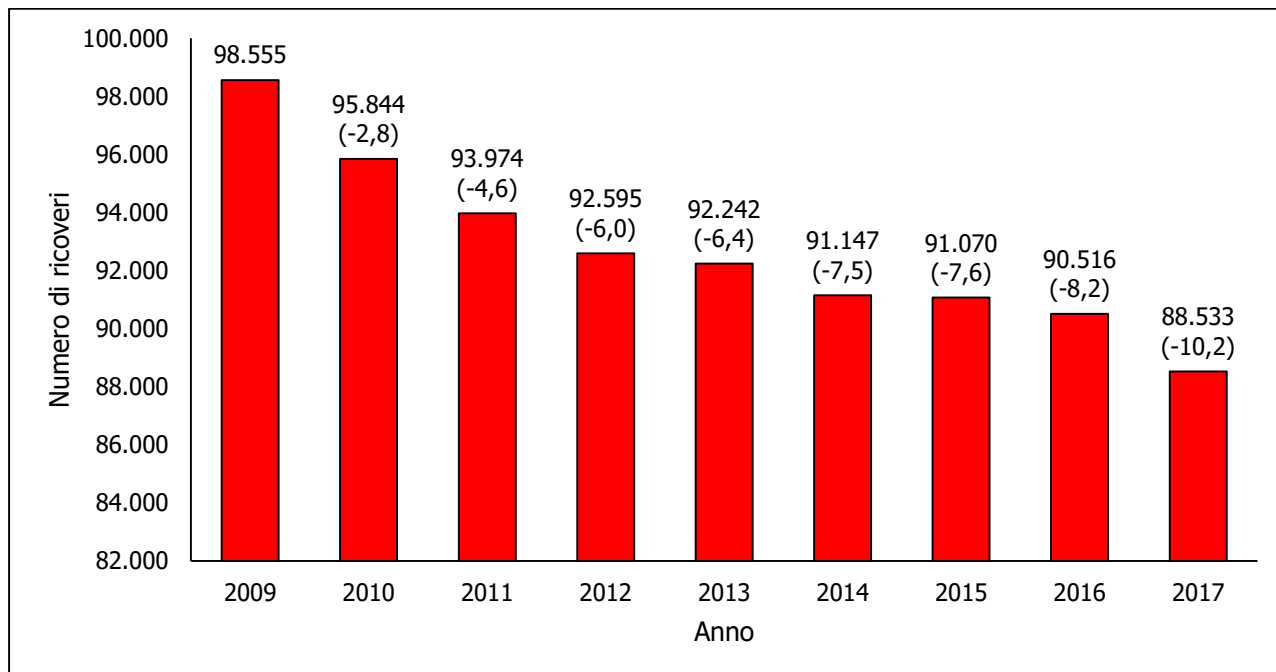
Si deve pertanto ritenere che l'ictus cerebrale sia una patologia il cui peso nella popolazione generale si stia progressivamente modificando grazie all'identificazione puntuale e accurata dei fattori di rischio, modificabili e non, e delle terapie sempre più mirate ed efficaci sui diversi *target*. A tutto ciò contribuisce sempre più anche la diffusione del trattamento dell'ictus ischemico acuto, sia con trombolisi endovenosa sia con approccio endovascolare nei casi di acclarata occlusione di un grosso vaso arterioso intracranico.

L'ictus cerebrale è raro in gravidanza (34 casi per 100.000 parti) (11-James AH 2005), mentre per quanto riguarda l'età evolutiva, il Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.) dal 2007 al 2012 ha registrato 79 casi (49 maschi e 30 femmine) di ictus cerebrale ischemico in bambini di età media di 4,5 anni, e 91 casi (65 maschi e 26 femmine) di trombosi dei seni venosi cerebrali in bambini con un'età media pari a 7,1 anni (12-Suppiej A 2015). I dati sono stati raccolti grazie a un team interdisciplinare attivato con l'obiettivo di permettere una migliore comprensione dei meccanismi e dei fattori di rischio per gli eventi da tromboembolia in età neonatale e pediatrica.

La trombosi venosa cerebrale rappresenta lo 0,5-1% di tutti gli eventi vascolari cerebrali con un'incidenza annuale di 3-4 casi per milione/anno negli adulti e di 7 casi per milione nei neonati.

Negli ultimi anni è relativamente aumentata l'incidenza nei giovani, probabilmente anche in rapporto al miglioramento delle tecniche diagnostiche.

Figura 1. Andamento dei ricoveri per ictus ischemico in Italia (2009-2017) (10-AGENAS 2018).



Bibliografia

- 1) Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8:355-369.
- 2) GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1151-1210.
- 3) Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. *Lancet.* 2014 Jan 18;383(9913):245-54. Review. Erratum in: *Lancet.* 2014 Jan 18;383(9913):218.
- 4) Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 2017;120:439-448.
- 5) Guéniat J, Brenière C, Graber M, et al. Increasing Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry (1987-2012). *Neuroepidemiology.* 2018;50:47-56.
- 6) Cabral NL, Freire AT, Conforto AB, et al. Increase of Stroke Incidence in Young Adults in a Middle-Income Country: A 10-Year Population-Based Study. *Stroke.* 2017;48:2925-2930.
- 7) Ornello R, Tiseo C, Degan D, et al. Decreasing stroke incidence and long-term case fatality in Italy. *Eur Stroke J.* 2018;3(1S):333-334. [Abstract].
- 8) Tiseo C, Ornello R, Degan D, et al. Time trends of first-ever ischemic stroke incidence, risk factors, and prognosis in men and women. *Neurol Sci.* 2017;38(Suppl.):S42. [Abstract]
- 9) Degan D, Ornello R, Tiseo C, et al. Epidemiology of transient ischemic attacks using time- or tissue-based definitions: a population-based study. *Stroke.* 2017;48:530-536.
- 10) Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Programma Nazionale Esiti 2018. <https://pne.agenas.it/>. Accesso effettuato il 10 giugno 2019.
- 11) James AH, Bushnell CD, Jamison MG, et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509-516.
- 12) Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, et al. Stroke working group of the Italian Registry of Pediatric Thrombosis. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb Haemost.* 2015 Jun;113(6):1270-1277.

4. FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio cardio-cerebrovascolari, suddivisi in non modificabili e modificabili, sono il punto di partenza per la valutazione del rischio del singolo individuo. I primi rientrano nella valutazione del rischio complessivo; i secondi intervengono nelle diverse età della vita in rapporto alle abitudini alimentari, all'attività fisica, a fattori favorenti esterni e sono considerati modificabili con interventi comportamentali precoci e con terapie mediche o chirurgiche mirate.

Fattori di rischio non modificabili

- **Familiarità/fattori genetici.** La familiarità per patologie cardio-cerebrovascolari si riferisce alla presenza in anamnesi di eventi vascolari a carico dei familiari di primo grado (genitori, fratelli, sorelle, figli), in particolare eventi precoci, ovvero verificatisi prima dei 55 anni nei maschi e dei 65 anni nelle femmine, supportando il ruolo dell'ereditarietà e dei fattori ambientali (1-Bachmann JM 2012).
- **Genere.** Il genere femminile ha un minor rischio cardio-cerebrovascolare rispetto a quello maschile, godendo, sino alla menopausa, della protezione ormonale naturale estro-progestinica tipica dell'età fertile. In caso di menopausa precoce viene meno la protezione ormonale naturale e aumenta il rischio di manifestare uno o più componenti della sindrome metabolica (2-Centers for Disease Control and Prevention 2010).
- **Età.** L'età anagrafica, di per sé, è un importante fattore di rischio non modificabile che correla con l'invecchiamento fisiologico e, in molti casi, con l'invecchiamento patologico (3-Cooney MT 2012). L'età, inoltre, sommandosi ai fattori di rischio modificabili, ne accresce il ruolo (4-Cuende JI 2010). L'incidenza dell'ictus nei soggetti di età inferiore ai 45 anni, compresi neonati e bambini, è pari a circa 10 casi per 100.000 abitanti per anno. L'incidenza aumenta a partire dai 55 anni: dopo i 65 anni l'aumento dell'incidenza è esponenziale, con tassi più elevati nei maschi e un aumento dei casi nelle femmine che, godendo di una maggiore aspettativa di vita, sono prevalenti nella popolazione generale anziana.
- **Etnia.** I dati della letteratura confermano il maggior rischio di ictus cerebrale negli afro-americani e il maggior rischio di emorragia cerebrale nelle popolazioni asiatiche, mentre non forniscono dati univoci rispetto agli Ispanici e agli asiatico-americani (5-Fedeli U 2015; 6-Fedeli U 2018; 7- Del Pinto R 2018). L'etnia comporta fattori genetici e ambientali che condizionano una diversa suscettibilità ai diversi fattori di rischio; tuttavia il rischio complessivo è anche legato a una diversa esposizione ai fattori di rischio, a una mancata riduzione degli stessi e a condizioni economiche più disagiati.

Fattori di rischio modificabili

- **Tabagismo.** È tra i fattori di rischio più nocivi per la salute, ed è solo in parte dipendente dalla quantità e dal tipo di tabacco utilizzato (8-He J 1999). Il fumo provoca alterazioni dell'endotelio e dell'intima-media vasale determinando infiammazione, aumento della permeabilità e riduzione della capacità, favorendo l'aggregazione piastrinica e l'insorgenza di ipertensione arteriosa, nonché contribuendo ad aumentare la probabilità di aterosclerosi e il rischio di ictus. Non va dimenticato che anche il fumo passivo contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare sia pure in modo minore (9-Yarlioglus M 2010). In Italia nel 2017 il 19,7% della popolazione dai 14 anni in su (il 24,8% dei maschi e il 14,9% delle femmine) ha dichiarato di avere l'abitudine al fumo (10-Indagine Multiscopo ISTAT).
- **Sedentarietà/scarsa attività fisica.** La sedentarietà associata a scorretta alimentazione aumenta il rischio di sovrappeso (vedi [sovrappeso/obesità](#)). Dall'indagine multiscopo dell'ISTAT è emerso che in Italia nel 2017 il 38,1% della popolazione dai 3 anni in su non ha praticato sport né attività fisica (33,4% maschi; 42,5% femmine; 10-Indagine Multiscopo ISTAT).

- Consumo rischioso e dannoso di alcol. L'alcol contribuisce a innalzare la pressione arteriosa, favorisce l'aumento di peso, modifica la risposta all'insulina, danneggia la funzionalità epatica e interferisce con il metabolismo di molti farmaci. L'abuso di alcol aumenta il rischio di ictus cerebrale (11-Goldstein LB 2006). Una recente metanalisi ha confermato che l'associazione tra consumo di alcol e ictus ischemico ha un andamento dose-risposta a J, con apparente effetto protettivo con consumi leggeri o moderati e un significativo aumento del rischio per tutti i tipi di ictus con consumi elevati (12-Larsson SC 2016). Le linee guida SPREAD segnalano che l'assunzione giornaliera di 60 grammi di alcol è correlata a un aumento significativo del rischio di emorragia cerebrale (13-SPREAD 2016).
- Scorretta alimentazione. Uno dei principali fattori di rischio per le malattie cardio-cerebrovascolari è rappresentato da un'alimentazione ricca di grassi saturi e/o di sodio e/o povera di verdure, frutta e pesce e/o caratterizzata da un apporto calorico inadeguato rispetto al fabbisogno energetico. Esiste un rapporto diretto tra quantità di grassi saturi nella dieta e insorgenza di malattie cardio-cerebrovascolari, nonché di dislipidemie. Per quanto riguarda il sale, vi sono prove di una relazione causale tra l'introito di sodio e i livelli di pressione arteriosa: un consumo eccessivo di sodio si associa a un'augmentata prevalenza di ipertensione arteriosa e, in particolare, a un aumento età-correlato della pressione sistolica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda un consumo giornaliero di sale inferiore ai 5 grammi (corrispondenti a circa 2 grammi di sodio) (14-WHO 2007; 15-WHO 2012), ma i consumi rilevati nei Paesi dell'Unione Europea (16-European Commission 2014) e nel mondo sono, spesso, di gran lunga superiori. In Italia, nell'ambito dei progetti CCM "Minisal-GIRCSI" (17-Donfrancesco C 2013) e "Meno sale più salute" è stato valutato il consumo di sodio in campioni di popolazione di età 35-79 anni, arruolati in tutte le Regioni italiane, attraverso la raccolta dell'urina delle 24 ore, riscontrando un consumo medio giornaliero di sale pari a 10,6 grammi per i maschi e 8,2 grammi per le femmine (18-<http://www.cuore.iss.it/prevenzione/ProgettoMinisal.asp>), con differenze marcate tra le diverse Regioni (19-Cappuccio FP 2015). Il primo progetto ha valutato anche l'assunzione di sale sia in un campione di ragazzi tra i 6 e i 18 anni, riscontrando un consumo medio pari a 7,4 g/die nei maschi e 6,7 g/die nelle femmine (20-Campanozzi A 2015), che in un campione di soggetti ipertesi; anche in questa popolazione a rischio oltre il 90% dei maschi e l'80% delle femmine consuma più di 5 grammi al giorno di sale (in media 10,1 g/die per i maschi e 8,1 g/die per le femmine; 21-Galletti F 2014).
- Fattori correlabili all'ambiente socio-familiare e depressione. Lo status economico, il livello culturale, il tipo di professione e lo stress si associano a un aumento del rischio di malattia cardio-cerebrovascolare. La depressione protratta, in particolare se oltre le 2 settimane consecutive, è associata a un maggior rischio di ictus in entrambi i generi. Dopo aggiustamento per età, genere e regione è stato riportato un aumento del rischio pari al 35% (IC al 95%, 1,10-1,66). Lo stress psicosociale, definito come una condizione combinata di stress nell'ambito domestico e lavorativo protratto per lunghi periodi nell'ambito di un anno, si associa a un aumento del rischio di ictus del 30% (IC al 95%, 1,06-1,60; 22-O'Donnell MJ 2010).
- Aritmie. La fibrillazione atriale (FA) aumenta di 4-5 volte il rischio di ictus e si associa a un aumento della mortalità e della disabilità. La FA è l'aritmia sopraventricolare più frequente dopo le aritmie extrasistoliche con una prevalenza intorno allo 0,4% nella popolazione generale e di circa il 3% nella popolazione ultra60enne (23-Kulbenfus HE 1982). L'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età e, dopo i 55 anni, l'incidenza raddoppia in ogni decade di vita successiva (24-Benjamin EJ 1994). Negli Stati Uniti, secondo i dati ricavati dal *Framingham Study* e dall'analisi delle diagnosi di dimissione ospedaliera l'incidenza è in aumento e la prevalenza dal 1950 al 1980 è progressivamente aumentata, soprattutto nei maschi (25-Wolf PA 1996). Il rischio di sviluppare FA negli uomini è 1,5-2 volte superiore rispetto alle donne (24- Benjamin EJ 1994). Tuttavia, dal momento che le donne vivono più a lungo e la prevalenza della FA aumenta con l'avanzare dell'età,

il numero assoluto di donne con FA risulta superiore rispetto agli uomini (24-Benjamin EJ 1994). La FA è un fattore di rischio significativo per mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause, maggiore nelle donne rispetto agli uomini (26-Emdin CA 2016); le donne, inoltre, hanno un maggiore rischio di ictus ischemico rispetto agli uomini (27-Kassim NA 2017) con un conseguente danno funzionale più severo e una peggiore qualità di vita (28-Piccini JP 2016; 29-Lip GY 2015; 30-Xiong Q 2015). Circa la metà degli ictus cardioembolici dipende dalla FA. Nella maggior parte dei casi la FA è associata alla presenza di cardiopatia, tuttavia in una percentuale variabile dal 5 al 20% non sono rilevabili segni e/o sintomi di cardiopatia organica per cui si parla di FA “isolata” o *lone atrial fibrillation*. In conclusione la FA, indipendentemente dall’eziologia, si associa a elevata mortalità a causa delle complicanze emboliche cerebrali e sistemiche che essa determina. Nella fibrillazione atriale non valvolare (FANV) l’incidenza di ictus ischemico è circa 5 volte più elevata rispetto alla popolazione generale e il 20-25% dei pazienti con ictus ischemico ha una FA spesso di recente insorgenza, non diagnosticata o non sintomatica. I dati epidemiologici evidenziano che la FA è responsabile dell’85% degli ictus concomitanti ad aritmie cardiache e di oltre il 50% delle forme cardiogene in senso lato. Dopo gli 80 anni, la FA è l’unico fattore di rischio in grado di esercitare un effetto indipendente sull’incidenza di ictus, condizionando un rischio attribuibile del 23,5%. Il rischio di ictus nella FA aumenta in presenza di comorbilità quali la stenosi mitralica (40%), l’ipertensione arteriosa (11-22%), la cardiopatia ischemica acuta (11-18%) e cronica (<2%), la cardiomiopatia dilatativa (25%), la cardiopatia ipertrofica (10%), lo scompenso cardiaco (18%), l’ipertrofia ventricolare sinistra, il diabete mellito, la tireotossicosi. In alcune casistiche, l’incidenza di embolie sistemiche è minore nella FA parossistica (2% nella FA parossistica; 5,1% nella FA cronica), in altre non vi sono differenze statisticamente significative. Negli anziani con FA parossistica la mortalità è 3 volte più elevata rispetto ai soggetti di controllo senza FA per il verificarsi di infarti cerebrali di maggiore estensione. La terapia anticoagulante orale è il regime terapeutico più efficace per ridurre il rischio di ictus nei soggetti con FANV. Dopo i 75 anni il 60% dei pazienti con FA è di genere femminile (31-Blackshear JL 1995).

- **Iipertensione arteriosa.** Secondo l’indagine Multiscopo dell’ISTAT relativa all’anno 2017, in Italia il 17,8% della popolazione totale (17,1% maschi e 18,4% femmine) è affetta da ipertensione arteriosa, con prevalenza che aumenta progressivamente all’aumentare dell’età fino a raggiungere il 54,6% (52,6% maschi e 56% femmine) oltre i 74 anni (10-Indagine Multiscopo ISTAT). Una recente indagine ha messo in evidenza che circa il 37% della popolazione italiana adulta (dalla terza decade di vita in poi) è affetta da ipertensione arteriosa, con una prevalenza di ipertensione nota dopo i 60 anni di età pari al 48,6%. Il 63,1% degli stessi ipertesi ha un rischio cardiovascolare tra il moderato ed il molto elevato (32-Del Pinto R 2019). La prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione di età superiore ai 60 anni è tendenzialmente maggiore nelle donne rispetto agli uomini. La maggior parte degli studi ha dimostrato che le donne ipertese vanno più frequentemente incontro a ictus rispetto agli uomini ipertesi (33-Di Carlo A 2003; 34-Kapral MK 2005; 35-Smith DB 2009). Le donne con pressione arteriosa normale, ma ai confini dei valori anormali ed età media di 63 anni hanno un rischio di ictus aumentato del 93% rispetto alle coetanee normotese (36-Hsia J 2007).
- **Tachicardia.** La tachicardia compare come nuovo fattore di rischio nelle ultime Linee guida europee sull’ipertensione arteriosa (37-Williams 2018). È definita come una frequenza cardiaca superiore agli 80 battiti/minuto in condizione di riposo. Tale valore – pur scelto in accordo con diversi studi – di fatto ha un ruolo, come fattore di rischio, decisamente minore rispetto al livello pressorio e non è ancora incluso nelle più recenti carte del profilo di rischio (38-Julius S 2012).
- **Iipertrofia ventricolare sinistra.** Esiste una relazione tra la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e la successiva comparsa di eventi cardio-cerebrovascolari indipendentemente dagli altri fattori di rischio associati.

- Cardiopatie. Infarto miocardico acuto, cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio, aneurisma del setto interatriale.
- Vasculopatie. Placche ateromasiche dell'arco aortico e delle carotidi, aneurismi cerebrali.
- Dislipidemie. Elevati valori di colesterolemia totale (≥ 200 mg/dL) e di colesterolemia LDL, bassi valori di colesterolemia HDL, elevati valori di trigliceridemia (≥ 150 mg/dL).
- Diabete mellito. L'iperglicemia danneggia l'endotelio e aumenta il rischio di malattie cerebrovascolari. Mentre il diabete di tipo 1 aumenta il rischio di malattie coronariche, il diabete di tipo 2 è più spesso associato a obesità e aterosclerosi con conseguente maggiore incidenza di ictus e, più in generale, di malattie cerebrovascolari (39-Chen R 2016; 40-He K 2003). Secondo l'indagine Multiscopo dell'ISTAT relativa all'anno 2017, in Italia il 5,7% della popolazione (5,7% maschi e 5,6% femmine) è affetto da diabete mellito (10-Indagine Multiscopo ISTAT). La donna diabetica ha un rischio di ictus doppio rispetto alla donna non diabetica. Inoltre confrontando il rischio in funzione del genere emerge che la donna ha un rischio più alto rispetto all'uomo diabetico (RR 2,28 nella donna vs 1,83 nel maschio). Occorre tuttavia precisare che il rischio aumenta anche proporzionalmente all'aumento dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) (41-Zhao W 2014; 42-Peters SA 2014). Le linee guida dell'American Heart Association sulla prevenzione dell'ictus identificano il diabete mellito come fattore di rischio prevalente e significativo nelle donne (43-Bushnell C 2014).
- Sovrappeso/obesità. L'aumento di peso protratto nel tempo aumenta il rischio di malattia cerebrovascolare anche perché si associa spesso a ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia. Alcuni studi non escludono che il sovrappeso e l'obesità siano fattori di rischio indipendenti, che agiscono aumentando lo stress ossidativo e inibendo l'effetto vasodilatatorio del *monossido di azoto* a livello delle arterie cerebrali (44-Dorrance AM 2014). Il rischio di ictus ischemico aumenta quindi al crescere dell'indice di massa corporea (IMC o *body mass index*, BMI; 45-Bazzano LA 2010; 46-Gruberg L 2002) e della circonferenza addominale (47-Zhang X 2009). Non sono conclusivi i dati relativi alla correlazione fra obesità e rischio di ictus nella donna in termini di prognosi (48-Kurth T 2005). Secondo i dati ISTAT relativi all'anno 2017 nella popolazione italiana dai 18 anni in su il 43% dei maschi e il 28,4% delle femmine sono in sovrappeso, mentre l'11,8% dei maschi e il 9,4% delle femmine sono obesi (49-<https://dati.istat.it/>).
- Sindrome metabolica. La sindrome metabolica sembra conferire un rischio di ictus maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (30% *versus* 4%) (47-Zhang X 2009). Il meccanismo non è noto, ma i singoli componenti della sindrome metabolica (obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, iperglicemia) aumenterebbero in modo sinergico il rischio vascolare agendo con meccanismi come l'insulino resistenza, l'ipercoagulabilità, la disfunzione endoteliale, lo stato proinfiammatorio (50-McLaughlin T 2008; 51-Rosito GA 2004; 52-Grattagliano I 2008).
- Steatosi epatica non alcolica. La steatosi epatica metabolica interessa un'ampia fetta della popolazione generale adulta (oltre 20%) e rappresenta l'espressione epatica della sindrome metabolica, ma costituisce anche un fattore di rischio cardiovascolare indipendente rispetto ai singoli fattori costituenti la sindrome metabolica stessa. I portatori di steatosi epatica sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare diabete mellito e di andare incontro a eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla popolazione generale (53-Adams LA 2017). I fattori causali sarebbero da identificare nell'insulino-resistenza, nello stress ossidativo e quindi nello stato infiammatorio generale.
- Iperuricemia. Nelle donne è stata documentata un'associazione indipendente tra elevati livelli di acido urico ($>5,4$ mg/dl) e rischio di morte per cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e ictus (54-Strasak A, Kelleher CC et al. 2008). Negli uomini invece è stata trovata un'associazione indipendente tra elevati livelli di acido urico ($>6,7$ mg/dl) e rischio di morte per ictus e scompenso

cardiaco (55-Strasak A, Ruttman E et al. 2008). Uno studio prospettico di popolazione ha dimostrato che una concentrazione di acido urico lievemente superiore alla norma è indipendentemente associata a un alto rischio di ictus, infarto miocardico e scompenso cardiaco (56-Holme I 2009).

- **Malattia renale.** La microalbuminuria sembra associata a un aumento del 61% del rischio di ictus, infarto miocardico e morte cardiaca. Sembra inoltre che la microalbuminuria raddoppi il rischio di morte per ogni causa (57-Gerstein HC 2001). La causa principale dell'associazione tra malattia renale cronica (MRC) e complicanze cardio-cerebrovascolari dipende probabilmente dal fatto che accanto ai classici fattori di rischio cardiovascolari, in genere presenti nei nefropatici in percentuali maggiori rispetto alla popolazione generale, si affiancano fattori di rischio strettamente correlati allo stato uremico, con un effetto sinergico che accelera l'aterosclerosi (58-Sarnak MJ 2000; 59-Keith DS 2004).
- **Anemia a cellule falciformi.** La malattia può provocare crisi occlusive da parte dei globuli rossi falciformi soprattutto a livello dei piccoli vasi, con conseguente ischemia, ipossia tissutale e infarto, a carico di qualunque organo, in particolare ossa, milza, polmoni, reni e cervello.
- **Malattie infiammatorie intestinali croniche (MICI).** Le MICI soprattutto in fase di riacutizzazione aumentano il rischio di eventi tromboembolici venosi e anche arteriosi, sebbene questi ultimi siano meno frequenti e meno studiati. Il morbo di Crohn e la colite ulcerosa aumentano il rischio a carico del distretto mesenterico (HR 11,2): nelle donne con più di 40 anni aumentano il rischio di infarto del miocardio (HR 1,6), mentre in quelle con meno di 40 anni aumentano il rischio di TIA e ictus ischemico (HR 2,1).
- **Artriti croniche.** E' noto che in corso di malattie infiammatorie croniche articolari, come l'artropatia psoriasica, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la presenza di fattori di rischio tradizionali (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, diabete mellito tipo 2, dislipidemia e obesità), associati allo stato di infiammazione cronica sistemica, condizioni l'aumento del rischio cardio-cerebrovascolare. Tale stato di infiammazione cronica sarebbe quindi alla base del meccanismo patogenetico responsabile del processo aterosclerotico nei pazienti con artrite cronica (60-Ogdie A 2015). È stato dimostrato, inoltre, che i fattori di rischio cardio-cerebrovascolari tradizionali come ipertensione, iperlipidemia e obesità, sebbene prevalenti nei pazienti con malattie infiammatorie croniche articolari, sono spesso sotto diagnosticati e scarsamente controllati (61-Primdahl J 2013). Dall'analisi di alcune coorti come quella canadese, emerge che nei pazienti con artropatia psoriasica la comorbidità prevalente è l'ipertensione arteriosa (30-37%), seguita dall'obesità (20-30%), dall'iperlipidemia (20%) e dal diabete di tipo 2 (8-12%). In letteratura sono numerose le evidenze che dimostrano che il rischio cardio-cerebrovascolare è ridotto nei pazienti in trattamento con farmaci antireumatici modificanti la malattia (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs - 62-Barnabe C 2011).
- **Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).** È un disturbo che colpisce circa il 4% della popolazione generale di media età, raggiungendo percentuali più elevate (>20%) dopo i 60 anni (63-Young T 1993). È verosimile che tale patologia sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (64-Nieto FJ 2000), per patologie cardiovascolari, ictus e morte improvvisa. Nei pazienti con ictus acuto la prevalenza dell'OSAS è intorno al 60% (65-Yaggi H 2004; 66-Dyken ME 1996). L'associazione dell'OSAS con il forame ovale pervio (FOP) potrebbe giustificare l'aumentata frequenza notturna di ictus ischemico in questi pazienti (67-Beelke M 2003).
- **Iperomocisteinemia.** Tale condizione è stata recentemente inserita dall'Associazione Americana degli Endocrinologi fra i fattori di rischio per le malattie vascolari (68-Jellinger PS 2017). Si correla in modo indipendente con altri elementi ictus-relati: microemorragie, leucoaraiosi, malattia dei piccoli vasi (69-Wang BR 2016) e sembrerebbe un *marker* prognostico della FA. Si ipotizza che l'iperomocisteinemia sia, inoltre, una concausa nella ricorrenza precoce della FA dopo

ablazione (70-Snezhitsky VA 2016), nella dissecazione delle arterie cerebro-afferenti (71-Benninger DH 2009), nonché nell'evoluzione verso l'instabilità della placca aterosclerotica.

- Alterazioni dell'emostasi. Disordini emorragici e trombofilici, provocati da alterazioni endotelio-vasali, della coagulazione e dei suoi fattori, della fibrinolisi, della funzionalità o del numero delle piastrine, possono favorire l'insorgenza di eventi cardio-cerebrovascolari.
- Emicrania. L'emicrania, in particolare se con aura, si associa di per sé a un aumento del rischio di ictus ischemico e di altri eventi vascolari. Tale rischio aumenta in caso di utilizzo di contraccettivi ormonali (OR, 7,02; 95% CI, 1,51–32,68) e di tabagismo (OR, 9,03; 95% CI, 4,22–19,34; 72-Schurks M 2009). Il rischio assoluto di ictus associato all'emicrania con aura è basso (4 casi ogni 10.000 donne per anno), ma aumenta in relazione all'aumento della frequenza degli attacchi di emicrania. I dati del Women's Health Study (WHS) suggeriscono per le donne con emicrania un incremento del rischio di TIA (RR, 1,56; 95% CI, 1,03–2,36) e di ictus non disabilitante (RR, 2,33; 95% CI, 1,37–3,97) (73-Rist PM 2010).
- Infezioni. Le infezioni acute e croniche possono contribuire, a qualunque età, all'insorgenza di ictus; in passato gli studi hanno dimostrato che un episodio infettivo di recente insorgenza è un fattore di rischio per ictus ischemico. Attualmente importanti evidenze scientifiche correlano un aumento dell'incidenza di ictus con bronchiti croniche e infezioni croniche atipiche delle vie respiratorie (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*; 74-Consoli D 2017), con infezioni croniche e con possibili riacutizzazioni con agenti quali *Helicobacter pylori* e *Cytomegalovirus*, nonché con malattie del cavo orale quali le parodontiti.
- Uso di contraccettivi orali. Il rischio di ictus nelle donne in età riproduttiva che assumono contraccettivi orali è molto basso, ma aumenta nelle donne con età maggiore di 35 anni, fumatrici, ipertese che utilizzano contraccettivi orali ad alto contenuto di estrogeni. L'associazione tabagismo e contraccettivi orali ha un effetto sinergico sul rischio di infarto del miocardio, di ictus cerebrale ischemico e di eventi tromboembolici (75-Lidegaard O 1999; 76-Pomp ER 2008). Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) aumenta da due a quattro volte nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati (COC) rispetto a chi non li usa; il rischio assoluto di TEV con l'uso di qualsiasi tipo di contraccettivi orali combinati nelle giovani donne è inferiore a 1 su 1.000 (77-Stegeman BH 2013; 78-Lidegaard O 2011). Gli ormoni sessuali alterano i livelli delle proteine procoagulanti, la funzione piastrinica e la funzione endoteliale giustificando le differenze di genere nelle malattie da trombosi (79-Vinogradova Y 2015). Le donne che usano i cerotti transdermici o gli anelli vaginali per la contraccezione hanno rispettivamente un rischio aumentato di 7,9 e 6,5 volte di TEV confermata rispetto alle donne della stessa età che non li utilizzano, corrispondenti a 9,7 e 7,8 eventi per 10.000 anni di esposizione (80-Lidegaard O 2012). Le pillole di solo progesterone e i dispositivi intrauterini a rilascio di progestinico non aumentano il rischio di TEV (81-Center for Disease Control 2014). Le donne obese che assumono terapia ormonale contraccettiva hanno un rischio aumentato di infarto e di ictus moltiplicato di 5-8 volte rispetto a donne di peso normale che usano contraccettivi, e moltiplicato di 10 volte rispetto a donne normopeso che non usano contraccettivi. In donne con assetto trombofilico il rischio è quadruplicato rispetto al basale.
- Terapia ormonale sostitutiva (Hormone Replacement Therapy, HRT). È ancora dibattuto il possibile ruolo sfavorevole della HRT nello sviluppo di patologie cardio-cerebrovascolari. Secondo un recente studio, che ha coinvolto 43.405 donne non ipertese prima della menopausa, la terapia ormonale sostitutiva si associa a un significativo aumento del rischio di ipertensione arteriosa correlato alla durata della terapia (82-Chiu CL 2012). Al contrario secondo uno studio precedente la terapia sostitutiva con estrogeni transdermici sembra favorire la riduzione della pressione arteriosa (83-Akkad AA 1997). Uno studio del 2014 riporta che la terapia ormonale sostitutiva è associata a effetti negativi se viene iniziata alcuni anni dopo l'inizio della menopausa (84-Cannoletta M 2014). Gli stessi autori hanno riportato che se l'assunzione della terapia inizia

prima dell'esordio della menopausa e, in particolare con l'estradiolo transdermico o con un'associazione che include progesterone (in particolare il drospirenone), sembra avere un effetto favorevole sulla riduzione della pressione arteriosa (84-Cannoletta M 2014). Occorre segnalare tuttavia che la HRT costituisce un fattore di rischio per la trombosi venosa e arteriosa.

- **Uso di droghe.** L'assunzione di droghe favorisce l'insorgenza di ictus o ne aumenta il rischio già in età giovanile. L'uso di cocaina, in particolare con il fumo (crack) rispetto all'inalazione, può provocare eventi emorragici a causa del brusco aumento della pressione arteriosa. Non sono rare neppure le forme ischemiche, indotte dal vasospasmo e da una trombofilia transitoria. Da tempo è stata riconosciuta un'associazione tra uso di metanfetamina o prodotti simili (ecstasy, anfetamina) ed emorragia cerebrale, verosimilmente indotta dal potente effetto vasopressorio di queste sostanze. Sono numerosi i casi di ictus, sia ischemico che emorragico, associati all'uso di oppiacei, in particolare eroina. La patologia ischemica può essere dovuta a embolia cardiogena da endocardite settica (frequente negli eroinomani che usano la via endovenosa) e gli emboli settici possono danneggiare i vasi intracranici provocando anche emorragie cerebrali.
- **Fattori climatici e inquinamento atmosferico.** Nell'ultimo decennio, un numero crescente di evidenze epidemiologiche e cliniche ha dimostrato il ruolo dei fattori climatici come fattore di rischio cardiovascolare di primaria importanza. Di particolare interesse è il ruolo svolto dai diversi inquinanti ambientali che includono monossido di carbonio, ossido di azoto, anidride solforosa, ozono, piombo e il particolato, rappresentato dalle polveri totali sospese nell'aria che respiriamo. Questi inquinanti sono associati a maggiore ospedalizzazione e mortalità per malattie cardio-cerebrovascolari, soprattutto nelle persone con insufficienza cardiaca congestizia, aritmie frequenti o entrambe. Il secondo elemento riguarda la temperatura ambientale. Una riduzione della temperatura, che si verifica nella stagione invernale, è infatti associata a una aumentata incidenza di eventi cerebrovascolari e recenti evidenze implicano anche il ruolo della temperatura nelle abitazioni.

Bibliografia

- 1) Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;125:3092–3098.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
- 3) Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012;98:941–946.
- 4) Cuende JJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351–2358.
- 5) Fedeli U, Ferroni E, Pigato M, et al. Causes of mortality across different immigrant groups in Northeastern Italy. *PeerJ* 2015;3:e975.
- 6) Fedeli U, Avossa F, Ferroni E, et al. Diverging patterns of cardiovascular diseases across immigrant groups in Northern Italy. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:362-367.
- 7) Del Pinto R, Pietropaoli D, Russomando U, et al. Health status of Afro-Asian refugees in an Italian urban area: a cross-sectional monocentric study. *Public Health* 2018;158:176-182.
- 8) He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920-6.
- 9) Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010;15:251-6.
- 10) ISTAT. Indagine Multiscopo ISTAT “Aspetti della vita quotidiana”. Anno 2017. *Annuario Statistico Italiano* 2018.
- 11) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.

- 12) Larsson SC, Wallin A, Wolk A, et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14:178.
- 13) SPREAD. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII edizione, 2016. http://www.iso-spread.it/capitoli/LINEE_GUIDA_SPREAD_8a_EDIZIONE.pdf
- 14) WHO. Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, World Health Organization (WHO), 2007. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43685/9789241547178_eng.pdf;jsessionid=EB3F50F589AED0E EB18E056E459F2B32?sequence=1
- 15) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012. https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf
- 16) European Commission, Directorate-General Health and Consumers. Survey on Members States' - Implementation of the EU Salt Reduction Framework. Published: 2014-03-07. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/salt_report1_en.pdf
- 17) Donfrancesco C, Ippolito R, Lo Noce C, et al. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake in Italy: results of the MINISAL study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Sep;23(9):850-856.
- 18) Istituto Superiore di Sanità. <http://www.cuore.iss.it/prevenzione/ProgettoMinisal.asp>
- 19) Cappuccio FP, Ji C, Donfrancesco C, et al. Geographic and socioeconomic variation of sodium and potassium intake in Italy: results from the MINISAL-GIRCSI programme. *BMJ Open.* 2015 Sep 10;5(9):e007467.
- 20) Campanozzi A, Avallone S, Barbato A, et al. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure. *PLoS One.* 2015 Apr 8;10(4):e0121183.
- 21) Galletti F, Agabiti-Rosei E, Bernini G, et al. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake by hypertensive patients in Italy: results of the MINISAL-SIIA study program. *J Hypertens.* 2014 Jan;32(1):48-56.
- 22) O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-123.
- 23) Kulbenfus HE, Leval Rutten FD, et al. Atrial fibrillation in elderly, ambulatory patients. In: Kulbentus HE, Olsson SB, Schlepfer M: Atrial fibrillation Kiruna Sweden, AB Hastle, Moindac, Sweden 1982;148-157.
- 24) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort; the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- 25) Wolf PA, Benjamin EG, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131: 790-795.
- 26) Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2016 19;532:h7013.
- 27) Kassim NA, Althouse AD, Qin D, et al. Gender differences in management and clinical outcomes of atrial fibrillation patients. *J Cardiol.* 2017 Jan;69(1):195-200.
- 28) Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-Year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):282-91.
- 29) Lip GY, Laroche C, Boriani G, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015 Jan;17(1):24-31.
- 30) Xiong Q, Proietti M, Senoo K, et al. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol.* 2015 Jul 15;191:172-7.
- 31) Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-473.
- 32) Del Pinto R, Pagliacci S, De Feo M, et al. Prevalence of hypertension and associated cardiovascular risk factors among pharmacies customers: an Italian nationwide epidemiological survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 May 22:2047487319851301.
- 33) Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke.* 2003;34:1114-1119.
- 34) Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke.* 2005;36:809-814.
- 35) Smith DB, Murphy P, Santos P, et al. Gender differences in the Colorado Stroke Registry. *Stroke.* 2009;40:1078-1081.
- 36) Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2007;115:855-860.
- 37) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
- 38) Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685-692.

- 39) Chen R, Ovbiagele B, et al. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci* 2016; 351: 380-386.
- 40) He K, Merchant A, et al. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *Br Med J* 2003; 327:777-782.
- 41) Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Sex differences in the risk of stroke and HbA(1c) among diabetic patients. *Diabetologia*. 2014 May;57(5):918-926.
- 42) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014, 383(9933), 1973-1980.
- 43) Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 May;45(5):1545-1588.
- 44) Dorrance AM, Matin N, Pires PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:462-472.
- 45) Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, et al. Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. *Ann Neurol*. 2010;67:11–20.
- 46) Gruber L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:578–584.
- 47) Zhang X, Shu XO, Gao YT, et al. General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women. *Stroke*. 2009;40:1098–1104.
- 48) Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992–1998.
- 49) ISTAT. <https://dati.istat.it/>. Anno 2017.
- 50) McLaughlin T, Deng A, Gonzales O, et al. Insulin resistance is associated with a modest increase in inflammation in subcutaneous adipose tissue of moderately obese women. *Diabetologia*. 2008;51:2303–2308.
- 51) Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost*. 2004;91:683–689.
- 52) Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem*. 2008 Aug;19(8):491-504.
- 53) Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1138-1153.
- 54) Strasak A, Kelleher CC, Brant LJ, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor of all major forms of cardiovascular death in 28613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008; 125: 232-239.
- 55) Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008; 54: 273-284.
- 56) Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009; 266: 558-570.
- 57) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al, for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
- 58) Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 1): S117-S131.
- 59) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-663.
- 60) Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326-32.
- 61) Primdahl J, Clausen J, Hørslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1771-6.
- 62) Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):522-9.
- 63) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-1235.
- 64) Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
- 65) Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 333-342.
- 66) Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.

- 67) Beelke M, Angeli S, Del Sette M, Gandolfo C, Cabano ME, Canovaro P, Nobili L, Ferrillo F. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med.* 2003 May;4(3):219-223.
- 68) Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
- 69) Wang BR, Ou Z, Jiang T, et al. Independent Correlation of Serum Homocysteine with Cerebral Microbleeds in Patients with Acute Ischemic Stroke due to Large-Artery Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Nov;25(11):2746-2751.
- 70) Snezhitsky VA, Yatskevich ES, Doroshenko EM, et al. Homocysteine as a prognostic marker of atrial remodeling and clinical picture in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation. *Klin Med (Mosk).* 2016;94(1):16-22. Russian.
- 71) Benninger DH, Herrmann FR, Georgiadis D, et al. Increased prevalence of hyperhomocysteinemia in cervical artery dissection causing stroke: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(3):241-246.
- 72) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b3914.
- 73) Rist PM, Buring JE, Kase CS, et al. Buring Migraine and functional outcome from ischemic cerebral events in women. *Circulation.* 2010;122:2551–2557.
- 74) Consoli D, Vidale S, Arnaboldi M, et al. Infections and Chlamydia pneumoniae antibodies influence the functional outcome in thrombolysed strokes. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15;381:95-99.
- 75) Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:S357–S363.
- 76) Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008 Feb;83(2):97-102.
- 77) Stegeman BH, deBastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.
- 78) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011, 343: d6423.
- 79) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, 2015; 350 (may26 13): h2135.
- 80) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012 May 10;344:e2990.
- 81) Center for Disease Control 2014 US.
- 82) Chiu CL, Lujic S, Thornton C, et al. Menopausal hormone therapy is associated with having high blood pressure in postmenopausal women: observational cohort study. *PLoS One.* 2012;7(7):e40260.
- 83) Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, et al. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997;89:97-103.
- 84) Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health.* 2014 Aug 11;6:745-57.

Donna in gravidanza

Fattori di rischio e dati epidemiologici

L'ictus cerebrale nella donna in gravidanza ha un'incidenza di 34 casi per 100.000 parti (1-James AH 2005). La gravidanza e il puerperio aumentano il rischio di ictus (21 casi per 100.000) (2-Lidegaard O 2012), poiché la donna gravida va più facilmente incontro a stasi venosa, edema e ipercoagulabilità.

In particolare l'ipercoagulabilità che si verifica nella donna in gravidanza è associato ad alcuni meccanismi fisiologici quali:

- l'aumento dei fattori procoagulanti (fibrinogeno, fattore VII, VIII, XI e fattore di von Willebrand);
- il calo significativo dei fattori anticoagulanti, specialmente della proteina anticoagulante S (si riduce di oltre il 50%);
- l'aumento della produzione di fibrina e la riduzione della fibrinolisi;
- l'aumento progressivo della massa di sangue circolante da 5 a 7,5 litri a fine gravidanza;

- il rallentamento del ritorno venoso a causa della compressione esercitata dall'utero gravido sulle vene della pelvi e sulle arterie addominali;
- la perdita di elasticità delle pareti venose legato all'effetto specifico degli ormoni della gravidanza;
- il rallentamento dei flussi sanguigni nel circolo placentare;
- l'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi.

La gravidanza è lo stato proinfiammatorio e protrombotico transitorio più importante nella vita di una donna in età fertile; il rischio di trombosi quadruplica all'inizio della gravidanza e progressivamente aumenta fino a 25-60 volte nei 60 giorni post partum.

Premesso quindi che la gravidanza costituisce di per sé un fattore di rischio, occorre inoltre prestare attenzione alle donne ipertese. L'ipertensione in gravidanza è la causa principale di ictus, sia ischemico che emorragico (3-Bateman BT 2007) e indipendentemente dalla causa si associa a un aumento del rischio per la madre e per il feto, con aumento di morbilità e mortalità materna, di nascita pretermine, rallentato accrescimento del feto, ecc. (4-American College of Obstetricians and Gynecologists 2012; 5-Moser M 2012). Tra i fattori di rischio riconosciuti per l'ipertensione in gravidanza vi sono (6-Sibai BM 2002):

- obesità;
- età (> 40 anni);
- ipertensione cronica (in tale condizione la preeclampsia sovrapposta si sviluppa in circa il 25% delle donne in gravidanza);
- storia personale o familiare di preeclampsia o di ipertensione gestazionale;
- nulliparità;
- gravidanze multiple;
- preesistenti malattia vascolari;
- collagenopatie;
- diabete mellito;
- malattia renale.

Inoltre sono a rischio di eventi cerebrovascolari:

- le donne poliabortive, in quanto hanno un rischio doppio di trombosi arteriosa e di ictus rispetto alle donne non poliabortive (OR 3,51);
- i parti prematuri, in quanto aumentano il rischio di eventi cardiocerebrovascolari nella madre;
- le donne con anticorpi antifosfolipidi (LAC-lupus anticoagulant, anti-β2 glicoproteina e anticardiolipina, nel loro complesso definiti anticorpi antifosfolipidi). In particolare tali anticorpi si associano sempre a un aumentato rischio di trombosi arteriosa e venosa e a poliabortività; la trombosi arteriosa si manifesta soprattutto nelle arterie cerebrali di piccolo calibro;
- le donne con abitudine al fumo, in quanto il tabagismo può causare molteplici patologie, con gravi conseguenze per lo sviluppo neurologico e comportamentale del lattante. In particolare può causare un ritardo di crescita intrauterina, una significativa riduzione del peso alla nascita nonché un aumento di mortalità neonatale (morte improvvisa) e incrementa la probabilità di **aborto e** parto prematuro. Si associa, inoltre, a un importante aumento di peso nel periodo postnatale e a un maggior rischio di sovrappeso nell'infanzia (7-Chen A 2006);
- le donne che assumono alcol in gravidanza, in quanto l'alcol aumenta il rischio di danni alla salute del feto e della madre oltre ad avere effetti teratogeni.

Bibliografia

1. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509-516.
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257–2266.

3. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome [published correction appears in *Neurology* 2007;36:1165].
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 125: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.*2012;119:396–407.
5. Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens.*2012;30:1092–1100.
6. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100:369–377.
7. Chen A, Pennell ML, Klebanoff MA, et al. Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol* 2006;35:121–130.

Bambino (da 0 a 11 anni) e adolescente (dai 12 ai 18 anni)

Fattori di rischio e dati epidemiologici

Sovrappeso e obesità. I dati dell'OMS relativi al 2016 riportano che circa 41 milioni di bambini in età prescolare e 124 milioni di bambini con più di 5 anni e adolescenti sono sovrappeso o obesi.

La rilevazione del 2016 del sistema di sorveglianza “Okkio alla salute” (1-Okkio alla salute), sullo stato nutrizionale e sui comportamenti dei bambini (8-9 anni) con particolare riferimento agli stili alimentari e all'abitudine all'esercizio fisico, che ha coinvolto in tutto il territorio nazionale 48.464 genitori e 48.946 bambini di 8-9 anni (classi terze della scuola primaria di primo grado) ha evidenziato che il 21,3% dei bambini partecipanti è in sovrappeso, mentre il 9,3% è obeso.

La rilevazione ha messo in luce la grande diffusione tra i bambini di abitudini alimentari scorrette: l'8% dei bambini salta la prima colazione e il 33% fa una colazione inadeguata, mentre a metà mattina il 53% dei bambini fa una merenda troppo abbondante. Il 20% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura, mentre il 36% consuma quotidianamente bevande zuccherate o gassate.

Riguardo il movimento e la sedentarietà, il 23,5% dei bambini svolge giochi di movimento al massimo un giorno a settimana, il 33,8% svolge attività fisica strutturata al massimo un giorno a settimana e il 18% non ha fatto attività fisica il giorno precedente l'indagine. Si reca a scuola a piedi o in bicicletta solo il 27% dei bambini. Vi sono, infine, abitudini che si radicano ancora di più a causa dell'uso scorretto delle tecnologie vecchie e nuove: il 44 % ha la TV in camera, mentre il 41% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi/tablet/cellulari per più di 2 ore al giorno che è il massimo del tempo raccomandato dagli esperti.

Per quanto riguarda il progetto “HBSC” - Health Behaviour in School-aged Children - (2-HBSC), sui comportamenti collegati alla salute degli adolescenti (ragazzi di 11, 13 e 15 anni), la rilevazione del 2014 ha mostrato che:

- tra gli 11enni il 19% dei maschi e il 13,5% delle femmine è in sovrappeso, mentre il 5,1% dei maschi e il 2,2% delle femmine è obeso;
- tra i 13enni il 19,8% dei maschi e l'11,9% delle femmine è in sovrappeso, mentre il 3,3% dei maschi e l'1,3 % delle femmine è obeso;
- tra i 15enni il 20,8% dei maschi e il 10,3% delle femmine è in sovrappeso, mentre il 3,7% dei maschi e l'1,3% delle femmine è obeso.

I dati sulle abitudini alimentari hanno evidenziato che solo una bassa percentuale di studenti consuma frutta e verdura almeno una volta al giorno (tra gli 11enni il 14,3% dei maschi e il 17,4% delle femmine; tra i 13enni il 13,3% dei maschi e il 17,2% delle femmine; tra i 15enni il 12,9% dei maschi e il 22,7% delle femmine). Rispetto alla precedente rilevazione del 2010, è aumentata la percentuale di adolescenti che passa tre ore o più ore al giorno con il PC, lo *smartphone* o il *tablet*, mentre diminuisce per entrambi i sessi e in tutte le classi di età la percentuale di adolescenti che consuma alcolici almeno una volta a settimana (tra gli 11enni il 7,2% dei maschi e il 3,2% delle femmine; tra i 13enni il 13,2% dei maschi e il 7,6% delle femmine; tra i 15enni il 33% dei maschi e il 21,1% delle femmine), anche se si registra un aumento dei 15enni che dichiarano di essersi ubriacati almeno 2 volte nella vita (maschi da 16,7% a 20,8%; femmine da 10,8% a 16%).

Il sovrappeso e l'obesità dipendono da un eccessivo accumulo di grasso corporeo che viene misurato (in modo approssimativo) attraverso l'Indice di massa corporea (IMC) calcolato come rapporto tra peso, espresso in kg, e il quadrato dell'altezza, espressa in metri, (kg/m^2) (3-Centre for Public Health Excellence at NICE 2006; 4-Hoelscher DM 2013). Per alcune etnie l'IMC non predice in modo ottimale il rischio cardio-cerebrovascolare (5-Crowell JA 2016); in tali categorie, l'elevato rischio nonostante il basso IMC sembra essere correlato a fattori socio-ambientali, quali basso livello socioeconomico, sottosviluppo ed eventi avversi già a partire dalla prima infanzia (ritardo di crescita intrauterino, maltrattamento, incarceramento dei genitori, stress post-traumatico, etc) (6-Hakulinen C 2016; 7-Daniels SR 2009). È inoltre fondamentale durante l'età evolutiva adeguare i valori di IMC a variabili quale l'età e il genere, tenendo presente che la valutazione della circonferenza vita e il rapporto tra circonferenza vita-altezza può aiutare ad aggiungere informazioni sul rischio cardiovascolare (8-Buchan DS 2017). La definizione clinica di sovrappeso/obesità si basa sull'uso dei percentili del rapporto peso/lunghezza o dell'IMC. Infatti, nel bambino fino a 24 mesi la diagnosi di eccesso di peso si basa sul rapporto peso/lunghezza, utilizzando le curve di riferimento dell'OMS del 2006, mentre nelle età successive si basa sull'uso dell'IMC, utilizzando le curve di riferimento dell'OMS del 2006 fino a 5 anni e dell'OMS del 2007 per le età successive (9-de Onis M 2007). Nei bambini più piccoli è sufficiente il rapporto tra peso e altezza per la valutazione di un corretto accrescimento. L'obesità infantile è fortemente associata a condizioni cliniche come gli stati disglicemici e il diabete mellito tipo 2 (10-American Diabetes Association 2017). Di seguito sono riportati i principali effetti a livello cardiovascolare che si riscontrano in una condizione di obesità:

- disfunzione endoteliale;
- aumento della rigidità arteriosa;
- maggiore spessore dell'intima e della media che possono determinare, combinati con l'accumulo di grasso ectopico miocardico, una successiva disfunzione vascolare, ipertensione arteriosa, nonché ipertrofia ventricolare;
- incremento di tessuto adiposo viscerale che può favorire l'insulino-resistenza epatica attraverso il rilascio di mediatori pro-infiammatori o per il fatto di essere il reale substrato per il rilascio degli acidi grassi liberi (11-Shah RV 2014);
- ipertensione arteriosa, una delle comorbidità maggiormente presenti in bambini e adolescenti obesi (12-Lurbe E 2016);
- dislipidemia, problematica non ancora sufficientemente presa in considerazione in età pediatrica ma che considerata la associazione eccesso di peso-iperlipidemia (ipertrigliceridemia in particolare) si è rivelata predittiva di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nella vita adulta. In accordo con altre linee guida internazionali (13-Morrison JA 2012) la Consensus sull'obesità raccomanda di effettuare la misurazione dei lipidi nel sangue (colesterolo, HDL-colesterolo e trigliceridi) nei bambini/adolescenti con obesità a partire dall'età di 6 anni, e di ripeterlo dopo 3 anni, se negativo (14-Valerio G 2018). L'attenzione della famiglia può aiutare a identificare precocemente la presenza di ipercolesterolemia nel bambino;
- disturbi respiratori del sonno, il rischio della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è 4-5 volte maggiore nei bambini e negli adolescenti obesi rispetto alla popolazione generale. La prevalenza dell'OSAS è di circa il 2-3% nella popolazione generale; al contrario nei bambini obesi tale valore può andare dal 13 al 59% (15-Verhulst SL 2008). L'ipertrofia adeno-tonsillare, più frequente nella fascia di età 2-8 anni, può costituire un fattore di esacerbazione delle apnee ostruttive nei bambini obesi, insieme alle anomalie cranio-facciali e alle etnie afro-americana ed asiatica (16-Santamaria F 2012).

Per quanto riguarda il neonato occorre segnalare che l'elevato peso alla nascita e il sovrappeso/obesità materna prima della gravidanza aumentano la possibilità di sviluppare obesità nei primi 5 anni di vita (17-Lurbe E 2018). I bambini nati da donne obese hanno quindi un aumentato

rischio di presentare cardiopatie congenite (18-Mills JL 2010) e cardiomiopatia ipertrofica (19-Zielinsky P 2012).

Un altro fattore di rischio del neonato è lo svezzamento anticipato in quanto l'introduzione di cibi solidi prima dei 4 mesi di vita può favorire l'eccessivo aumento ponderale in età pediatrica (20-Seach KA 2010).

Consumo di tabacco. I dati sui comportamenti degli adolescenti sono forniti sia dall'HBSC che dalla "GYTS" (Global Youth Tobacco Survey) (21-GYTS) e coinvolgono gli studenti tra gli 11 e i 15 anni di età (in particolare la GYTS riguarda studenti dai 13 ai 15 anni).

Secondo i dati della rilevazione HBSC del 2014 la percentuale degli studenti 15enni che dichiara di aver fumato almeno una volta nella vita è il 42,1% tra i maschi e sfiora il 50% tra le femmine. Valori più bassi si rilevano tra i 13enni (19,7% le femmine e 18,5% i maschi) e tra gli 11enni (3,7% i maschi e 2,5% le femmine). È importante notare che, a parte gli 11enni, le femmine sperimentano il fumo più dei maschi. Sempre nel 2014 gli studenti 15enni che hanno dichiarato di fumare tutti i giorni sono il 13,8% dei maschi e il 13,3% delle femmine. È importante segnalare che rispetto al 2010 l'andamento è in crescita. L'indagine GYTS del 2018 ha messo in evidenza che:

- le ragazze sono fumatrici abituali di sigaretta tradizionale nel 24% dei casi contro il 16% dei coetanei maschi, mentre per quanto riguarda la sigaretta elettronica (e-cig) è più alta la percentuale dei ragazzi che ne fanno uso (22% vs 13%). I dati mostrano, inoltre, che in soli 4 anni la diffusione della sigaretta elettronica è diventata paragonabile a quella della sigaretta tradizionale: i fumatori abituali sono più che raddoppiati (attestandosi ora al 18%) mentre i consumatori occasionali sono aumentati del 60% (ora sono il 44%);
- la fascia di età dell'iniziazione al fumo di sigaretta è quella della scuola secondaria di primo grado (10-13 anni);
- si registrano prevalenze di uso abituale dei nuovi prodotti a tabacco riscaldato, di recente ingresso nel mercato italiano, pari al 2% e di uso occasionale pari al 4%; è importante il monitoraggio dell'uso;
- è alta la percezione dei ragazzi che credono di poter smettere quando vogliono (81%), però poco più della metà ha tentato realmente di farlo negli ultimi 12 mesi. Solo 1 intervistato su 2 ha ricevuto un aiuto per riuscire in questo intento; i dati sulla volontà di smettere di fumare non sembrano cambiare nel tempo;
- un ragazzo su 2 riferisce di essere stato esposto al fumo passivo in casa propria nell'ultima settimana;
- la scuola non è percepita come luogo *smoke free* (libero da fumo). Malgrado la normativa rimangono ancora troppo alti i valori del non rispetto del divieto di fumo all'interno e all'esterno degli istituti scolastici ma si riduce la percentuale di insegnanti che fumano all'interno della scuola passando dal 44% del 2010 al 14% del 2018, così come quella degli studenti che scende da 56% del 2010 al 29% del 2018;
- è ancora facile l'accesso all'acquisto di sigarette tradizionali presso le tabaccherie nonostante l'inasprimento della normativa che prevede il ritiro della licenza del gestore nel caso di vendita a minori: il 20% dei ragazzi intervistati riferisce di acquistare le sigarette presso le tabaccherie (nel 2010 erano il 49%); tra coloro che provano a comprare le sigarette presso una tabaccheria, ben il 68% riferisce che nessuno gli ha rifiutato la vendita a causa della minore età;
- l'accesso alla sigaretta elettronica è prettamente di comunità: 8 ragazzi su 10 la ottengono da un amico, il resto l'ha acquistata attraverso diversi canali (rivenditore, farmacia, Internet, ecc.). Tra chi tenta l'acquisto presso un rivenditore, il 76% dichiara di non aver ricevuto il rifiuto di vendita per minore età, previsto dalla legge anche per le sigarette elettroniche.

Utilizzo di dispositivi elettronici. Il forte aumento della diffusione e dell'utilizzo, a partire dalla prima infanzia, di dispositivi elettronici, quali TV, videogiochi, smartphone e tablet, predispone a uno stile di vita sedentario, con tutti gli effetti cardiometabolici che ne conseguono, nonché a problematiche nei campi dello sviluppo neurocognitivo e delle interazioni sociali. In particolare uno studio

conferma come la percentuale di bambini fino a 8 anni di età che usa tablets, smartphones o altri dispositivi mobili sia aumentata dal 38% del 2011 al 72% nel 2013. Restringendo il campo ai bambini al di sotto dei 2 anni, tale incremento è altrettanto importante: dal 10% nel 2011 al 38% nel 2013 (22-Rideout V 2013). L'uso di media elettronici nei primi anni di vita per più di 2 ore al giorno (23-Bozzola E 2018) così come l'utilizzo di videogames e in generale la video-esposizione (il semplice guardare la televisione) durante l'infanzia e l'adolescenza favoriscono la sedentarietà e l'aumento del peso che può portare alla vera e propria obesità specie se associata ad abitudini dietetiche scorrette (24-Hinkley T 2014; 25-Velde SJ 2012). Secondo una recente allerta dell'OMS l'81% degli adolescenti tra gli 11 e i 17 anni non pratica una sufficiente attività fisica. L'effetto obesogenico della sedentarietà può essere sì mediato da un inadeguato livello di attività fisica (26-Pearson N 2014), ma molte volte (come nel caso della televisione) l'incremento ponderale è attribuito all'associazione con comportamenti alimentari non salutari; vedi anche [Prevenzione primaria, bambino e adolescente](#) (27-Pearson N 2011).

Inoltre sono fattori che possono contribuire all'aumento di peso:

- la riduzione quantitativa delle ore di riposo notturno in quanto associata a un aumentato apporto energetico (modello dietetico non salutare) e a una riduzione del dispendio energetico (periodi di sedentarietà prolungata), con successivo incremento della massa grassa. Inoltre sembra essere correlata all'insulino resistenza (28-Felso R 2017);
- il livello socioeconomico che ha un impatto diretto sulla qualità della nutrizione e delle abitudini di vita, compresi l'adeguato accesso a impianti sportivi e l'istruzione. È stato riportato, infatti, che un'alimentazione adeguata, di alta qualità, caratterizzata dal consumo appropriato di cereali integrali, piatti magri, pesce, prodotti caseari a basso contenuto di grassi, verdure fresche e frutta, sia associata a una situazione di maggiore benessere socioeconomico; al contrario, una dieta ricca di alimenti fortemente calorici e con basso potere nutritivo (cereali raffinati, grassi aggiunti) è preferenzialmente seguita da famiglie appartenenti a un più basso livello socioeconomico (29-Darmon N 2008). Allo stesso modo, una revisione sistematica del 2015 ha segnalato come bambini appartenenti a un basso livello socioeconomico abbiano un incremento di peso più marcato sin dalla nascita nonché una maggiore prevalenza di obesità in bambini e adulti (30-Cameron AJ 2015).

Bibliografia

- 1) Sistema di sorveglianza "Okkio alla salute". Rilevazione 2016. <http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/>
- 2) Sistema di sorveglianza "HBSC" (Health Behaviour in School-aged Children). Rilevazione 2014. <http://www.hbnc.unito.it/>
- 3) Centre for Public Health Excellence at NICE (UK); National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2006 Dec.
- 4) Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, et al. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113:1375-94.
- 5) Crowell, JA, Davis, K.E. Joung, et al. Metabolic pathways link childhood adversity to elevated blood pressure in midlife adults. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10:580-588.
- 6) Hakulinen C, L. Pulkki-Raback, M. Elovainio, et al. Childhood psychosocial cumulative risks and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med.* 2016;78:171-81.
- 7) Daniels SR. The use of IMC in the clinical setting. *Pediatrics* 2009;124:S35-S41.
- 8) Buchan DS, McLellan G, Donnelly S, Arthur R. Diagnostic performance of Body mass Index, Waist Circumference and the Waist-to-Height Ratio for identifying cardiometabolic risk in Scottish pre-adolescents. *Ann Hum Biol.* 2017;44:297-302.
- 9) de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO ^{[[1]]}_{[[2]]} growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-7.
- 10) American Diabetes Association. 12. Children and adolescents. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S105-S113.
- 11) Shah, R.V., V.L. Murthy, S.A. Abbasi, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1221-35.

- 12) Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-1920.
- 13) Morrison JA, Glueck CJ, Woo JG, Wang P. Risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes retained from childhood to adulthood predict adult outcomes: the Princeton LRC Follow-up Study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012(1):6.
- 14) Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018 Jul 31;44(1):88.
- 15) Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, et al. Sleep-disordered Breathing, Obesity, and Airway inflammation in Children and Adolescents. *Chest* 2008;34:1169-75.
- 16) Santamaria F, Montella S, Pietrobelli A. Obesity and pulmonary disease: unanswered questions. *Obes Rev* 2012; 13:822-33.
- 17) Lurbe E., Aguilar F., Álvarez J, et al. Determinants of cardiometabolic risk factors in the first decade of life: a longitudinal study starting at birth. *Hypertension*. 2018; 71(3):437-443.
- 18) Mills JL, Troendle J, Conley MR, et al. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6):1543-9.
- 19) Zielinsky P, Piccoli AL Jr. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev*. 2012; 88: 273–278.
- 20) Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, et al. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34:1475-9.
- 21) Sistema di sorveglianza “GYTS” (Global Youth Tobacco Survey). Rilevazione 2018. <https://www.who.int/tobacco/surveillance/gyts/en/>; <http://www.epicentro.iss.it/gyts/Indagine2018.asp>
- 22) Rideout V, Saphir M, Pai S, et al. Zero to eight: children’s media use in America 2013. *Common Sense Media*. 2013.
- 23) Bozzola E., Spina G., Ruggiero M., et al. Media devices in pre-school children: the recommendations of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr*. 2018; 14;44(1):69.
- 24) Hinkley T, Verbestel V, Ahrens W, et al. Early childhood electronic media use as a predictor of poorer well-being: a Prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(5):485-92.
- 25) Velde SJ, van Nassau F, Uijtdewilligen L, et al. Energy balance-related behaviours associated with overweight and obesity in preschool children: a systematic review of prospective studies. ^[1]_{SEP} *Obes Rev* 2012; 13:56-74.
- 26) Pearson N, Braithwaite RE, Biddle SJ, van Sluijs EM, Atkin AJ. Associations between sedentary behaviour and physical activity in children and adolescents: a meta-analysis. *Obes Rev* 2014; 15:666-75.
- 27) Pearson N, Biddle SJ. Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents, and adults A systematic review. *Am J Prev Med* 2011; 41:178-88.
- 28) Felso R, Lohner S, Hollody K, et al. Relationship between sleep duration and childhood obesity: systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2017; 27:751–761.
- 29) Darmon N, Drewnowski A. Dose social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(5):1107-17.
- 30) Cameron A.J., Spence A.C., Laws R., et al. 2015. Review of the relationship between socioeconomic position and the early-life predictors of obesity. *Curr Obes Rep*. 2015; 4(3):350-62.

Giovane adulto (dai 19 ai 29 anni)

Fattori di rischio e dati epidemiologici

In questa fascia di età è necessario considerare eziologie diverse da quelle che interessano altre epoche della vita, tra cui l’abuso di sostanze, la dissezione delle arterie carotidi e vertebrali e alcune condizioni genetiche. La dissezione delle arterie carotidi e vertebrali è la seconda causa più comune di ictus nei giovani (10-25% degli ictus ischemici in età giovanile) e le arterie vertebrali nel loro decorso extracranico sono la sede più comunemente colpita (1-Ducrocq X 1999; 2-Cotter PE 2013; 3-Bogousslavsky J 1992; 4-Gautier JC 1989; 5-Lisovoski F 1991); la maggior parte delle dissezioni sono spontanee (6-Mokri B 1986). Tra le cause cardioemboliche, la prima causa di ictus ischemico tra i pazienti giovani (7-Cotter PE 2013; 8-Bassetti C 1996), uno degli aspetti più controversi è l’embolia paradossa da forame ovale pervio che ha una prevalenza del 25% nella popolazione generale e approssimativamente del 50% nei pazienti con ictus giovanile (9-Smajlovic D 2015; 10-Ferro JM 2010). Alterazioni dei globuli rossi come nell’anemia falciforme, i disordini piastrinici e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi sono condizioni che devono essere indagate e considerate in appropriati scenari clinici (11-Kalaria C 1995; 12-Morris JG 2010).

In questa fascia di età la prevalenza dei fattori di rischio classici (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie) è bassa, ma si iniziano a strutturare comportamenti che possono condizionarne la futura comparsa. Tra questi sono rilevanti il consumo rischioso e dannoso di alcol, il tabagismo, l'insufficiente attività fisica e il sovrappeso corporeo (13-Sloan MA 1998; 14-Sundell L 2008).

I dati ISTAT del 2016 (15-<https://www.istat.it/it/salute-e-sanita>) forniscono informazioni sulla prevalenza dell'abitudine al fumo, del consumo di alcol, della sedentarietà e del sovrappeso/obesità nella fascia di popolazione compresa tra i 18 e i 24 anni.

- **Abitudine al fumo.** Per quanto riguarda il tabagismo, l'abitudine al fumo è maggiore nei maschi rispetto alle femmine (24% dei ragazzi rispetto al 18% delle ragazze).
- **Consumo rischioso e dannoso di alcol.** Anche per quanto riguarda il consumo di alcol i maschi seppur di poco superano le femmine, i dati infatti indicano che il 66% dei maschi e il 61% delle femmine assume bevande alcoliche occasionalmente, mentre solo il 12% dei maschi e il 3% delle femmine riferisce un consumo giornaliero. Il consumo di alcol avviene prevalentemente al di fuori dei pasti (54% dei maschi e 41% delle femmine) solo il 13% dei maschi e il 9% delle femmine dichiara di consumare esclusivamente vino o birra. La popolazione giovane (18-24 anni) è quella più a rischio di consumo eccessivo di alcol in un breve arco di tempo (*binge drinking*) che viene riportato dal 17% dei soggetti intervistati (21,8% dei maschi e 11,7% delle femmine). Questo eccessivo consumo in un breve arco di tempo avviene più frequentemente a casa di amici (41% per i maschi, 37% per le femmine), meno frequentemente nei ristoranti (21% e 17%) o a casa propria (11% e 6%).
- **Sedentarietà.** Per quanto riguarda la sedentarietà invece sono più pigre le femmine: il 29% di esse dichiara infatti di non praticare attività fisica e di non fare alcuno sport, rispetto al 21% dei maschi.
- **Sovrappeso/obesità.** Sebbene pigre le femmine sono un po' più attente dei maschi a tenere sotto controllo il peso corporeo, secondo i dati ISTAT infatti il 19% dei maschi e l'11% delle femmine è risultato in sovrappeso. Non ci sono invece differenze di genere per quanto riguarda l'obesità, il 3% dei maschi e il 3% delle femmine è risultato obeso (dati ISTAT).

Principali fattori di rischio del giovane adulto

I fattori di rischio che hanno un maggiore impatto sul giovane adulto sono:

- patologie vascolari diverse dalla arteriosclerosi (come la dissezione delle arterie carotidi e vertebrali);
- patologie cardiache emboligene;
- consumo rischioso e dannoso di alcol;
- uso di droghe;
- tabagismo
- uso di contraccettivi orali
- sedentarietà/scarsa attività fisica
- consumo rischioso e dannoso di alcol
- scorretta alimentazione (ricca di grassi saturi e/o sodio e/o povera di verdure, frutta e pesce e/o caratterizzata da un apporto calorico inadeguato rispetto al fabbisogno energetico)
- sovrappeso/obesità

Bibliografia

1. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, et al. Cerebral ischemic accidents in young subjects. A prospective study of 296 patients aged 16 to 45 years. Rev Neurol (Paris) 1999; 155:575–582.
2. Cotter PE, Martin MPJ, Ring L, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. Neurology 2013; 80:1546–1550.
3. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. Neurol Clin 1992; 10:113.

4. Gautier JC, Pradat-Diehl P, Loron P, et al. Cerebral vascular accidents in young subjects. A study of 133 patients 9 to 45 years of age. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145:437–442.
5. Lisovski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people: a study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:576–579.
6. Mokri B, Sundt TM, Houser OW, et al. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 1986; 19:126.
7. Cotter PE, Martin MPJ, Ring L, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013; 80:1546–1550.
8. Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, et al. Recurrence of cervical artery dissection: a prospective study of 81 patients. *Stroke* 1996; 27:1804–1807.
9. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11:157–164.
10. Ferro JM, Massaro AR, Mas J-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* 2010; 9:1085–1096.
11. Kalaria C, Kittner SJ. Cerebrovascular diseases: controversies and challenges. Chapter: the therapeutic value of laboratory testing for hypercoagulable states in secondary stroke prevention. *Neurol Clin* 1995; 33:501–513.
12. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010; 41:2985–2990.
13. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 1688–1693.
14. Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, et al. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke* 2008; 39:3179–3184.
15. ISTAT. <https://www.istat.it/it/salute-e-sanita>

Adulto (dai 30 ai 65 anni)

Fattori di rischio e dati epidemiologici

L'età è il fattore di rischio più importante riconosciuto da tutti gli algoritmi impiegati per il calcolo del rischio cardiovascolare globale. Le persone di età inferiore ai 50 anni sono di solito considerate a basso rischio indipendentemente dalla presenza di altri fattori; tuttavia, al di sotto dei 50 anni di età è fondamentale identificare quei soggetti con storia familiare di malattia cardiovascolare, in particolare precoce, che dovrebbero essere studiati per eventuali ipercolesterolemie familiari.

Nella fascia di età dai 30 ai 65 anni aumenta la prevalenza dei classici fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, dislipidemie e diabete mellito.

Pertanto, in questa fascia di età è opportuno sviluppare attività di prevenzione finalizzate alla diagnosi precoce, incoraggiando il controllo periodico della pressione arteriosa, della glicemia e della lipidemia. Si riportano di seguito i fattori di rischio maggiormente riscontrati nell'adulto.

- **Abitudine al fumo.** La percentuale dei fumatori in questa fascia di età è del 29% tra i maschi e del 19% tra le femmine. Vivere con un partner fumatore o essere esposti al fumo passivo nel posto di lavoro aumenta il rischio di malattie cardiovascolari del 30%.
- **Consumo rischioso e dannoso di alcol.** È stata riscontrata un'associazione lineare positiva tra consumo di alcol, pressione arteriosa, prevalenza di ipertensione e rischio di eventi cardiovascolari. Il *binge drinking* può avere un forte effetto sulla pressione arteriosa (1-Williams B 2018). In Italia il 32% della popolazione maschile consuma alcol quotidianamente (il 10% tra le femmine) mostrando una riduzione rispetto ai dati rilevati nel 2007 quando era del 47% nei maschi e del 17% nelle femmine. Il consumo avviene al di fuori dei pasti per il 47% dei maschi e il 24% delle femmine. Tra gli adulti il fenomeno del *binge drinking* ha una maggiore diffusione tra le mura domestiche (27,4% tra i maschi e 29,2% tra le femmine) rispetto ai giovani adulti anche se le occasioni preferite rimangono gli incontri a casa di amici (42% per i maschi e 44,9% per le femmine) o il ristorante (31% e 32% rispettivamente).
- **Sovrappeso/obesità.** Nelle persone con meno di 60 anni è raccomandato un IMC di circa 20-25 kg/m², una circonferenza della vita <94 cm per i maschi e <80 cm per le femmine (2-Piepoli MF 2016). Nel nostro Paese tra i 25 e i 65 anni cresce il numero di persone in sovrappeso (50% tra i maschi e 24% tra le femmine) e degli obesi (13% tra i maschi e 8% tra le femmine). In questa

fascia di età il 35% dei maschi e il 39,8% delle femmine riferisce di non svolgere attività fisica. Il consumo regolare di bevande analcoliche zuccherate è stato associato a sovrappeso, sindrome metabolica, diabete di tipo 2, e maggior rischio cardiovascolare. (2-Piepoli MF 2016).

- Diabete. Secondo i dati ISTAT (3-<http://www4.istat.it/it/archivio/202600>) nel 2016 rispettivamente il 6,2% e il 4,0% della popolazione maschile e femminile di età compresa tra i 44 e i 65 anni dichiara di essere affetta da diabete. Il diabete è una patologia fortemente associata al disagio socioeconomico. Tra le femmine le disuguaglianze sono maggiori in tutte le classi di età: le femmine diabetiche di 44-65 anni con laurea sono l'1,4%, le coetanee con al massimo la licenza media il 5,9% (i maschi della stessa classe di età sono rispettivamente il 4,2 e il 7%). Tra i 45-64enni la percentuale di persone obese che soffrono di diabete è del 28,9% per i maschi e del 32,8% per le femmine (per i non diabetici rispettivamente 13,0% e 9,5%). Nella stessa fascia di età il 47,5% dei maschi e il 64,2% delle femmine con diabete non praticano alcuna attività fisica leggera nel tempo libero (3-<http://www4.istat.it/it/archivio/202600>).
- Dislipidemie. Nella fascia di età tra 35 e 65 anni il 64% dei maschi e il 65% delle femmine ha una colesterolemia >200 mg/dl.
- Ipertensione arteriosa. La prevalenza e l'incidenza dell'ipertensione arteriosa aumentano con l'avanzare dell'età. La relazione continua tra pressione arteriosa e rischio di eventi è stata evidenziata in tutte le classi di età e in tutte le etnie (4-Thomopoulos C 2016). Gli alti livelli di pressione diastolica sono associati a un aumentato rischio nei pazienti di età inferiore ai 50 anni rispetto ai pazienti più anziani. La pressione diastolica tende a ridursi in età avanzata come conseguenza dell'irrigidimento delle pareti arteriose. Di conseguenza, dopo i 50 anni di età la pressione sistolica tende ad assumere un'importanza maggiore come fattore di rischio e sembra diventare un predittore di eventi più rilevante rispetto alla pressione diastolica. Nell'ambito del Progetto CUORE, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità, i dati sui soggetti di età compresa tra i 35 e i 65 anni mostrano che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in questa fascia di età è del 46% tra i maschi e del 29,5% tra le femmine (5-<http://www.cuore.iss.it/fattori/CuoreData.asp>). Deve essere ricordato che tra le donne la prevalenza di ipertensione cambia in maniera rilevante tra la fascia di età 45-54 (27%) e 55-64 (52%), presumibilmente in rapporto con l'insorgenza della menopausa. In analogia con quanto osservato in altri Paesi, il dato relativo alla consapevolezza dell'ipertensione e a un adeguato trattamento è più elevato tra le femmine (27,9%) che tra i maschi (15,9%).
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). Vi è evidenza di una relazione positiva tra OSAS e ipertensione, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, ictus e insufficienza cardiaca. L'OSAS interessa circa il 9% delle femmine adulte e il 24% dei maschi adulti ed è stato associata a un rischio relativo di 1,7 per morbilità e mortalità cardiovascolare (6-Gonzaga C 2015).
- Disfunzione erettile. Un elemento da considerare in questa fascia di età è la comparsa di disfunzione erettile. La disfunzione erettile è infatti associata a eventi cardiovascolari futuri nei maschi senza e con malattia cardiovascolare accertata e può precedere infarto miocardico, ictus cerebrale e arteriopatia periferica di un periodo che di solito va da 2 a 5 anni (in media 3 anni). In una recente metanalisi la disfunzione erettile si associa a un aumento del 21% del rischio di ictus cerebrale (7-Vlachopoulos CV 2013).

Principali fattori di rischio dell'adulto

Occorre ricordare che nell'adulto si assiste a un progressivo aumento della prevalenza dei più importanti fattori di rischio.

- Tabagismo
- Sedentarietà/scarsa attività fisica
- Consumo rischioso e dannoso di alcol
- Scorretta alimentazione (ricca di grassi saturi e/o sodio e/o povera di verdure, frutta e pesce e/o caratterizzata da un apporto calorico inadeguato rispetto al fabbisogno energetico)
- Sovrappeso ed obesità
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemie
- Intolleranza al glucosio
- Diabete
- Fibrillazione atriale
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva

Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39:3021-104.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37:2315–2381.
3. ISTAT. <http://www4.istat.it/it/archivio/202600>
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016; 34:613–622.
5. Istituto superiore di sanità. Progetto CUORE. <http://www.cuore.iss.it/fattori/CuoreData.asp>
6. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. J Hum Hypertens 2015; 29:705–712.
7. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013; 6(1):99-109.

Anziano (oltre i 65 anni)

Fattori di rischio e dati epidemiologici

- Età. L'incidenza di eventi cerebrovascolari aumenta a partire dai 55 anni e raddoppia per ogni decade successiva. La maggior parte degli ictus si verifica infatti dopo i 65 anni (1-Benjamin EJ 2018). È stato ipotizzato che con l'avanzare degli anni da una parte si riduca la capacità metabolica delle cellule neurali nel contrastare lo stress ossidativo e dall'altra aumenti la risposta infiammatoria con l'attivazione di chemochine e citochine (1-Benjamin EJ 2018). Per quanto riguarda le differenze di genere l'incidenza è maggiore nei maschi fino ai 75 anni, in seguito la differenza tra i due sessi si riduce e diventa maggiore nelle femmine dopo gli 85 anni (2-Dehlendorff C 2015; 3-Russo T 2011; 4-Popa-Wagner A 2012).
- Abitudine al fumo. In Italia la maggioranza degli ultra64enni non fuma (63%) o ha smesso di fumare da oltre un anno (27%), ma una persona su 10 è ancora fumatore (10%). Il consumo medio giornaliero è di circa 11 sigarette, tuttavia quasi 2 fumatori su 10 ne consumano più di un pacchetto al giorno. Dalla classe di età 65-74 anni a quella degli ultra84enni la quota di fumatori scende dal

14% al 2%, mentre la quota di ex fumatori scende dal 30% al 20%. Il fumo di sigaretta è più frequente fra gli uomini (13% degli uomini; 7% delle donne) e nelle classi economicamente più svantaggiate (14% di coloro che hanno molte difficoltà economiche; 9% di chi non ne ha) (5-Passi d'Argento 2016-2017).

- **Scarsa attività fisica/inattività fisica.** È un fattore di rischio strettamente correlato con l'aumento di peso che non deve essere trascurato nell'anziano anche dopo gli 80 anni di età (6-Dorrance AM 2014; 7-Willey JZ 2017). Secondo i dati dell'indagine 2016-2017 del sistema di sorveglianza Passi d'Argento la quota di sedentari cresce al crescere dell'età (raggiunge il 64% dopo gli 85 anni), è leggermente maggiore fra le donne, tra coloro che hanno molte difficoltà economiche (48% di coloro che hanno molte difficoltà economiche; 34% di chi non ne ha) o un basso livello di istruzione, anche se non è trascurabile fra i laureati, ed è maggiore fra chi vive solo. Circa il 12% degli intervistati ha problemi nella deambulazione; fra questi circa 1 su 10 riferisce di praticare ginnastica riabilitativa: sono soprattutto persone fra i 65 e i 74 anni di età (19%), economicamente più agiate (15%) o più istruite (18%) (5-Passi d'Argento 2016-2017).
- **Consumo di alcol.** In Italia circa 6 anziani (con più di 64 anni) su 10 dichiarano di non consumare abitualmente bevande alcoliche, 2 su 10 dichiarano un consumo moderato, mentre 2 su 10 riferiscono un consumo "a rischio" per la loro salute, poiché bevono mediamente più di 1 Unità Alcolica (U.A.) al giorno. Il consumo di alcol a rischio è più frequente fra gli uomini (32%) rispetto alle donne (8%), si riduce con l'età (dal 23% fra i 64-74enni al 9% fra gli ultra84enni) e, come per il resto della popolazione, resta prerogativa delle classi socialmente più avvantaggiate per reddito (23% di chi non ha difficoltà economiche; 13% di chi riferisce molte difficoltà economiche) o per istruzione (23% di chi ha un titolo di studio superiore alla scuola media; 15% di chi ha al massimo la licenza elementare). Il consumo di alcol è mediamente più frequente al Nord rispetto al Sud (23% nel Nord, 20% nel Centro e 13% nel Sud-Isole). (5-Passi d'Argento 2016-2017).
- **Sovrappeso/obesità.** Nel nostro Paese il 57% degli ultra64enni risulta in eccesso ponderale (43% in sovrappeso e 14% obeso). L'eccesso ponderale è una condizione meno frequente con l'avanzare dell'età e l'obesità, in particolare, è più frequente fra le persone con difficoltà economiche e con un basso livello di istruzione. Differenze di genere si notano solo per il sovrappeso, significativamente più frequente fra gli uomini. Superati i 75 anni di età, oltre a ridursi la quota di anziani in eccesso ponderale, aumenta progressivamente la percentuale di anziani che perdono peso (riduzione maggiore del 5% del peso iniziale o maggiore di 4,5 kg rilevata negli ultimi 12 mesi) indipendentemente dalla loro volontà, che è pari all'8% ed è più frequente fra gli ultra85enni (10%). Questo aspetto si verifica più spesso tra coloro che hanno patologie croniche (11% fra chi ha almeno due patologie croniche; 6% di chi non riferisce alcuna diagnosi di cronicità) e che hanno molte difficoltà economiche (10% di chi riferisce molte difficoltà economiche; 7% di chi dichiara di non avere difficoltà economiche) (5-Passi d'Argento 2016-2017).
- **Ipertensione arteriosa.** Per l'anno 2017 la percentuale di soggetti che riferiscono di essere affetti da ipertensione arteriosa nella classe di età 65-74 anni è pari al 44,8% (45,1% maschi e 44,6% femmine), mentre oltre i 74 anni di età sale al 54,6% (52,6% maschi e 56% femmine) (8-Indagine Multiscopo ISTAT).
- **Diabete.** Nel 2017 la percentuale di soggetti diabetici nella classe di età 65-74 anni è pari al 14,9% (17,6% maschi e 12,5% femmine), mentre oltre i 74 anni sale al 19,5% (20,4% maschi e 18,9% femmine) (8-Indagine Multiscopo ISTAT).
- **Fibrillazione atriale (FA).** In questa fascia di età è il disturbo del ritmo più frequente dopo le aritmie extrasistoliche. L'incidenza e la prevalenza di FA sono molto più frequenti nelle classi di età più avanzate e l'incidenza di FA, che è in costante crescita nella popolazione come conseguenza dell'incremento dell'aspettativa di vita, aumenta in maniera significativa dopo i 55 anni (vedi anche [Aritmie](#)). Un recente studio italiano (il progetto FAI), condotto su una popolazione di

ultra65enni assistiti dai MMG partecipanti, (6.000 soggetti) ha, invece, dimostrato che la prevalenza della FA è dell'8,3% (9,1% nei maschi e 7,3% nelle femmine) (9-Di Carlo A comunicazione orale 2018). Questo dato, ancorché preliminare e in linea con altri dati (10-Goldstein LB 2011), indica che circa un anziano su 12 è affetto da FA e, dunque, che tale patologia colpisce circa 1.100.000 ultra65enni. Lo studio ha anche dimostrato che la prevalenza della FA:

- è più elevata nei maschi;
- è strettamente correlata all'età, con tassi che oscillano, nei maschi, tra il 3,4% nella classe di età 65-69 anni e il 19% nei dopo gli 85 anni, e, nelle femmine, tra il 2,5% nella classe di età 65-69 anni, ed il 13,8% nelle ultra85enni;
- la presenza di alcuni fattori di rischio e/o di precedenti patologie (quali ipertensione arteriosa, infarto miocardico, scompenso cardiaco, altra aritmia cardiaca, iperglicemia, diabete mellito, ipercolesterolemia, consumo di alcol, alterata funzionalità renale, ictus cerebrale), favorisce l'insorgenza della FA.

L'ictus da embolizzazione auricolare associata a FANV riguarda il 10% circa di tutti gli ictus, con una più alta percentuale nel grande anziano (11-Wolf PA 1991).

Da alcuni studi è emerso che le donne presentano una maggiore prevalenza di ipertensione, diabete mellito, tireopatie, cardiopatie valvolari e scompenso cardiaco con una frazione di eiezione conservata e hanno una minore prevalenza di coronaropatie (12-Ko D 2016; 13-Schnabel RB 2015; 14-Piccini JP 2016; 15-Lip GY 2015); di contro, gli uomini manifestano più frequentemente coronaropatie e FA idiopatica (16-Dagres N 2007). In un recente studio è stato evidenziato che diabete, fumo, alcolismo, cardiomiopatie non ischemiche, coronaropatie e sindrome delle apnee ostruttive notturne sono comorbidità presenti più comunemente negli uomini; inoltre le donne sono affette più frequentemente dalla FA parossistica, mentre gli uomini dalla FA permanente (17-Antonio González-Hermosillo J 2019).

Principali fattori di rischio dell'anziano

- Età
- Tabagismo
- Scarsa attività fisica/inattività fisica
- Consumo rischioso e dannoso di alcol
- Scorretta alimentazione
- Sovrappeso ed obesità
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemie
- Diabete
- Cardiopatie
- Fibrillazione atriale
- Vasculopatie
- Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)
- Terapia ormonale sostitutiva

Bibliografia

- 1) Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 20;137:e67-e492.
- 2) Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001967.
- 3) Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res* 2011; 2011:108785.

- 4) Popa-Wagner A, Buga AM, Turner RC, et al. Cerebrovascular disorders: role of aging. *J Aging Res.* 2012; 2012:128146.
- 5) Sistema di sorveglianza Passi d'Argento. Indagine 2016-2017. <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
- 6) Dorrance AM, Matin N, Pires PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12:462-72.
- 7) Willey JZ, Moon YP, Sacco RL, et al. Physical inactivity is a strong risk factor for stroke in the oldest old: findings from a multi-ethnic population (the Northern Manhattan Study). *Int J Stroke* 2017; 12:197-200.
- 8) ISTAT. Indagine Multiscopo ISTAT "Aspetti della vita quotidiana". Anno 2017. *Annuario Statistico Italiano* 2018.
- 9) Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population. Final results from the progetto FAI. *La fibrillazione atriale in Italia. XLIX Congresso Società Italiana di Neurologia.* Roma, 27-30 Ottobre 2018.
- 10) Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42(2):517-84.
- 11) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22:983-8.
- 12) Ko D, Rahman F, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun;13(6):321-32.
- 13) Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015 Jul 11;386(9989):154-62.
- 14) Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-Year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):282-91.
- 15) Lip GY, Laroche C, Boriani G, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015 Jan;17(1):24-31.
- 16) Dagues N, Nieuwlaat R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 6;49(5):572-7.
- 17) Antonio González-Hermosillo J, Baños-González MA, Guevara-Valdivia ME, et al. Gender differences and management of stroke risk of nonvalvular atrial fibrillation in an upper middle-income country: Insights from the CARMEN-AF registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 Jan 17;22:117-122.

5. PREVENZIONE PRIMARIA E PROMOZIONE DI STILI DI VITA SALUTARI

La prevenzione primaria è l'arma più importante per contrastare le malattie cardio-cerebrovascolari. E' indispensabile intervenire lungo tutto il corso dell'esistenza (approccio *life-course*), per assicurare a ogni bambino un buon inizio, per prevenire comportamenti non salutari durante l'infanzia e l'adolescenza, per ridurre il rischio di insorgenza delle citate patologie nell'adulto, nonché per arrivare a un invecchiamento sano e attivo. Per la prevenzione primaria delle malattie cerebrovascolari è fondamentale, altresì, gestire adeguatamente l'eventuale presenza di condizioni patologiche che aumentano il rischio di ictus (ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete mellito, fibrillazione atriale), anche attraverso le opportune terapie laddove non siano sufficienti gli interventi comportamentali.

Adozione di stili di vita salutari

- Non fumare o cessare il consumo di prodotti del tabacco ed evitare l'esposizione al fumo passivo. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che il ricorso a un sostegno professionale può aumentare le probabilità di smettere di fumare. Le strategie che si sono dimostrate efficaci sono: 1) il consiglio del medico; 2) l'intervento strutturato degli infermieri; 3) il counseling individuale; 4) la terapia di gruppo; 5) la terapia farmacologica.
- Evitare il consumo rischioso e dannoso di alcol. Pur non esistendo una quantità di alcol da bere sicura per la salute e tenendo presente che l'unica tutela realmente efficace è non berne, il consumo non dovrebbe mai superare le 2 Unità Alcoliche (U.A.) al giorno per i maschi di età compresa tra i 18 e i 65 anni, 1 U.A./die per le femmine di età superiore a 18 anni e per gli ultra65enni (maschi e femmine), dove 1 U.A. è pari a 12 grammi di alcol puro, che corrispondono a 330 ml di birra a 4,5°, oppure a 125 ml di vino a 12° oppure a 40 ml di superalcolico a 40°. Minorenni e donne in gravidanza e allattamento non devono assolutamente consumare bevande alcoliche.
- Seguire una corretta alimentazione, varia ed equilibrata. In particolare occorre prestare attenzione agli aspetti di seguito riportati.
 - Garantire un apporto calorico alimentare adeguato rispetto al fabbisogno energetico.
 - Prediligere il consumo di verdura e frutta, cereali, pesce, acidi grassi insaturi (come l'olio extravergine di oliva) e limitare l'assunzione di acidi grassi saturi e trans: contribuiscono alla riduzione del peso corporeo, della colesterolemia e della glicemia (1-Mente A 2009; 2-Sofi F 2010; 3-Estruch R 2013). I dati disponibili suggeriscono che l'assunzione di acidi grassi saturi e trans tende ad aumentare la colesterolemia totale e LDL. Al contrario, gli acidi grassi polinsaturi (cioè quelli della serie n-6 come l'acido linoleico) inducono effetti opposti. I monoinsaturi come l'acido oleico riducono anche la colesterolemia totale e LDL, sebbene in misura minore rispetto ai polinsaturi n-6. Un apporto lipidico del 30-35% delle calorie totali è probabilmente adeguato per controllare la colesterolemia totale e LDL. L'assunzione degli acidi grassi saturi dovrebbe essere limitata a meno del 10% delle calorie totali giornaliere, mentre quella degli acidi grassi trans meno dell'1%, privilegiando i prodotti lattiero-caseari. Il ruolo esatto e il contributo del colesterolo alimentare (il colesterolo è presente solo negli alimenti di derivazione animale) alla colesterolemia e all'aterogenesi sono ancora dibattuti: tuttavia è stato dimostrato che il colesterolo alimentare aumenta la colesterolemia LDL, sebbene questo effetto sia molto meno importante di quello degli acidi grassi saturi o trans. Le fibre alimentari riducono la concentrazione di lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Questo effetto è più pronunciato per le fibre solubili o che formano il gel, cioè pectine, gomma, beta-glucani, mucillagini ed emicellulosa, basti pensare che il consumo di 5-10 grammi/die di fibre solubili come beta-glucani, glucomannano, guar e psillio riduce la colesterolemia LDL del 5%. Le fibre riducono l'assorbimento di colesterolo da parte dell'ileo e aumentano l'escrezione fecale. Al contrario, le fibre solubili non inducono effetti

significativi sulle concentrazioni plasmatiche di gliceroli e colesterolo HDL. Un apporto giornaliero di 25-30 g di fibre può svolgere un ruolo ipocolesterolemizzante significativo. Le fibre solubili e gelificanti sono più efficaci delle fibre non solubili: aumentandone l'assunzione di 5 gr/die possono ridurre la colesterolemia totale e LDL. Le fonti alimentari di fibre solubili sono i legumi e cereali come orzo e avena.

- **Ridurre il consumo eccessivo di sale.** L'OMS raccomanda agli adulti di assumerne meno di 5 grammi al giorno (corrispondenti a 2 grammi di sodio/die), mentre ai ragazzi tra i 2 e i 15 anni di attenersi a valori più bassi (4-WHO 2012). Ridurre l'introito di sale ha molteplici vantaggi: dalla riduzione dei valori pressori (5-Elliott P 1996; 6-He FJ 2013), evidente soprattutto in alcune categorie (anziani, diabetici, dismetabolici, nefropatici) (7-Suckling RJ 2016), alla riduzione degli eventi cardiovascolari (8-He FJ 2011; 9-Taylor RS 2011). Si ricorda che l'apporto alimentare di sodio può essere distinto in: discrezionale, che è legato al sale da cucina aggiunto durante la preparazione culinaria e/o a tavola; non discrezionale, che è determinato dal sale presente negli alimenti sia naturalmente sia aggiunto nelle trasformazioni artigianali o industriali. Il sodio discrezionale rappresenta mediamente il 36% di sodio assunto (10-Leclercq 1991); il rimanente 64% (sodio non discrezionale) è suddiviso fra quello contenuto naturalmente negli alimenti (10%) e quello aggiunto nei prodotti trasformati (54%). Le maggiori fonti di sodio non discrezionale sono i cereali e derivati (in particolar modo il pane), la carne, le uova, il pesce, il latte e i suoi derivati. È invece scarso l'apporto di sale che si assume con frutta e verdura. Per ridurre l'introito eccessivo di sale può essere utile: insaporire il cibo usando erbe, spezie, aglio e agrumi al posto del sale; risciacquare bene le verdure e i legumi in scatola prima di consumarli; leggere attentamente le etichette nutrizionali prima dell'acquisto per favorire la scelta di prodotti alimentari a minore contenuto di sale; usare gradualmente meno sale nelle ricette, in modo da abituare le papille gustative a un sapore meno sapido ma più salutare; non tenere a tavola il sale o salse salate, in modo che non si acquisisca l'abitudine di aggiungere sale sui cibi, soprattutto tra i più giovani della famiglia; evitare l'aggiunta di sale nelle pappe dei bambini, almeno per il primo anno di vita.

In ambito alimentare si segnala, inoltre, che il consumo di cacao in piccolissima quantità (in forma di bevanda o cioccolato, contenente almeno il 70% di cacao), e di tè, sia verde che nero, noci e mandorle è benefico, probabilmente in ragione dell'elevato contenuto in polifenoli (11-Ferri C 2015). Per quanto riguarda il caffè, se da una parte ne sono ben riconosciuti gli effetti pressori e aritmogenici acuti, nel lungo termine sembrerebbe avere – come indicano, sia pur in modo controverso diversi studi epidemiologici e clinici – effetti protettivi, anche di tipo metabolico (12- Ding M 2014; 13-Palatini P 2015; 14-Palatini P 2007; 15-Palatini P 2016; 16-Palatini P 2009), forse dipendenti sia dalla quantità, che non dovrebbe mai eccedere le 3-4 tazzine al giorno, sia dalla deleteria abitudine di consumarlo dopo addizione di zucchero sia, infine, del corredo genetico individuale, che può modulare la velocità di metabolizzazione della caffeina.

- **Svolgere attività fisica regolare e adeguata** (17-Cornelissen VA 2013; 18-Leitzmann MF 2007; 19-Rossi A 2012). Nelle recenti linee guida delle Società Europea di cardiologia e dell'ipertensione arteriosa, in ragione dell'evidente legame tra movimento fisico e riduzione degli eventi cardio-cerebrovascolari, vengono raccomandati almeno 30 minuti di attività fisica moderata aerobica (camminata, corsa, bicicletta, nuoto) per 5-7 volte alla settimana o, alternativamente un'attività fisica intensa 2-3 volte alla settimana (20-Williams B 2018). Più limitati e controversi, invece, sono i dati sulla pratica di attività fisica di tipo isometrico (21-Mann SJ 1991). Una costante e regolare attività fisica promuove la riduzione del peso corporeo e il corretto equilibrio glicometabolico ed è associata a riduzione della frequenza cardiaca, miglioramento della rigidità arteriosa e riduzione pressoria (22-Cornelissen VA 2005; 23-Jebb SA 2011). Indicazioni

sull'attività fisica sono contenute anche nel documento "[Linee di indirizzo sull'attività fisica per le differenti fasce d'età e con riferimento a situazioni fisiologiche e fisiopatologiche e a sottogruppi specifici di popolazione](#)", approvato con Accordo Stato-Regioni del 7 marzo 2019 (24-Accordo Stato-Regioni 7 marzo 2019).

- **Mantenere/perseguire un peso corporeo ottimale.** Si considera normopeso un soggetto con IMC tra 18,50 e 24,99 kg/m² e con circonferenza vita <94 cm per gli uomini e <80 cm per le donne. Il controllo del peso corporeo può, tra l'altro, ridurre significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale e LDL, specialmente nei soggetti obesi.

Gestione di alcune condizioni cliniche a rischio

- **Ipertensione arteriosa.** Le linee guida SPREAD raccomandano di effettuare con regolarità controlli della pressione arteriosa così da intervenire precocemente in caso di ipertensione sia con il cambiamento dello stile di vita sia con la terapia farmacologica (25-SPREAD 2016). L'obiettivo indicato del trattamento antipertensivo è di raggiungere valori di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg. Nei pazienti anziani fragili il trattamento è indicato se i valori di pressione sistolica sono >160 mmHg con un obiettivo tra 150 e 140 mmHg.
- **Diabete mellito.** La malattia diabetica deve essere trattata in maniera ottimale dal momento della diagnosi e va monitorata periodicamente al fine di assicurare al paziente il raggiungimento e il mantenimento del target di emoglobina glicata e di prevenire la comparsa delle complicanze. Di fondamentale importanza per la gestione dei valori glicemici e la prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari nel paziente diabetico l'adozione di stili di vita salutari, con particolare riferimento all'attività fisica e alla corretta alimentazione anche in relazione all'introito calorico per il controllo del peso corporeo; viene, inoltre, suggerita la dieta mediterranea poiché riduce l'incidenza dei principali eventi cardio-cerebrovascolari (26-Cosentino F 2019).
- **Dislipidemie.** L'adozione di stili di vita volti a migliorare l'assetto lipidico, quali una dieta adeguata, la pratica di attività fisica quotidiana, il mantenimento/perseguimento di un peso corporeo ottimale e la riduzione del consumo di alcol, può essere integrata da un trattamento terapeutico mirato (27-Mach F 2019).
- **Fibrillazione atriale.** Va segnalato che è particolarmente pericolosa perché spesso asintomatica. Si raccomanda quindi di controllare con regolarità la frequenza, il ritmo cardiaco e la pressione arteriosa.
- **Cardiopatie** (cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio, aneurisma del setto interatriale).
- **Vasculopatie** (stenosi carotidea, stenosi intracraniche, arteriopatia periferica).

Somministrazione di acido acetilsalicilico (ASA) in prevenzione primaria

Per quanto riguarda la somministrazione di ASA a basso dosaggio per la prevenzione degli eventi cerebrovascolari si raccomanda cautela in quanto l'efficacia in prevenzione primaria è controversa. Secondo quanto è emerso da una metanalisi del 2009 condotta su 6 studi controllati per un totale di 95.000 soggetti a basso rischio la somministrazione dell'ASA a basso dosaggio in prevenzione primaria aumenterebbe il rischio di emorragia senza ridurre in modo significativo il rischio di eventi vascolari gravi (28-ATT 2009). Inoltre, le linee guida SPREAD 2016 (25-SPREAD 2016) segnalano che sebbene la maggior parte delle attuali linee guida raccomandi il trattamento con ASA per la prevenzione primaria degli eventi cardio e cerebrovascolari in pazienti diabetici ad alto rischio alcuni studi hanno riportato nei soggetti diabetici una modesta riduzione sia degli eventi cardio e cerebrovascolari sia della mortalità. Si ipotizza che tale risultato dipenda dalle discrepanze tra la farmacocinetica dell'ASA e le anomalie del ricambio piastrinico nei diabetici. In questi pazienti infatti le piastrine sono più reattive e hanno un ricambio più rapido rispetto a quelle dei soggetti non diabetici; l'azione antiaggregante fornita dall'ASA somministrato una volta al giorno potrebbe

quindi essere insufficiente per garantire 24 ore di protezione (25-SPREAD 2016). Sono state proposte nuove formulazioni (a rilascio prolungato) e nuovi regimi di trattamento (maggiore dose giornaliera; doppia somministrazione giornaliera; associazione con clopidogrel), ma occorrono studi ulteriori per definire l'efficacia e la sicurezza dei diversi trattamenti nei pazienti diabetici (25-SPREAD 2016).

Bibliografia

- 1) Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
- 2) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
- 3) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
- 4) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012. https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf
- 5) Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996;312:1249–1253.
- 6) He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004937.
- 7) Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, et al. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension* 2016;67:1189–1195.
- 8) He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
- 9) Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.
- 10) Leclercq C, Ferro-Luzzi A. Total domestic consumption of salt and their determinants in three regions of Italy. *Eur J Clin Nutr* 45, 151-159.
- 11) Ferri C, Desideri G, Ferri L, et al. Cocoa, blood pressure, and cardiovascular health. *J Agric Food Chem*. 2015;63(45):9901-9.
- 12) Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;129:643–659.
- 13) Palatini P, Benetti E, Mos L, et al. Association of coffee consumption and CYP1A2 polymorphism with risk of impaired fasting glucose in hypertensive patients. *Eur J Epidemiol* 2015; 30:209-217.
- 14) Palatini P, Dorigatti F, Santonastaso M, et al. Association between coffee consumption and risk of hypertension. *Ann Med* 2007; 39:545–553.
- 15) Palatini P, Fania C, Mos L, et al. Coffee consumption and risk of cardiovascular events in hypertensive patients. Results from the HARVEST. *Int J Cardiol* 2016; 212:131-137.
- 16) Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1594–1601.
- 17) Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
- 18) Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453–2460.
- 19) Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, et al. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277–1288.
- 20) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
- 21) Mann SJ, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228.
- 22) Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46:667-675.
- 23) Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1485–1492.
- 24) Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul documento di indirizzo concernente “Linee di indirizzo sull’attività fisica per le differenti fasce d’età e con riferimento a situazioni fisiologiche e

fisiopatologiche e a sottogruppi specifici di popolazione”, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 7 marzo 2019.

- 25) SPREAD. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII edizione, 2016. http://www.iso-spread.it/capitoli/LINEE_GUIDA_SPREAD_8a_EDIZIONE.pdf
- 26) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz486.
- 27) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz455.
- 28) Antithrombotic trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849-60.

Prevenzione primaria e promozione di stili di vita salutari

Donna in gravidanza

Si riportano di seguito le raccomandazioni specifiche per la donna in gravidanza.

- Non fumare o cessare il consumo di prodotti del tabacco ed evitare l'esposizione al fumo passivo.
- Evitare il consumo di alcol. L'alcol deve essere evitato in gravidanza in quanto può avere effetti teratogeni, ovvero può arrecare danni allo sviluppo del bambino, e può aumentare il rischio di danni alla salute sia per il feto sia per la mamma.
- Prevenzione della ipercoagulabilità del sangue. È fondamentale che la donna sia informata sui cambiamenti dell'emostasi e della circolazione del sangue tipici della gravidanza (vedi [Fattori di rischio e dati epidemiologici, donna in gravidanza](#)), e sollecitata a intervenire, ove necessario, sui fattori di rischio modificabili e spesso correlati allo stile di vita. Per ridurre il rischio cardio-cerebrovascolare globale è importante intervenire in modo tempestivo prima e durante la gravidanza per tenere sotto controllo il peso, il diabete, l'ipertensione. Si raccomanda quindi di scegliere una alimentazione adeguata e di evitare l'uso di sostanze tossiche quali il fumo o gli stupefacenti. La prevenzione dello stato proinfiammatorio e protrombotico transitorio determinato da un'ipercoagulabilità del sangue che si verifica durante la gravidanza richiede l'uso di calze elastiche che facilitano il ritorno del sangue al cuore attraverso il sistema venoso profondo grazie alla pompa muscolare, evitando il ristagno nel circolo venoso superficiale che può contribuire ad attivare i meccanismi della trombosi.
- Svolgere un'attività fisica regolare ed adeguata. In assenza di condizioni patologiche specifiche le donne in gravidanza dovrebbero iniziare o mantenere uno stile di vita attivo, praticare un'adeguata attività fisica e proseguirla anche durante la fase post partum e l'allattamento (1-Accordo Stato-Regioni 7 marzo 2019).

Bibliografia

- 1) Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul documento di indirizzo concernente “Linee di indirizzo sull'attività fisica per le differenti fasce d'età e con riferimento a situazioni fisiologiche e fisiopatologiche e a sottogruppi specifici di popolazione”, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 7 marzo 2019.

Prevenzione primaria e promozione di stili di vita salutari

Bambino (da 0 a 11 anni) e adolescente (dai 12 ai 18 anni)

Si riportano di seguito le raccomandazioni specifiche per queste fasce di età.

- Alimentazione. In epoca neonatale e nei primi mesi di vita, come da indicazioni dell'OMS, è importante la promozione dell'allattamento materno esclusivo fino almeno al compimento del sesto mese di vita, in quanto ha un ruolo protettivo anche contro l'obesità (1-Dubois L 2006). Nelle

epoche successive, è importante promuovere un'alimentazione adeguata e bilanciata dell'intera famiglia, come illustrato nella Piramide Alimentare Transculturale della Società Italiana di Pediatria (SIP). Il percorso educativo dietologico parte da una valutazione delle abitudini alimentari del bambino e della famiglia, tramite un'anamnesi alimentare su composizione dei pasti, porzioni, frequenza e modalità di assunzione dei cibi, preferenze, avversioni alimentari, utilizzo dei condimenti, modalità di cottura e presentazione del cibo nei piatti (2-Standard Italiani per la Cura dell'obesità 2016; 3- Epstein LH 1990; 4-Golan M 2001; 5-Golan M 2004; 6-Barlow SE 2007; 7-Hollands GJ 2015). Il diario alimentare è un ottimo strumento di valutazione del comportamento alimentare e deve essere compilato dal bambino insieme ai genitori o dal ragazzo stesso e successivamente valutato dall'operatore (8-Burrows TL 2010; 9-Burke LE 2011). Alcuni consigli dietetici:

- assumere regolarmente 5 pasti al giorno (tre pasti principali e due merende), evitando i fuori pasto (2-Standard Italiani per la Cura dell'obesità 2016; 10-Jääskeläinen A 2013; 11-Spear BA 2007);
- evitare il consumo di alimenti fortemente calorici e poveri di nutrienti (es. bevande zuccherate, bevande energetiche, succhi di frutta, alimenti fast food, snack ad alta densità energetica) (2-Standard Italiani per la Cura dell'obesità 2016; 12-James J 2004; 13-Taveras EM 2011);
- incrementare l'assunzione di frutta, verdura e cereali ricchi in fibra a 3-5 porzioni al giorno (2-Standard Italiani per la Cura dell'obesità 2016; 14- Kovács E 2014; 15-Maximova K 2015);
- limitare le porzioni in modo da controllare l'apporto calorico (2-Standard Italiani per la Cura dell'obesità 2016; 16-Savage JS 2012; 17-Birch LL 2015);
- ridurre l'introito eccessivo di sale, tenendo conto delle attuali indicazioni, vedi [Ridurre il consumo eccessivo di sale](#) (18-WHO 2012; 19-SINU LARN 2014).
- Evitare il consumo rischioso e dannoso di alcol. Durante l'allattamento è necessario che le mamme si astengano dal consumo di bevande alcoliche per evitare gli effetti negativi sulla salute del neonato dovuti al passaggio di alcol attraverso il latte materno. Inoltre, i minorenni non devono consumare bevande alcoliche perché nell'età evolutiva il corpo ha una ridotta capacità di metabolizzare l'alcol, che interferisce con la crescita, lo stato nutrizionale e lo sviluppo della personalità.
- Svolgere attività fisica. I bambini e i ragazzi dovrebbero essere incentivati a ridurre sensibilmente il tempo trascorso in attività sedentarie (televisione, videogiochi). Vanno invece incrementate le attività ludiche in movimento. Il tipo di attività fisica e il tempo da dedicarvi varia in funzione dell'età, in particolare:
 - 2-3 anni, è sufficiente proporre attività ludiche in movimento (camminare a piedi, andare sul triciclo o in bicicletta, giocare all'aperto);
 - 5-6 anni, si consigliano sia attività non strutturate da eseguire ogni giorno (per es. andare a scuola in bicicletta o a piedi, passeggiare, salire le scale a piedi), sia attività motorie organizzate (preferibilmente sotto forma di sport), a cadenza tri-settimanale; attività all'aperto almeno una volta a settimana, come descritto nella [Piramide dell'Attività Fisica e Motoria](#) proposta dalla SIP. È preferibile far praticare uno sport che stimoli prevalentemente la componente aerobica, ma anche la resistenza muscolare e la flessibilità, e soprattutto che sia adeguata alle capacità del bambino (20-De Bock F 2013). Va ovviamente tenuto conto delle preferenze del bambino, senza forzarlo in attività a lui non congeniali o poco gradite;
 - adolescenti, l'obiettivo raccomandato è di 20-60 minuti (durata ottimale 60 minuti) di attività fisica moderata-vigorosa giornaliera (20-De Bock F 2013; 21-Parikh T 2011).
- Utilizzo di smartphone e tablet. La SIP raccomanda in età prescolare (22-Bozzola E 2018) di evitare l'uso di smartphone e tablet:
 - ai bambini di età inferiore ai 2 anni;
 - durante i pasti;
 - un'ora prima di andare a dormire;

➤ come intrattenimento per mantenere calmi i bambini in luoghi pubblici.
Inoltre, raccomanda sempre di evitare la visione di video con contenuti distraenti o violenti e suggerisce di limitare l'esposizione:

➤ a meno di 1 ora al giorno per i bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni;

➤ a meno di 2 ore al giorno per bambini di età compresa tra i 5 e gli 8 anni.

Si consiglia inoltre ai genitori di scegliere video o programmi di alta qualità e di vederli insieme ai figli o comunque dopo aver verificato che il contenuto dei programmi sia adatto per l'età del bambino.

• Durata e qualità del sonno. Si consiglia la promozione di una corretta igiene del sonno nei bambini fin dal primo anno di vita e negli adolescenti. In funzione dell'età varia il tempo che dovrebbe essere dedicato al sonno, in particolare l'American Academy of Sleep Medicine (23-Paruthi S 2016; 24-Valerio G 2018) raccomanda:

➤ dai 4 ai 12 mesi di dormire dalle 12 alle 16 ore (sonnellini inclusi);

➤ tra 1 e 2 anni di dormire dalle 11 alle 14 ore (sonnellini inclusi);

➤ tra i 3 e i 5 anni di dormire dalle 10 alle 13 ore (sonnellini inclusi);

➤ tra i 6 e i 12 anni di dormire dalle 9 alle 12 ore.

• Prevenzione obesità. L'OMS ha fortemente sottolineato l'importanza della gestione dell'obesità in età pediatrica anche in considerazione del fatto che la prevenzione ha il miglior rapporto costo-beneficio per il controllo dell'obesità sia in età pediatrica sia successivamente in età adulta. Gli interventi proposti dall'OMS sono basati sull'educazione alimentare e sulle modifiche delle scorrette abitudini dietetiche e dello stile di vita, e hanno maggiore impatto ed efficacia se proposti alla popolazione pediatrica (25-Danielsson P 2012) e in particolare tra i 5 e i 12 anni (26-Azevedo LB 2016). L'obesità è una condizione multifattoriale, pertanto gli interventi preventivi dovrebbero essere attuati su tutti i fattori concausali (abitudini alimentari, sedentarietà, videoesposizione, qualità del sonno) e dovrebbero essere indirizzati a tutti i bambini fin dalla nascita, soprattutto se si configurano fattori di rischio (es. familiarità di primo grado per obesità, macrosomia o nati piccoli per età gestazionale, diabete gestazionale materno). Gli interventi di prevenzione e cura dell'obesità pediatrica dovrebbero infine essere personalizzati e diversificati in base alle situazioni cliniche, ai fattori di rischio familiari e del bambino. Gli obiettivi di prevenzione (24-Valerio G 2018) sono:

➤ raggiungimento di un equilibrio tra spesa energetica e apporto calorico (mediante l'aumento dell'attività fisica e l'acquisizione di abitudini alimentari corrette);

➤ mantenimento dei ritmi di accrescimento adeguati con il raggiungimento di un buon rapporto tra peso e statura;

➤ riduzione della massa grassa e mantenimento della massa muscolare metabolicamente attiva;

➤ salute psicologica, in termini di autostima, attitudini corrette verso il cibo e il proprio corpo e miglioramento della qualità di vita;

➤ promozione di una quantità adeguata di sonno fin dal primo anno di vita;

➤ riduzione della videoesposizione.

Si segnala inoltre di controllare la pressione arteriosa in tutti i bambini con sovrappeso o obesità a partire dai 3 anni. Nei bambini con ipertensione occorre differenziare le forme primarie da quelle secondarie. Queste ultime sono prevalenti nei bambini più piccoli mentre le forme primarie, soprattutto associate a eccesso ponderale, sono più frequenti nella seconda infanzia e nell'adolescenza.

In accordo con altre linee guida internazionali (27-Peterson AL 2012), la Consensus sull'obesità raccomanda di effettuare la misurazione dei lipidi (colesterolemia, HDL-C e trigliceridi) nei bambini/adolescenti con obesità a partire dall'età di 6 anni, e di ripeterla dopo 3 anni, se negativa (24-Valerio G 2018).

Bibliografia

- 1) Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes* 2006;30:610–17.
- 2) Standard Italiani per la Cura dell'obesità. 2016/17. SIO-ADI
- 3) Epstein LH, Valoski A, Wing RR, et al. Ten-year follow-up of behavioral, family-based treatment for obese children. *JAMA* 1990;264:2519-23.
- 4) Golan M, Weizman A. Familial approach to the treatment of childhood obesity: conceptual model. *J Nutr Educ Behav* 2001;33:102-7.
- 5) Golan M, Crow S. Targeting parents exclusively in the treatment of childhood obesity: long-term results. *Obes Res* 2004;12:357-61.
- 6) Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
- 7) Hollands GJ, Shemilt I, Marteau TM, et al. Portion, package or tableware size for changing selection and consumption of food, alcohol and tobacco. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9:CD011045.
- 8) Burrows TL, Martin RJ, Collins CE. A systematic review of the validity of dietary assessment methods in children when compared with the method of doubly labeled water. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1501-10.
- 9) Burke LE, Wang J, Sevick AM. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc* 2011;111:92-102.
- 10) Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, et al. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1002-9.
- 11) Spear BA, Barlow SE, Ervin C, et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S254-88.
- 12) James J, Thomas P, Cavan D, et al. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;328:1237.
- 13) Taveras EM, Gortmaker SL, Hohman KH, et al. Randomized controlled trial to improve primary care to prevent and manage childhood obesity: the High Five for Kids study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:714-22.
- 14) Kovács E, Siani A, Konstabel K, et al. Adherence to the obesity-related lifestyle intervention targets in the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)* 2014;38 Suppl 2:S144-51.
- 15) Maximova K, Ambler KA, Rudko JN, et al. Ready, set, go! Motivation and lifestyle habits in parents of children referred for obesity management. *Pediatr Obes* 2015;10:353-60.
- 16) Savage JS, Fisher JO, Marini M, et al. Serving smaller age-appropriate entree portions to children aged 3-5 y increases fruit and vegetable intake and reduces energy density and energy intake at lunch. *Am J Clin Nutr* 2012;95:335-41.
- 17) Birch LL, Savage JS, Fischer JO. Right sizing prevention. Food portion size effects on children's eating and weight. *Appetite* 2015;88:11-6.
- 18) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012. https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf
- 19) Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, ottobre 2014 (LARN - IV revisione). <https://sinu.it/2019/07/09/minerali-livello-massimo-tollerabile-di-assunzione-ul-e-obiettivo-nutrizionale-per-la-popolazione-sdt/>
- 20) De Bock F, Genser B, Raat H, et al. A participatory physical activity intervention in preschools. *Am J Prev Med* 2013;45:64-74.
- 21) Parikh T, Stratton G. Influence of intensity of physical activity on adiposity and cardiorespiratory fitness in 5-18 year olds. *Sports Med* 2011;41:477-88.
- 22) Bozzola E, Spina G, Ruggiero M, et al. Media devices in pre-school children: the recommendations of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):69.
- 23) Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016;12:785-6.
- 24) Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018 Jul 31;44(1):88.
- 25) Danielsson P, Kowalski J, Ekblom O, et al. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012;166:1103–1108.
- 26) Azevedo LB, Ling J, Soos I, et al. The effectiveness of sedentary behaviour interventions for reducing body mass index in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17:623-35.
- 27) Peterson AL, McBride PE. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ*. 2012;111:274-81.

Prevenzione primaria e promozione di stili di vita salutari Giovane adulto (dai 19 ai 29 anni) e adulto (dai 30 ai 65 anni)

Prima dei 30 anni

Si riportano di seguito le raccomandazioni specifiche per i giovani dai 19 ai 29 anni.

- Non fumare o cessare il consumo di prodotti del tabacco ed evitare l'esposizione al fumo passivo.
- Svolgere attività fisica. Nell'adulto l'esercizio fisico deve essere praticato per 30-60 minuti da 4 a 6 volte alla settimana o per 30 minuti per la maggior parte dei giorni della settimana. Coloro che sono alle prime armi dovrebbero iniziare con un livello regolare, basso o moderato. L'effetto a lungo termine di qualsiasi programma di attività fisica è influenzato dall'aderenza; si consiglia quindi di iniziare con attività che non interferiscono in modo significativo con le attività quotidiane: per esempio camminare a passo veloce è l'attività ideale. Anche modesti miglioramenti nei livelli di attività fisica tra le persone meno allenate possono portare a notevoli benefici per la salute, per cui deve essere sempre incoraggiata l'attività regolare, lieve-moderata.
- Evitare il consumo rischioso e dannoso di alcol. Se si sceglie di bere, limitare l'assunzione di alcol a non più di 2 U.A. al giorno negli uomini (18-65 anni) e a non più di 1 U.A. al giorno nelle donne, preferibilmente durante i pasti principali e comunque non a digiuno, in assenza di controindicazioni metaboliche.
- Mantenere/perseguire un peso corporeo ottimale. Per ridurre il rischio di ipertensione e per abbassare la pressione nei pazienti ipertesi è importante tenere sotto controllo il peso corporeo. Si considera normopeso un adulto con IMC compreso tra 18,50 e 24,99 kg/m² e una circonferenza vita <94 cm per gli uomini e <80 cm per donne. Per raggiungere l'adeguato IMC si raccomanda di aumentare gradualmente il livello di attività fisica (vedi [Svolgere un'attività fisica regolare e adeguata](#)) e seguire una dieta equilibrata (vedi [Seguire una corretta alimentazione, varia ed equilibrata](#)).

Dopo i 30 anni

Mentre nella fascia di età compresa tra i 19 e i 29 anni è nella maggior parte dei casi sufficiente promuovere uno stile di vita sano tra i 30 e i 65 anni occorre intervenire non solo con la promozione di stili di vita salutari ma anche con il precoce riconoscimento di fattori di rischio quali: valori alterati di pressione arteriosa, glicemia e lipidemia o di alterazioni del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale), e sul loro corretto trattamento.

Nel corso degli ultimi anni ha assunto particolare rilievo l'automisurazione della pressione arteriosa, che è sempre più utilizzata per monitorare il controllo pressorio individuale. Detta pratica si è rivelata utile anche nel migliorare l'adesione a un eventuale trattamento specifico e nella verifica dell'efficacia della terapia.

La misurazione della pressione arteriosa, così come la diagnosi precoce degli altri fattori di rischio cardiovascolare e quindi il corretto riconoscimento dei soggetti ad alto rischio, è il momento essenziale per promuovere una successiva modifica degli stili di vita e attivazione di percorsi terapeutico-assistenziali di presa in carico, per prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze più gravi. L'identificazione precoce dei soggetti in condizioni di rischio aumentato per malattia cardiovascolare o che, in assenza di sintomatologia evidente, ne siano già affetti e la loro conseguente presa in carico da parte del sistema sanitario è essenziale per la riduzione del rischio di mortalità e disabilità evitabili nel breve-medio termine. Nell'ambito della prevenzione cardiovascolare primaria in Italia, per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni, vengono utilizzate le carte e il punteggio individuale del Progetto CUORE compatibili con il punteggio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) per la mortalità, promosso dalla Società Europea di Cardiologia, avendo cura di

considerare l'alto rischio SCORE ($\geq 5\%$) equivalente all'alto rischio CUORE ($\geq 20\%$), quando vi si fa riferimento nelle Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Menopausa

Il periodo peri e post menopausale è un momento importante per procedere a una rivalutazione del rischio cardiovascolare nella donna perché in questa fase anche una donna che fino ad allora aveva valori pressori normali, può iniziare a manifestare valori pressori elevati. In particolare, nelle donne in questa fascia di età si rileva un aumento della pressione arteriosa sistolica e della pressione differenziale maggiore rispetto agli uomini di pari età, mentre la pressione diastolica ha un comportamento simile nei due sessi (1-Ahmad A 2017). Così, mentre nelle fasce giovanili la prevalenza di ipertensione è più elevata negli uomini, dopo la menopausa la prevalenza di ipertensione diviene più elevata nelle donne (2-Izumi Y 2007). Vi è anche evidenza che nonostante la maggior parte delle donne aderisca meglio ai regimi terapeutici antiipertensivi rispetto agli uomini, nelle donne nel periodo postmenopausale la pressione arteriosa non sia altrettanto ben controllata (3-Benjamin EJ 2017). Nel complesso, la tempestiva rilevazione di un aumento dei valori pressori in questa fase della vita, quando la prevalenza di ipertensione e le sue complicanze aumentano bruscamente e improvvisamente, può fare la differenza (4-Townsend N 2015).

In oltre il 40% delle donne in postmenopausa è anche presente obesità e tassi più elevati di depressione e ansia (5-Lobo RA 2008; 6-Steiner M 2003).

Per quanto riguarda le strategie di prevenzione i dati di metanalisi indicano che l'attività fisica nelle donne in età postmenopausale è associata a una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 29% e che ciascun aumento di 5 kg/m² di IMC si associa a un aumento di mortalità del 24% (7-Colpani V 2018).

Questi dati illustrano la necessità di incoraggiare le donne a mantenere uno stile di vita attivo in questa fase della vita.

Bibliografia

- 1) Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):19-26.
- 2) Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, et al. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2007;20:1045-1050.
- 3) Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
- 4) Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur. Heart J*. 2015;36:2673-2674.
- 5) Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60:10-18.
- 6) Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord*. 2003;74:67-83.
- 7) Colpani V, Baena CP, Jaspers L, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):831-845.

Prevenzione primaria e promozione di stili di vita salutari

Anziano (oltre i 65 anni)

Si riportano di seguito le raccomandazioni specifiche per le persone di età superiore ai 65 anni.

- Non fumare o cessare il consumo di prodotti del tabacco ed evitare l'esposizione al fumo passivo.
È importante che gli operatori sanitari spieghino ai pazienti che non è mai troppo tardi per smettere di fumare; gli effetti benefici della disassuefazione dal fumo sono evidenti già a breve termine. Basti pensare che entro venti minuti dall'ultima sigaretta si verifica un calo della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, mentre nell'arco di mezza giornata il livello di monossido di carbonio nel sangue ritorna alla normalità. Dopo un anno il rischio di malattie coronariche si

dimezza, mentre occorrono 5-15 anni di astensione dal fumo prima che il rischio di ictus ritorni ai livelli di chi non ha mai fatto uso di tabacco (1-WHO). Per favorire la disassuefazione dal fumo si raccomanda, oltre a un counseling adeguato, di valutare l'opportunità di una terapia farmacologica per la disassuefazione.

- Svolgere un'attività fisica adeguata. L'anziano, ove possibile, dovrebbe praticare attività fisica da moderata a intensa con regolarità, vale a dire, almeno 40 minuti per 3 o 4 volte la settimana. L'ideale è abbinare attività di tipo aerobico con esercizi per rinforzare la muscolatura, in particolare di gambe, glutei, dorsali addominali, pettorali spalle e braccia. Tra le attività di tipo aerobico raccomandate all'anziano si segnalano: camminare, ballare, nuotare, ginnastica in acqua, bicicletta o cyclette, tennis, giardinaggio, golf. Sono invece utili per rafforzare la muscolatura: esercizi con elastici, macchine o manubri; esercizi di yoga; esercizi di tai chi.
- Evitare il consumo rischioso e dannoso di alcol. Spesso nell'anziano l'abitudine a bere il vino durante i pasti è talmente radicata che non viene percepito il rischio associato all'assunzione di alcolici. È importante, invece far conoscere, i rischi e, se si sceglie di bere, limitare l'assunzione di alcol a non più di 1 U.A. al giorno, preferibilmente durante i pasti principali e comunque non a digiuno, in assenza di controindicazioni metaboliche e tenendo conto dell'eventuale assunzione di farmaci.
- Seguire una corretta alimentazione. Le raccomandazioni dietetiche generali per l'anziano non differiscono in modo significativo da quelle dell'adulto (vedi [Seguire una corretta alimentazione, varia ed equilibrata](#)). In particolare si segnala che la dieta mediterranea è raccomandata per la prevenzione delle malattie cerebrovascolari in quanto ricca di frutta (2 porzioni al giorno), verdura (3 porzioni al giorno), cereali integrali e pesce (dalle 2 alle 4 volte la settimana). Va, invece, limitata l'assunzione di carne (soprattutto rossa), di grassi di origine animale, di zuccheri, nonché di sale.
- Mantenere/perseguire un peso corporeo ottimale.
- Favorire l'invecchiamento sano e attivo degli ultra65enni attraverso la prevenzione dei fattori di rischio comportamentali ed intermedi, la modifica degli stili di vita non salutari e l'attivazione di interventi per incoraggiare la partecipazione sociale e culturale, l'esercizio fisico e il mantenimento dell'autonomia delle persone anziane.

Gestione di alcune condizioni cliniche a rischio

- Iperensione arteriosa. Nei pazienti anziani fragili il trattamento è indicato se i valori di pressione sistolica sono superiori a 160 mmHg con un obiettivo tra 150 e 140 mmHg. Il trattamento dell'ipertensione si è dimostrato efficace nella prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari in tutta la popolazione e in particolare negli ultra60enni ad alto rischio. Una revisione condotta su 50.000 soggetti ha trovato che la terapia antipertensiva riduce del 40% il rischio di ictus fatale. L'efficacia nella prevenzione primaria è stata osservata anche nei soggetti con più di 65 anni e con più di 80 anni. Si raccomanda quindi la terapia farmacologica in tutti gli anziani ipertesi avendo cura di calibrare la terapia iniziando con un basso dosaggio e tenendo in considerazione che alla riduzione di 5 mmHg della pressione sistolica corrisponde una riduzione del rischio di morte per evento cerebrovascolare pari al 14% (2-Waeber B 2003; 3-Chobanian AV 2003).
- Dislipidemie. Per il trattamento delle dislipidemie nei soggetti ad alto rischio può essere indicata la terapia con statine in associazione a una alimentazione adeguata (ricca di fibre, frutta e verdure e che preveda almeno due volte la settimana il pesce) e all'incremento dell'attività fisica quotidiana. Va segnalato, tuttavia, che la terapia con statine, una delle classi di farmaci usate per abbassare la concentrazione di colesterolo, non sempre è tollerata nell'anziano; infatti molti pazienti lamentano dolori muscolari e sono costretti a sospendere la cura, anche se in molti casi è sufficiente cambiare il tipo di statina per risolvere il problema.
- Diabete mellito.

- Fibrillazione atriale (Vedi nella sezione Fattori di rischio - [Fibrillazione atriale](#)). La terapia anticoagulante orale (DOAC e VKA antagonisti) è la terapia mirata alla prevenzione del tromboembolismo (ictus e tromboembolismo venoso) nel paziente con FA. Nonostante le donne abbiano un maggiore rischio di ictus sono meno trattate con farmaci anticoagulanti (4-Politi C 2016) con conseguente aumento della mortalità (5-Kassim NA 2017). Tale ridotta prescrizione sembrerebbe legata a una sovrastima da parte dei medici del rischio di caduta e di sanguinamento nelle donne che, al momento della diagnosi di FA sono più anziane di 5 anni rispetto agli uomini (6-Humphries KH 2001). Questo sotto-trattamento con anticoagulanti contribuisce alla disparità di genere per quanto riguarda gli esiti e la qualità della vita, di gran lunga peggiori nel sesso femminile.
- Cardiopatie (cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, valvulopatie, aneurisma del setto interatriale).
- Vasculopatie (stenosi carotidea, stenosi intracraniche, arteriopatia periferica).

Bibliografia

- 1) World Health Organization. Fact sheet about health benefits of smoking cessation. <https://www.who.int/tobacco/quitting/benefits/en/> Accesso effettuato il 6 luglio 2019.
- 2) Waeber B. Trials in isolated systolic hypertension: an update. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:329-336.
- 3) Chobanian AV, Bakris GL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 4) Politi C, Ciarambino T, Riva L, et al. Sex-gender and atrial fibrillation treatment in the AntiThrombotic Agents in Atrial Fibrillation (ATA-AF) study. *Italian Journal of Medicine* 2016 10(3), 207-212.
- 5) Kassim NA, Althouse AD, Qin D, et al. Gender differences in management and clinical outcomes of atrial fibrillation patients. *J Cardiol.* 2017 Jan;69(1):195-200.
- 6) Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation.* 2001 May 15;103(19):2365-70.

6. PREVENZIONE SECONDARIA E TERZIARIA

Per *prevenzione secondaria* dell'ictus cerebrale si intende l'adozione di misure profilattiche in soggetti che hanno avuto un attacco ischemico transitorio (TIA), al fine di evitare l'insorgenza di un ictus cerebrale vero e proprio.

Con il termine di *prevenzione terziaria* ci si riferisce alle misure da adottare per i pazienti che hanno già presentato un evento vascolare cerebrale ischemico o emorragico al fine di ridurre la gravità e le complicazioni di malattie ormai instaurate e di evitare una recidiva di malattia.

È evidente come nella prevenzione secondaria e nella terziaria l'obiettivo è ridurre il rischio di un nuovo evento vascolare cerebrale. Il confine fra le due definizioni è labile e spesso artificioso e l'equivalenza degli obiettivi finali fa sì che l'approccio preventivo e la sua intensità siano praticamente identici. Pertanto sembra opportuno unificare i termini di prevenzione secondaria e terziaria in "*prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale*".

Lo sviluppo dei trattamenti preventivi dell'ictus richiede approcci mirati, in grado di controllare le possibili cause dell'evento ischemico o emorragico, tenendo conto delle caratteristiche e delle modalità di comparsa del danno vascolare. Col crescere dell'età molti fattori di rischio di ictus ischemico o emorragico possono coesistere, così da motivare una disamina selettiva dei possibili fattori patogenetici dell'evento cerebrovascolare acuto. La corretta identificazione dei fattori di rischio e delle caratteristiche di lesione risulta di elevato valore prognostico (1-Aarnio K 2018).

L'efficacia dell'approccio preventivo è condizionata da un'attenta valutazione delle condizioni cliniche dalle quali dipendono i potenziali fattori responsabili dell'evento ictale. La concomitanza di problematiche cardiache dovrebbe essere considerata in relazione alle diverse possibilità di incidere sulla genesi del danno cerebrale. Un'attenta valutazione delle comorbilità può giovare a discriminare l'evenienza che si realizza in alcuni casi, soprattutto in età avanzata, nei quali la recidiva di episodi ictali può manifestarsi con caratteristiche di alternanza ischemia-emorragia rispetto alla prima manifestazione. È comune la tendenza a considerare l'ultimo episodio come quello qualificante nella scelta della prevenzione di ulteriori eventi, tenendo presente che alcuni interventi, come il controllo oculato della pressione arteriosa, possono apparire motivati indipendentemente dal meccanismo patogenetico dell'ictus più recente.

La coesistenza di un deterioramento cognitivo nell'ambito della prevenzione dell'ictus induce spesso a scelte di prevenzione adattate alle caratteristiche del singolo caso. Tale condizione può realizzarsi sia per la scarsa adesione nei riguardi degli interventi preventivi dell'insorgenza dell'ictus, sia per la variabilità del danno cerebrale responsabile della demenza vascolare (leucoaraiosi, infarti strategici non seguiti da danno motorio). In queste situazioni la verifica dei meccanismi alla base dell'encefalopatia vascolare e la previsione dell'attendibilità della condotta terapeutica possono consentire di definire una strategia preventiva adattata al singolo caso, evitando ad esempio il rischio correlato all'uso scorretto del trattamento anticoagulante orale.

Anche la presenza di malattie metaboliche può motivare un progetto individuale di prevenzione, in considerazione della durata della malattia di base e delle sue conseguenze a livello cerebrale. Una simile condizione è caratteristica del diabete, in ragione della durata della malattia, delle sue manifestazioni vascolari e dell'influenza di brusche variazioni della glicemia e dell'osmolarità nella perfusione cerebrale (2-Meschia JF 2014).

Nell'ambito delle decisioni relative alle procedure di prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale è cruciale il ruolo della valutazione del rapporto rischio-beneficio e all'identificazione del setting più opportuno per gli approcci complessi.

In molte situazioni l'efficacia dell'intervento preventivo è condizionata dall'adeguatezza del controllo dei fattori di rischio e dall'adesione del paziente. Oltre a ciò, la selezione della struttura assistenziale più idonea al trattamento di casi complessi può diventare un fattore determinante dell'esito dell'intervento; analogamente, la realizzazione di una valida educazione sanitaria può

risultare cruciale per l'efficacia della prevenzione a lungo termine (3-Lindsay P 2014). In considerazione dell'età avanzata di molti pazienti candidati a interventi di prevenzione, appare spesso opportuno considerare le aspettative di sopravvivenza e i rischi correlati agli interventi preventivi condotti in soggetti fragili. Le decisioni sulla condotta terapeutica dovrebbero essere condivise con il paziente e i familiari attraverso un'esauriente presentazione del quadro clinico e delle opzioni assistenziali. In alcune situazioni, infatti, il beneficio atteso mostra percentuali di miglioramento molto vicine a quelle del rischio dell'intervento preventivo, esaltando il peso di imprevisti e complicanze. L'esempio più comune è quello del trattamento con anticoagulanti orali in caso di fibrillazione atriale in età avanzata e con comorbidità significativa: quando il beneficio atteso si avvicina o si sovrappone al rischio del trattamento, solo una valutazione competente e dettagliata di tutti i parametri clinici caratterizzanti il singolo caso, condivisa con gli altri portatori di interesse, può fornire elementi decisivi al migliore intervento preventivo.

Si sottolinea, inoltre, che il ritorno a casa del paziente dopo un evento ictale è un momento molto delicato per tutte le figure coinvolte. A seconda delle condizioni cliniche e della disponibilità di strutture adeguate il paziente può tornare al proprio domicilio precocemente (ESD – *Early Supported Discharge*) o dopo passaggio in una struttura specialistica in cui sia stata effettuata una forma di riabilitazione intensiva. L'osservanza di stili di vita salutari (vedi [Prevenzione primaria e promozione di stili di vita salutari](#)) è di fondamentale importanza anche in questa fase clinica. La sarcopenia, dipendente dalla ridotta mobilità e dalla dieta non corretta, incide sulla comparsa di complicanze come per esempio le lesioni da decubito. Il ridotto esercizio fisico peggiora il controllo glicemico nei pazienti diabetici e facilita le riacutizzazioni nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva così come la persistenza nell'abitudine tabagica.

La valutazione delle barriere architettoniche all'interno della casa (tappeti, mobili ingombranti, servizi igienici non adeguati) e al di fuori (per esempio necessità di montascale in assenza di ascensore) è un aspetto centrale anche per prescrizione di eventuali ausili.

L'ictus determina cambiamenti rilevanti nella vita del paziente. La spiegazione di quanto avvenuto, quali sono stati i fattori di rischio e quale è il rischio attuale, quali segni o sintomi sono da riconoscere precocemente, l'importanza dei farmaci e le modalità di assunzione sono aspetti che possono contribuire alla motivazione del paziente. È necessario anche individuare precocemente le modificazioni psicologiche del paziente in particolare la comparsa, molto frequente, di una sindrome depressiva che riconosce una genesi multifattoriale. La depressione incide pesantemente sulla qualità della vita del paziente, la sua disabilità e l'attesa di vita a breve e lungo termine.

La condivisione delle terapie farmacologiche da parte del paziente e la chiara illustrazione anche a chi assiste sono passaggi obbligati al fine di ridurre i rischi connessi a una politerapia spesso presente dopo un ictus. L'aderenza farmacologica è minata dal numero di farmaci assunti e dall'insorgenza di effetti collaterali e interferenze. Il sovraffollamento terapeutico è un problema che può essere affrontato riducendo i farmaci non strettamente necessari oppure il numero di compresse sfruttando le associazioni precostituite. Il rischio connesso alla politerapia richiede, inoltre, un costante monitoraggio delle funzioni degli organi emuntori, in particolare il rene, e una attenta valutazione delle condizioni cliniche (per es. lo stato di idratazione). Infine, l'educazione dei familiari e dei *caregiver* risulta necessaria per migliorare l'adattamento del paziente alla sua nuova condizione, incrementare la sua motivazione e l'aderenza alla terapia (4-Gujjarlamudi HB 2016; 5-Prevenzione 2012; 6-G-PAC 2009).

Principali misure di prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale

Le misure di prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale mirano al controllo dei fattori di rischio attraverso interventi individuali finalizzati principalmente:

- alla riabilitazione precoce, per promuovere il recupero funzionale e favorire la prevenzione delle complicanze legate all'immobilità;

- alla valutazione cardiovascolare del paziente post TIA/ictus;
- all'adozione di stili di vita salutari;
- alla somministrazione di terapie farmacologiche a lungo termine e all'effettuazione di altri eventuali trattamenti terapeutici;
- al monitoraggio continuativo delle condizioni cliniche, anche attraverso l'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali di controllo e accertamento diagnostico;
- all'educazione sanitaria del paziente, dei conviventi e dei familiari nella gestione della patologia.

Riabilitazione precoce

La riabilitazione precoce favorisce da un lato il recupero funzionale del paziente, dall'altro la prevenzione delle complicanze legate all'immobilità. Le misure riabilitative facilitano, inoltre, la gestione dei deficit e delle disabilità funzionali aumentando la qualità della vita.

Valutazione cardiovascolare del paziente post TIA/ictus

L'ictus e l'infarto miocardico condividono un processo fisiopatologico in gran parte comune, l'aterotrombosi, e questo concetto è rinforzato dal fatto che entrambe le patologie condividono fattori di rischio in gran parte simili. Tra l'altro la cardiopatia ischemica è la più frequente causa di morte dei pazienti con patologia cerebrovascolare, non tanto nell'immediato periodo dopo l'evento cerebrale quanto piuttosto a distanza. Pertanto, un punto chiave nel percorso del paziente con patologia cerebrovascolare (TIA, ictus o stenosi carotidea asintomatica) è rappresentato da un'accurata valutazione cardiologica per identificare o escludere la presenza di una cardiopatia ischemica associata, magari silente, visto lo sfavorevole significato prognostico che ne consegue.

I principali studi evidenziano che il 20-30% dei pazienti con ictus ha già una diagnosi di cardiopatia ischemica al momento del ricovero e anche tra i rimanenti questa patologia è individuabile in un altro 20-30% dei casi con l'impiego di indagini non invasive. Per questo in gran parte dei pazienti con patologia cerebrovascolare è fondamentale effettuare un'attenta valutazione cardiologica (esame clinico, ECG, test non invasivi di ischemia).

Una valutazione cardiovascolare è necessaria anche per evidenziare o rivalutare eventuali patologie concomitanti del sistema circolatorio, di seguito riportate, di particolare interesse per la prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale e di seguito riportate.

Fibrillazione atriale. La FA determina un rischio 5 volte maggiore di ictus e ne è la causa in 1 caso su 5. Le principali condizioni che favoriscono la FA sono le valvulopatie, la cardiopatia ipertensiva e ischemica, le cardiomiopatie, l'insufficienza cardiaca e i distiroidismi; vi sono poi le forme idiopatiche, in cui non è possibile determinare la causa. I fattori di rischio sono comuni alle altre patologie cardiovascolari: familiarità, ipertensione arteriosa, diabete, fumo, obesità.

Nel trattamento della FA è fondamentale:

- rallentare la frequenza cardiaca;
- prevenire la formazione di coaguli;
- ristabilire e mantenere nel tempo, ove possibile, il normale ritmo cardiaco mediante farmaci antiaritmici (cardioversione farmacologica) e/o shock elettrico (cardioversione elettrica).

La FA può essere, inoltre, distinta in non valvolare e valvolare.

La FA non valvolare (FANV) è l'aritmia più frequente nei pazienti ambulatoriali e si associa a un incremento della mortalità e degli eventi tromboembolici ed emorragici. La valutazione del rischio di sviluppare un ictus cardioembolico nei pazienti con FANV si ottiene con un sistema a punteggio, il CHA₂DS₂-VASc score, in grado di individuare i pazienti con FA a maggior rischio di ictus per i quali è raccomandata una terapia anticoagulante orale. Le complicanze emorragiche possono costituire comunque un grave effetto collaterale della terapia anticoagulante orale, per questo motivo nel prendere la decisione per la profilassi cardioembolica è necessario bilanciare il rischio di ictus con quello di emorragia intracranica che è la complicanza più temuta, ad alto rischio di morte e di

disabilità. Per valutare il rischio di emorragie è suggerito per tutti i pazienti con FA l'uso del sistema a punteggio HAS-BLED.

Per quanto concerne la FA legata a difetti valvolari e/o protesi, la valvulopatia mitralica è la più frequente tra le cause di FA valvolare. In passato la malattia reumatica era una delle cause di FA valvolare più frequente, mentre oggi la maggior parte delle patologie valvolari dipende dall'invecchiamento dei tessuti conseguente all'aumento dell'aspettativa di vita. Risulta fondamentale il riconoscimento dei sintomi d'allarme, quali cardiopalmo aritmico, precordialgie, dispnea, astenia e vertigini.

Riguardo le protesi valvolari, esse si distinguono in biologiche e meccaniche. Nelle protesi biologiche in assenza di FA, la terapia anticoagulante è prevista solo per i primi 3 mesi (dove è alto il rischio tromboembolico), tuttavia in presenza di FA si consiglia terapia anticoagulante. Nelle protesi meccaniche è prevista esclusivamente la terapia anticoagulante orale (TAO) tradizionale e non la terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO). Anche in questo caso è necessario insegnare al paziente a riconoscere i cosiddetti sintomi d'allarme (palpitazioni ad alta risposta ventricolare, dispnea, vertigini, precordialgie, sincope) (7-Nieuwlaat R 2005; 8-Nabauer M 2009; 9-Kirchhof P 2014; 10-Lip GY 2014; 11-Santini M 2004; 12-Di Pasquale G 2013; 13-Breithardt G 2014; 14-Molteni M 2014).

Raccomandazioni per il paziente

Quando chiamare il medico

- se senti un ritmo irregolare
- capogiro o debolezza
- senso di costrizione o dolore al petto;
- affanno
- gonfiore agli arti inferiori

Quando chiamare il 112

- palpitazioni con affanno
- intorpidimento, formicolio, perdita di sensibilità al viso e/o alle braccia e/o alle gambe
- visione doppia
- difficoltà nel parlare o nella comprensione delle parole altrui
- senso di vertigine, perdita d'equilibrio o perdita dei sensi

Stenosi carotidea e stenosi intracraniche. Si definisce stenosi carotidea sintomatica una lesione riducente il lume, che si ritiene abbia causato sintomi clinici (TIA o ictus ischemico) nei 3-6 mesi precedenti la valutazione del paziente. Il grado di stenosi, misurabile con vari metodi, è fattore molto rilevante nel determinare il rischio di un nuovo episodio ischemico, e fa da guida alle scelte terapeutiche. Infatti, come ben precisato dalle linee guida ISO-SPREAD, l'endoarteriectomia carotidea è raccomandata nella stenosi sintomatica $\geq 70\%$ (equivalente a metodo NASCET) se il rischio perioperatorio (entro 1 mese dall'intervento) di morte e ogni tipo di ictus è inferiore al 6%. L'endoarteriectomia carotidea non è raccomandata nella stenosi sintomatica $< 50\%$ (equivalente a metodo NASCET) oppure in caso di occlusione cronica o di *near occlusion* dell'arteria carotide interna. L'endoarteriectomia carotidea è raccomandata nella stenosi sintomatica compresa fra il 50% e il 69% (equivalente a metodo NASCET) se il rischio perioperatorio (entro 1 mese dall'intervento) di morte e ogni tipo di ictus è inferiore al 6%: ischemia recente (< 2 mesi dal sintomo), sintomo cerebrale e non oculare, placca ulcerata vulnerabile, genere maschile, assenza di diabete. A ciò si può aggiungere la presenza di segnali microembolici alla monitorizzazione con Doppler TCD, dopo adeguata terapia medica.

In caso di stenosi carotidea sintomatica con indicazione a endoarteriectomia è raccomandato eseguire la procedura chirurgica entro le prime due settimane dall'evento ischemico indice e, secondo alcuni clinici, preferibilmente entro la prima settimana (15-SPREAD).

Forame ovale pervio (FOP). Riguardo al problema degli eventi ischemici definiti criptogenetici in pazienti con FOP le linee guida italiane ISO-SPREAD raccomandano "...il trattamento di chiusura percutanea con device del FOP, limitatamente a pazienti con ictus ischemico/TIA criptogenetico altamente selezionati (ictus realmente criptogenetico definito tale dopo accurato *screening* diagnostico, meglio se in assenza di fattori di rischio vascolare non controllati, età uguale o inferiore a 60 anni, particolari caratteristiche anatomiche del FOP quali grandi dimensioni o associazione con aneurisma del setto interatriale), tenendo anche conto delle preferenze del paziente" (15-SPREAD). Prima di indirizzare un paziente con ictus criptogenetico e riscontro di FOP al trattamento di chiusura percutanea del FOP stesso con *device*, è opportuno procedere a una valutazione multidisciplinare che coinvolga sia il neurologo sia il cardiologo al fine di selezionare i pazienti candidabili alla procedura, che vanno informati sui potenziali rischi e benefici del trattamento.

Arteriopatia periferica (AP). L'AP è un indicatore di aterosclerosi sistemica e si associa a un rischio aumentato di infarto miocardico, ictus e morte.

Il trattamento della malattia arteriosa periferica lieve-moderata comprende la modificazione dei fattori di rischio, l'esercizio fisico, la somministrazione di farmaci antiaggreganti piastrinici, il cilostazolo o, eventualmente, la pentossifillina, in caso di necessità, per la cura dei sintomi.

Una malattia arteriosa periferica grave di solito richiede l'angioplastica o il bypass chirurgico e può essere necessaria anche l'amputazione. La prognosi è generalmente buona con il trattamento, malgrado il tasso di mortalità sia relativamente elevato per la frequente coesistenza di coronaropatia o di malattia cerebrovascolare (16-Fowkes FG; 17- Belcaro G 2001; 18-Khaleghi M 2014; 19-Aboyans V 2018).

Terapia farmacologica a lungo termine

La terapia farmacologica a lungo termine è uno dei cardini della prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale e si basa principalmente su:

- farmaci antitrombotici;
- farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa;
- farmaci per la riduzione dei livelli sierici di lipidi.

Si rimanda all'appendice di approfondimento sulla tematica (["Principali farmaci utilizzati nella terapia farmacologica a lungo termine"](#)).

Monitoraggio continuativo delle condizioni cliniche

Nella prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale è fondamentale monitorare continuativamente le condizioni cliniche dei pazienti che hanno avuto un TIA o un ictus, anche attraverso l'esecuzione di esami strumentali e di laboratorio, quali tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) dell'encefalo, ecocolorDoppler dei vasi del collo, elettrocardiogramma (ECG), ECG nelle 24 ore secondo Holter, ecocardiografia transtoracica (ETT) e/o transesofagea (ETE), esami ematochimici, e, ove necessario, procedere ad una rivalutazione diagnostica e/o ad un adeguamento terapeutico.

Educazione sanitaria

L'educazione sanitaria è finalizzata ad aiutare il paziente e la sua famiglia a comprendere la natura della malattia e delle terapie correlate, a collaborare attivamente alla realizzazione del percorso terapeutico e a prendersi cura del proprio stato di salute, per mantenere e migliorare la propria qualità di vita. Essa dovrebbe permettere al paziente di acquisire e mantenere le capacità che lo aiutano a convivere in maniera ottimale con la propria malattia, attraverso lo sviluppo di competenze relative

all'aderenza terapeutica, alla modifica degli stili di vita, al riconoscimento dei sintomi d'allarme e all'appropriatezza della chiamata del 112. L'educazione del paziente, dei conviventi e dei familiari alla gestione della patologia costituisce una risorsa efficace per diminuire gli accessi impropri e ridurre le riospedalizzazioni.

Bibliografia

- 1) Aarnio K, Rodríguez-Pardo J, et al. Return to work after ischemic stroke in young adults: A registry-based follow-up study. *Neurology*. 2018 Nov 13;91(20):e1909-e1917.
- 2) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832.
- 3) Lindsay P, Furie KL, Davis SM, et al. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke* 2014;9:4-13.
- 4) Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health*. 2016 Jul-Sep;7(3):105-107.
- 5) Prevenzione, valutazione e gestione integrata dell'ictus. Il Pensiero Scientifico Editore. 2012.
- 6) G-PAC – Guida formativa per la prevenzione secondaria degli accidenti cerebrovascolari. Il Pensiero Scientifico Editore. 2009.
- 7) Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
- 8) Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Euro-pace* 2009;11:423-34.
- 9) Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
- 10) Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365-76.
- 11) Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al.; FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004;5:205-13.
- 12) Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al.; ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-903.
- 13) Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. Warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3377-85.
- 14) Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, et al. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace*. 2014 Dec;16(12):1720-5.
- 15) SPREAD. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII edizione, 2016. http://www.iso-spread.it/capitoli/LINEE_GUIDA_SPREAD_8a_EDIZIONE.pdf
- 16) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–1340.
- 17) Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001;156:379–387.
- 18) Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2014;114:928-932.
- 19) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816.

APPENDICE DI APPROFONDIMENTO

PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA A LUNGO TERMINE

FARMACI ANTITROMBOTICI

Antiaggreganti piastrinici

Acido Acetilsalicilico (ASA). Le linee guida ISO-SPREAD riportano che: “Nei pazienti con TIA o ictus ischemico non cardioembolico è raccomandato il trattamento antiaggregante con ASA 100-325 mg al giorno, rispetto a nessun trattamento”. Il gruppo estensore delle linee guida suggerisce per il trattamento prolungato la dose di 100 mg al giorno, che determina minori effetti indesiderati gastrici pur avendo una efficacia massimale. Una più recente revisione sistematica e metanalisi conferma che l’ASA riduce il rischio di recidiva ischemica cerebrale a 6 settimane di circa il 60%, e il rischio di recidive disabilitanti o fatali è ridotto del 70%. Nel tempo, l’effetto benefico tende a ridursi, fino a non essere più statisticamente significativo dopo 12 settimane, evidentemente perché il rischio di recidive diminuisce considerevolmente. Si afferma quindi che l’ASA è l’antitrombotico di scelta dopo un evento cerebrovascolare e deve essere somministrato immediatamente dopo lo stesso (quando il rischio di recidive è maggiore).

Clopidogrel e ticlopidina. I derivati tienopiridinici sono stati confrontati con ASA nella prevenzione delle recidive di eventi vascolari cerebrali ischemici e i risultati sono riassunti complessivamente nella revisione sistematica Cochrane. Si è osservato un beneficio modesto, ai limiti della significatività statistica a favore delle tienopiridine (riduzione degli eventi dal 12,5 all’11,6%), corrispondente a una riduzione di 10 eventi ogni 1.000 pazienti trattati per due anni, con limiti di confidenza che vanno però da 0 a 20. Gli autori della revisione Cochrane concludono che il clopidogrel, con un profilo di rischio certamente migliore rispetto alla ticlopidina (neutropenia e rash cutanei), è la tienopiridina di scelta e può essere utilizzato come alternativa in pazienti intolleranti o allergici all’ ASA. Le linee guida ISO-SPREAD propongono perciò la seguente raccomandazione: “Nei pazienti con TIA e ictus ischemico non cardioembolico è raccomandato il trattamento antiaggregante con clopidogrel 75 mg/die (NNT - numero necessario da trattare per ottenere un esito - 200 rispetto ad ASA)”. Il gruppo ISO-SPREAD suggerisce clopidogrel rispetto a ticlopidina in considerazione del profilo di sicurezza meno favorevole di quest’ultima. Si sconsiglia l’uso contemporaneo di clopidogrel con farmaci che ne alterano il metabolismo epatico (es. omeprazolo, esomeprazolo).

Altri antiaggreganti. La revisione Cochrane sul dipiridamolo conclude che non vi sono evidenze circa una superiorità dello stesso sull’ASA, quando somministrato da solo. Per quanto riguarda il triflusal, alla luce delle evidenze disponibili, si può affermare che non esistono prove circa una differenza significativa di effetto tra triflusal e ASA per la prevenzione delle recidive di eventi vascolari cerebrali gravi in pazienti con pregresso TIA o ictus ischemico non disabilitante, e gli intervalli di confidenza sono ampi, e non si può quindi escludere che il triflusal sia in realtà migliore o peggiore

dell'ASA. Anche se il triflusal sembra determinare un rischio inferiore di complicanze emorragiche rispetto all'ASA, le complicanze gastrointestinali non emorragiche sono più frequenti.

Associazioni estemporanee e precostituite. L'associazione ASA + Dipiridamolo si è dimostrata marginalmente ma significativamente più efficace dell'ASA da sola nella riduzione degli eventi cerebrovascolari, ma è gravata da un elevato numero di effetti collaterali (prevalentemente cefalea, osservata da 1/3 alla metà dei pazienti) che porta spesso alla sospensione della terapia. Va precisato che l'associazione precostituita disponibile in Italia contiene 200 mg di dipiridamolo e 25 mg di ASA, quindi il dosaggio di due compresse al dì implica che la dose assunta di ASA sia inferiore a 75 mg e quindi, come detto sopra, di efficacia non certa. Le linee guida ISO-SPREAD riportano che “Nei pazienti con TIA e ictus ischemico non cardioembolico è raccomandato il trattamento con l'associazione ASA 50 mg/die e dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die (NNT 100 rispetto ad ASA a dosaggio mediamente inferiore a quello raccomandato da queste linee guida)”, aggiungendo anche che “Ciò ha portato a ipotizzare che il vantaggio dell'associazione ASA+Dipiridamolo rispetto ad ASA da sola fosse almeno in parte dovuto al fatto che i pazienti trattati con ASA avevano assunto dosi inferiori a 75 mg (tipicamente 50mg); e stato perciò suggerito di utilizzare comunque (anche in associazione a dipiridamolo) almeno 100 mg di ASA”. L'associazione ASA e Clopidogrel non è consigliata per periodi superiori ai 90 giorni, in quanto aumenta il rischio emorragico senza produrre sensibili vantaggi rispetto ad ASA da sola. Invece se si considerano le prime settimane dopo l'evento cerebrovascolare, l'associazione può determinare un vantaggio, specie nei pazienti a più alto rischio di recidive ischemiche, come quelli nei quali si evidenziano microemboli da placca carotidea allo studio con TCD, o quelli con stenosi dei vasi intracranici, come precisato nelle linee guida ISO-SPREAD. Sussiste comunque un aumento del rischio emorragico, e la decisione sulla somministrazione dell'associazione va presa valutando le specifiche caratteristiche del paziente.

Resistenza agli antiaggreganti. Sebbene imprecisa, questa definizione è stata usata per descrivere fenomeni quali:

- l'incapacità dell'ASA di proteggere il paziente da complicanze trombotiche; in questo caso si parla anche di resistenza clinica all'ASA;
- l'incapacità dell'ASA di produrre un effetto teoricamente atteso su uno o più test di attività piastrinica (per esempio il prolungamento del tempo di sanguinamento, l'inibizione della sintesi del trombossano, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, ecc.). In questo caso si parla di resistenza biochimica all'ASA.

Vi sono peraltro numerose possibili cause di recidiva in corso di terapia con ASA: cause non aterotrombotiche dell'evento (FA, arteriti, ecc.), ridotta biodisponibilità dell'ASA (scarsa compliance, assunzione concomitante di FANS), vie alternative di attivazione piastrinica, aumentato turn over di piastrine, polimorfismi genetici.

Anticoagulanti orali

Anticoagulanti diretti. Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), precedentemente noti anche come “nuovi anticoagulanti orali” (NAO), sono prodotti che inibiscono selettivamente un solo fattore della cascata coagulativa: la trombina (fattore II) nel caso di dabigatran o il fattore X attivato (FXa) per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Si distinguono, pertanto, in due classi: 1) gli inibitori diretti della trombina; 2) gli inibitori diretti del FXa. I vantaggi di questa categoria sono molteplici. Innanzitutto, la loro farmacodinamica è prevedibile e poco variabile, senza rilevanti differenze individuali o interazioni pericolose nella loro concomitante assunzione insieme ad altre classi farmacologiche o particolari alimenti. Le principali interazioni sono con gli inibitori della

glicoproteina P (verapamil, claritromicina, chinidina) e gli inibitori del citocromo P450 3A4 (ketoconazolo, macrolidi, inibitori delle proteasi). In generale la loro emivita è ben definita e si richiedono aggiustamenti del dosaggio in caso di riduzioni del filtrato glomerulare e nel paziente con età avanzata. La loro azione anticoagulante è rapida e l'effetto termina altrettanto rapidamente dopo la sospensione. Grazie a queste caratteristiche, non è necessario né l'iniziale somministrazione di eparina per raggiungere l'effetto terapeutico, né il monitoraggio dell'assetto coagulativo come periodico controllo; entrambi punti di svantaggio della terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK), che invece prevede un periodo critico per l'insorgenza di eventi ischemici (per maggiori dettagli vedi [Antagonisti o Inibitori della vitamina k](#)). Inoltre, nell'ambito del profilo di sicurezza, i DOAC hanno dimostrato di ridurre drasticamente (52% rispetto agli AVK) il rischio di emorragia cerebrale durante il loro utilizzo nel trattamento contro un modesto aumento del rischio di emorragia digestiva. Quattro importantissimi studi di fase III (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) hanno dimostrato che i DOAC sono stati in grado, rispetto alla precedente terapia anticoagulante orale, di ridurre ulteriormente del 19% il rischio combinato di ictus ed eventi embolici e del 10% il rischio di morte da tutte le cause. È fondamentale l'assoluta aderenza alla posologia del farmaco. Le complicanze emorragiche rappresentano la principale preoccupazione nell'utilizzo dei DOAC. Per gestire un problema emorragico, se i parametri vitali non configurano una situazione di emergenza, bisogna prima considerare la situazione generale del singolo paziente valutando attentamente il suo rapporto tra il rischio tromboembolico e il rischio emorragico (CHA2DS2-VASc e HAS-BLED score) in modo tale da decidere l'eventuale sospensione della terapia anticoagulante per un certo intervallo di tempo, soprattutto nei pazienti con patologie ad alto rischio quale ad esempio la fibrillazione atriale. I DOAC hanno una breve emivita e la loro sospensione ristabilisce il normale profilo coagulativo in poche ore, pertanto l'utilizzo di antidoti in realtà non è strettamente necessario. Tra questi ultimi si ricorda l'anticorpo monoclonale idarucizumab, antidoto di dabigatran, che antagonizza gli effetti anticoagulanti in pochi minuti. Questo farmaco è indicato nei pazienti adulti trattati con dabigatran in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti come nel caso di interventi chirurgici di emergenza, nelle procedure urgenti e nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

Anatagonisti o Inibitori della Vitamina K (AVK). L'efficacia degli anticoagulanti orali dicumarolici nella prevenzione del tromboembolismo è stata dimostrata da numerosi studi clinici controllati. Alcuni studi clinici hanno mostrato come, nella maggior parte delle indicazioni, *range* terapeutici pari a INR 2-3 siano altrettanto efficaci di *range* più elevati (INR 3-4,5) ma associati con minor rischio di sanguinamento. La terapia anticoagulante orale (TAO) può essere iniziata con una moderata dose di induzione (5-10 mg di warfarin o 4-8 mg di acecumarolo). L'uso di elevate dosi di carico (20-40 mg di warfarin) non presenta vantaggi rispetto alle dosi più ridotte, anzi rende più difficile la stabilizzazione del dosaggio ed è potenzialmente pericolosa. L'assunzione della TAO va effettuata in unica somministrazione, sempre alla stessa ora del giorno e comunque dopo il risultato del controllo. Per una ottimale sicurezza ed efficacia della TAO occorre che i pazienti siano periodicamente controllati, sia dal punto di vista clinico che di laboratorio, e siano seguiti da un centro specialistico. Può essere utile ricordare che gli effetti della somministrazione di vitamina K si protraggono per alcuni giorni, soprattutto per dosi relativamente elevate. In caso di interventi chirurgici programmati o di cure odontoiatriche che possano comportare emorragie è sufficiente interrompere la terapia per 24 o 48 ore (a seconda dei risultati dell'ultimo prelievo) per ottenere valori di INR <2. In caso di notevole variabilità dei valori di INR è spesso (ma non sempre) possibile identificare una causa: variazione dell'apporto dietetico di vitamina K; uso concomitante di farmaci, anche da erboristeria, che interferiscono con gli anticoagulanti; scarsa *compliance* del paziente; scarso rispetto dei corretti intervalli per i controlli dell'INR.

Raccomandazioni per il paziente in trattamento con anticoagulanti orali

- Il paziente deve comprendere vantaggi e svantaggi della terapia, le modalità d'uso e di monitoraggio.
- Si raccomanda di coinvolgere la famiglia, se possibile, per fornire le indicazioni e le raccomandazioni da seguire.
- Il paziente deve portare sempre con sé un cartellino che lo faccia identificare come soggetto in terapia anticoagulante.
- Deve essere concordato e verificato un metodo che consenta la corretta assunzione del farmaco evitando dimenticanze o confusioni (per esempio segnare il dosaggio giorno per giorno sul calendario e spuntarlo al momento dell'assunzione; utilizzare i contenitori preparati con la dose giorno per giorno, etc.).
- Il paziente deve sapere come comportarsi in caso di emorragia minore o maggiore e cosa fare in caso di intervento odontoiatrico.
- È necessario informare il paziente su quali farmaci di uso comune può assumere autonomamente e quali deve sempre evitare e come comportarsi nei casi dubbi (telefonare sempre prima al medico, mostrare il cartellino di cui sopra in farmacia prima di ogni acquisto, etc.).
- Deve essere raccomandata una dieta piuttosto stabile ed uniforme.
- Per quanto riguarda il monitoraggio della terapia con AVK, la disponibilità di apparecchiature portatili, affidabili e di semplice uso, in grado di determinare l'INR su sangue capillare, ha reso possibile il controllo domiciliare della terapia anticoagulante da parte del paziente. Studi recenti eseguiti per lo più nel Nord-Europa hanno dimostrato che l'automonitoraggio è efficace e sicuro almeno quanto l'utilizzo di centri ospedalieri per la sorveglianza della terapia anticoagulante e che il gradimento del paziente è sicuramente a favore dell'autocontrollo. La frequenza con cui i pazienti valutavano il grado di anticoagulazione era poi, in media, settimanale, superiore quindi a quella usualmente proposta nella normale pratica.

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Negli studi che hanno valutato gli effetti della terapia antipertensiva nella prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale, il rischio di ictus è risultato significativamente ridotto nei pazienti trattati rispetto ai controlli, e in particolare nei gruppi di pazienti con una pressione arteriosa più bassa. Particolare attenzione è stata recentemente posta dalle linee guida ESH/ESC 2018 al problema dell'aderenza e dell'efficacia del trattamento, spostando l'attenzione su un maggiore impiego, anche in prima battuta, di associazioni precostituite di farmaci in combinazione fissa nella stessa compressa, come utilissimo mezzo per salvaguardare le due suddette variabili (efficacia e aderenza). Molti studi di comparazione fra le varie classi di farmaci antiipertensivi non hanno mai evidenziato, soprattutto nella prevenzione delle recidive di eventi vascolari cerebrali, la superiorità di uno o di un altro farmaco nel ridurre il rischio di nuovo evento. Il vero obiettivo in questi pazienti è ridurre i valori pressori e secondo le linee guida ESH/ESC 2018, in pazienti al di sotto dei 65 anni oppure anche più anziani in buone condizioni generali, i valori ideali dovrebbero essere 120-129 mmHg per la sistolica e 79-79 mmHg per la diastolica, anche se per pazienti grandi anziani fragili o con altre importanti compromissioni fisiche è consentito mantenere i valori fra 130-139 mmHg per la sistolica e 80-89 mmHg per la diastolica.

Nella scelta dei farmaci antipertensivi giocano un ruolo importante le comorbilità, in particolare il diabete, e la presenza di proteinuria, segno di iniziale danno renale.

ACE inibitori. Il meccanismo d'azione degli ACE inibitori si basa sull'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme-ACE), che catalizza la formazione di angiotensina II a partire dall'angiotensina I, con conseguente diminuzione della concentrazione dell'angiotensina II, ritenuta responsabile del restringimento delle piccole arterie periferiche, che determina un aumento della pressione. Si tratta di farmaci che si associano molto bene con i diuretici, perché si sommano gli effetti di riduzione della pressione e gli ACE inibitori riducono il rischio di perdita di potassio dei diuretici. Gli ACE Inibitori, però, non devono essere somministrati a quei pazienti che hanno un restringimento delle arterie renali sia a destra, sia a sinistra, ma si tratta di casi molto rari e, di solito, ben conosciuti dal medico. Sono farmaci in genere ben tollerati e il fastidio più importante che possono provocare è la comparsa di una insistente tosse secca e stizzosa, che non può essere riferita a bronchiti, influenza o mali di stagione. In questi casi è meglio passare ad altre classi di farmaci.

Bloccanti dell'Angiotensina II (sartani). Si tratta di farmaci che producono un blocco dei recettori dell'angiotensina II, con conseguente vasodilatazione, riduzione della secrezione di vasopressina e riduzione della sintesi e secrezione di aldosterone. Sono ben tollerati e si associano molto bene ai diuretici.

Beta Bloccanti. Sono farmaci bloccanti i recettori β -adrenergici che riducono la pressione arteriosa principalmente attraverso un'attività inotropa e cronotropa negativa, con riduzione della portata cardiaca; alcuni di questi farmaci determinano anche vasodilatazione periferica. In generale i beta bloccanti sono indicati per tutti gli ipertesi, anche se fanno eccezione i soggetti che oltre all'ipertensione hanno anche asma bronchiale o broncospasmo; occorre, inoltre, prestare qualche attenzione per i pazienti diabetici o per chi ha una arteriopatia obliterante. In alcune preparazioni farmaceutiche il beta bloccante è associato ai diuretici.

Calcio Antagonisti. Sono farmaci bloccanti i canali cellulari del calcio di tipo L della membrana cellulare, che diminuiscono la pressione arteriosa attraverso la riduzione sia della forza di contrazione del miocardio (effetto inotropo negativo) sia della contrazione delle arteriole in periferia. Sono particolarmente protettivi nei confronti della comparsa di ictus cerebrale e non presentano interferenze farmacologiche quando vengono somministrati in associazione con altre molecole antiipertensive. L'effetto collaterale più frequente legato a questa classe di farmaci è l'edema alle caviglie, che è provocato dal meccanismo d'azione del farmaco e non da un trattenimento di liquidi. Altri effetti indesiderati, ma di minore frequenza, sono una sensazione di caldo al viso, un lieve mal di testa, soprattutto alla nuca e, raramente, un leggero aumento della frequenza dei battiti del cuore.

Diuretici. I diuretici sono farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa sia da soli sia, soprattutto, in associazione con altre classi di farmaci.

Alfa bloccanti. Sono farmaci con azione bloccante dei recettori α -adrenergici nelle arterie e nella muscolatura liscia. Si possono distinguere in centrali e periferici e sono disponibili formulazioni in cerotto settimanale anziché la tradizionale compressa giornaliera. La principale indicazione è la concomitante presenza nel genere maschile di ipertensione arteriosa e di ipertrofia (cioè aumento di volume) della prostata. Ciò non toglie che tutti gli ipertesi possono giovare di questi farmaci, considerati ottimi soprattutto come principi attivi da associare alla terapia abituale qualora quest'ultima non sia sufficiente per normalizzare i valori pressori. Gli effetti indesiderati degli alfa bloccanti sono prevalentemente di tipo centrale, si può avere quindi: secchezza della bocca, senso di vertigini o debolezza, soprattutto se si passa velocemente dalla posizione sdraiata a quella in piedi. La formulazione in cerotto soprattutto nel genere femminile, provoca, in qualche caso, arrossamento e prurito nella zona dove è stato applicato.

FARMACI PER LA RIDUZIONE DEI LIVELLI SIERICI DI LIPIDI

Le metanalisi pubblicate sulla riduzione del colesterolo LDL in coronaropatici hanno dimostrato che con tale trattamento la frequenza dell'ictus ischemico si riduce almeno del 30%. In particolare, l'ictus cerebrale ischemico può essere assimilato a qualsiasi altra lesione vascolare aterosclerotica e secondo le ultime Linee guida europee i valori di colesterolo LDL da raggiungere nella prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale sono inferiori a 55 mg/dL con una riduzione di almeno il 50% rispetto ai livelli basali.

Le statine. L'incidenza di ictus è risultata ridotta in tutte le categorie studiate di pazienti trattati con statine (coronaropatici, con ipercolesterolemia, con valori normali di colesterolo, negli anziani, negli ipertesi, nei diabetici e nei pazienti con pregresso ictus), la cui azione sui processi infiammatori, proliferativi e trombogenici nella placca aterosclerotica e di miglioramento della funzione endoteliale suggerisce che l'effetto ipocolesterolemizzante non sia l'unico elemento del successo di questa classe di farmaci. Vari studi sostengono l'ipotesi che le statine associno un effetto antiaterogeno a livello coronarico a quello antinfiammatorio, che comporterebbe la stabilizzazione di placca e migliorerebbe il funzionamento dell'endotelio. Lo studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) è il primo studio che ha dimostrato che un trattamento con statine è in grado di ridurre il rischio di ictus fatale anche in assenza di coronaropatia. Per sottolineare la necessità di trattare con statine i casi di ictus e TIA gli autori hanno definito queste due manifestazioni come “*coronary heart disease risk equivalent*”.

Gli anticorpi monoclonali anti recettore PCSK9. L'azione fisiologica nell'uomo della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 è quella di legare il recettore delle LDL, accelerandone la degradazione e riducendone l'espressione sulla superficie cellulare degli epatociti, i principali responsabili della captazione delle molecole di LDL. Gli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9 (evolocumab, alirocumab) determinano, pertanto, una maggiore espressione genica a livello epatico del recettore delle LDL con conseguente effetto ipocolesterolemizzante proprio per l'aumento dell'internalizzazione cellulare del colesterolo LDL. Questa innovativa categoria di farmaci si caratterizza per una notevole capacità di ridurre i livelli di colesterolo LDL, superiore a quella determinata dalle statine sia singolarmente sia in combinazione con ezetimibe. In virtù di queste promettenti caratteristiche, gli inibitori di PCSK9 potrebbero assumere in futuro un ruolo chiave nella prevenzione delle recidive di malattia vascolare cerebrale e di altre patologie cardiovascolari.

Bibliografia

- SPREAD. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII edizione, 2016. http://www.iso-spread.it/capitoli/LINEE_GUIDA_SPREAD_8a_EDIZIONE.pdf
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021–3104.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz455.