- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:31:26

Prevenzione cardiovascolare per il nostro tempo

Diego Vanuzzo[1,2], Simona Giampaoli[2,3], Salvatore Novo[1,4], Pompilio Faggiano[1,4], Pantaleo Giannuzzi[1,2], Francesco Romeo[1]

[1]*Federazione Italiana di Cardiologia*
[2]*European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), Società Europea di Cardiologia (ESC)*
[3]*Istituto Superiore di Sanità, Roma*
[4]*European Forum on Cardiovascular Prevention, EACPR/ESC*

G Ital Cardiol 2013;14(5):323-327

In occasione di EuroPrevent 2013 (Roma, 18-20 aprile 2013), la Federazione Italiana di Cardiologia, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità di Roma presenta ai cardiologi ed agli altri operatori sanitari italiani la traduzione ufficiale delle linee guida europee 2012 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica[1] assieme a quella di un articolo complementare, richiesto dagli autori delle linee guida alla Sezione PEP (Prevention, Epidemiology and Population science) dell'EACPR (European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation) della Società Europea di Cardiologia, intitolato "Cambiamenti a livello di popolazione per promuovere la salute cardiovascolare"[2].

Riteniamo si tratti di un passo importante ma non esaustivo per la pratica della prevenzione cardiovascolare in Italia. In effetti in un recente editoriale comparso contemporaneamente su *European Journal of Preventive Cardiology*[3] e *Atherosclerosis*[4] intitolato "Linee guida sulla prevenzione cardiovascolare: confondenti o complementari?" eminenti coordinatori di recenti linee guida commentano: "le società nazionali dovrebbero essere fortemente incoraggiate a chiedere ai loro gruppi di esperti e di lavoro di esaminare queste linee guida sulla prevenzione cardiovascolare per vedere se esse debbano essere adattate alle esigenze locali di tipo socio-economico e culturale". È quanto abbiamo fatto, indicando le esigenze di adattamento in questo editoriale.

Inoltre non va dimenticato il quadro generale in cui la prevenzione cardiovascolare si inserisce, che è quello delle malattie cronico-degenerative, dato che molti fattori di rischio cardiovascolare lo sono anche per diabete, tumori, malattie dell'apparato respiratorio. Per questa ragione la comunità internazionale si è mobilitata ad altissimo livello, le Nazioni Unite, che hanno pubblicato, nel settembre 2011 un documento ufficiale[5], il secondo nella loro storia ad occuparsi di salute, sulla prevenzione e controllo delle malattie degenerative, *in primis* quelle cardiovascolari, considerate di importanza vitale a livello planetario. Ad un anno di distanza, nel settembre 2012, i Presidenti delle Società e Fondazioni Internazionali di Cardiologia hanno pubblicato su *European Heart Journal*, *Circulation*, *Journal of the American College of Cardiology* e *Global Heart* una "chiamata all'azione" intitolata "Il nostro tempo. Un appello per prevenire le morti cardiovascolari (infarti e ictus)"[6].

Il merito principale di questa "chiamata all'azione" è che i Presidenti delle Società e Fondazioni Internazionali di Cardiologia, nel fare propri l'obiettivo di risultato e gli obiettivi di esposizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[7], ribadiscono che "per fermare e far regredire l'epidemia delle malattie cardiovascolari è fondamentale che il carico delle malattie cardiovascolari sia adeguatamente affrontato e ciò richiede che coloro che vivono con una malattia cardiovascolare e che sono ad alto rischio di svilupparla abbiano accesso ai trattamenti ed all'assistenza".

I due documenti presentati in questo numero del *Giornale Italiano di Cardiologia* sono strumenti efficaci per conseguire queste mete ambiziose, ma richiedono una rivalutazione in relazione alla realtà italiana.

Per quanto riguarda le linee guida europee 2012 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica[1], l'integrazione principale da compiere in Italia è l'adozione degli strumenti ufficiali dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma per il calcolo del rischio cardiovascolare globale nella popolazione italiana. Si tratta delle carte del rischio e del sistema a punteggio[8,9], coerenti con lo strumento SCORE proposto a livello europeo, dato che molte coorti CUORE vi collaborano[10] ma superiori per l'inclusione degli eventi non fatali, rigorosamente eseguita e confrontata a livello internazionale[11], per la possibilità di stimare il rischio nei soggetti dai 65 ai 69 anni (lo SCORE si ferma a 65 anni), e soprattutto in via di aggiornamento data la disponibilità di nuove coorti e relativo follow-up a livello nazionale[12]. Si riportano qui le carte del rischio (Figura 1), ricordando che il programma cuore.exe è gratuitamente scaricabile dal sito dell'Istituto Superiore di Sanità per tutti i medici italiani[13] e che è disponibile anche una versione online[14]. In relazione alle equivalenze di rischio con lo SCORE, in prevenzione primaria, il riferimento è riportato in Tabella 1.

Un'altra considerazione fondamentale per la prevenzione cardiovascolare in Italia è l'intervento per promuovere e mantenere il "basso rischio cardiovascolare o profilo di rischio favorevole" sin dall'infanzia nell'intera popolazione. Questa strategia è stata solo accennata nei due documenti qui presentati[1,2], anche se le "Modificazioni a livello di popolazione per promuovere la salute cardiovascolare"[2] contengono indicazioni operative per raggiungere questo risultato. Esistono comunque dati fondamentali a sostegno del profilo di rischio favorevole. In Italia, nel Progetto CUORE, su una popolazione di oltre 7000 uomini e 13 000 donne dai 35 ai 69 anni, esenti da malattie cardiovasco-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore
Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:
Dr. Diego Vanuzzo Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 "Medio Friuli", Piazzale S. Maria della Misericordia 15, 33100 Udine
e-mail: diego.vanuzzo@mediofriuli.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:31:26

Figura 1. Carte del rischio del Progetto CUORE.

lari manifeste al basale, i soggetti definiti "a rischio favorevole" in base a colesterolo totale <200 mg/dl, pressione sistolica ≤120 mmHg e diastolica ≤80 mmHg, non trattati con antipertensivi, indice di massa corporea <25 kg/m^2, non diabetici e non fumatori, erano solo il 2.7% del totale (1.4% degli uomini e 3.4% delle donne): in essi, in 10 anni di follow-up non si sono verificati eventi coronarici negli uomini e solo 2 nelle donne (su 439), in nessuno si è verificato un evento cerebrovascolare[15,16]. In studi condotti dal gruppo del prof. Jeremiah Stamler della Northwestern University di Chicago (USA) è stato dimostrato che i soggetti con profilo di rischio favorevole sopra definiti hanno anche una migliore qualità della vita in età avanzata[17] e ammalano di meno e consumano meno risorse negli ultimi anni di vita[18]. Valutando le caratteristiche alimentari dei soggetti a rischio favorevole nello studio internazionale INTERMAP (4680 uomini e donne da Giappone, Cina, Regno Unito e Stati Uniti), è stato dimostrato che i soggetti a rischio favorevole avevano un maggior consumo di frutta, verdura, cereali, pasta/riso e pesce ed un minor introito di carne, salumi, prodotti lattiero-caseari grassi e bibite zuccherate rispetto ai soggetti a rischio sfavorevole[19]. Queste abitudini alimentari, associate all'assenza o consumo moderato di alcool, ad una maggiore attività fisica ed all'assenza di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:31:26

Tabella 1. Corrispondenza tra rischio SCORE di evento cardiovascolare fatale a 10 anni e rischio CUORE di evento cardiovascolare, fatale o non fatale, a 10 anni.

Rischio	SCORE	CUORE
Altissimo	≥10%	≥30%
Alto	≥5% <10%	≥20% <30%
Moderato	≥1% <5%	≥3% <20%
Basso	<1%	<3%

fumo, descrivono un profilo comportamentale favorevole, che non solo ha confermato prospetticamente di assicurare maggior salute, ma anche se assunto da soggetti con abitudini non salutari in un qualsiasi momento della vita, ne migliora progressivamente il profilo di rischio e l'occorrenza di malattie cardiovascolari[20]. Questo dato della reversibilità del profilo di rischio a seguito del miglioramento degli stili di vita ci sembra di straordinaria importanza per la popolazione italiana: i princìpi dello stile di vita sano dovrebbero essere sempre pubblicizzati con ade-

Tabella 2. Obiettivo di risultato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in relazione alla prevenzione e controllo delle malattie degenerative e le stime italiane.

Obiettivo di risultato	Situazione attuale: dati di mortalità ISTAT 2010[21]	Obiettivo 2025
Mortalità prematura (30-70 anni) per malattie cardiovascolari, cancro, diabete e malattie respiratorie croniche Riduzione del 25% entro il 2025	47 907 uomini 28 826 donne 76 733 in totale	–11 977 uomini –7207 donne –19 183 in totale

Tabella 3. Obiettivi di esposizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in relazione alla prevenzione e controllo delle malattie degenerative e le stime italiane.

I 10 "migliori investimenti"	Situazione attuale: dati dall'OEC/HES 2008-2012[22]*	Obiettivo 2025 Posto 100 il dato 2008-2012
1. *Inattività fisica* Riduzione del 10% dell'inattività fisica	Prevalenza inattività fisica: 31% uomini, 43% donne	28% uomini, 39% donne
2. *Ipertensione arteriosa* Riduzione del 25% dell'ipertensione arteriosa (definita da valori stabilmente ≥140/90 mmHg o in terapia farmacologica specifica)	Prevalenza ipertensione arteriosa: 56% uomini, 43% donne	42% uomini, 32% donne
3. *Assunzione di sale (sodio)* Riduzione del 30% dell'assunzione di sale, con lo scopo di raggiungere il livello raccomandato di ≤5 g/die	Valori assoluti di sale: 11 g/die uomini, 8 g/die donne	7.7 g/die uomini, 5.6 g/die donne Ideale: 5 g/die uomini e donne
4. *Tabacco* Riduzione del 30% dei fumatori/fumatrici	Prevalenza di fumatori/fumatrici: 21% uomini, 18% donne	15% uomini, 13% donne
5. *Grassi saturi (cioè di origine animale, oli di palma e cocco)* Riduzione dei grassi saturi sino a raggiungere il livello raccomandato del 10% dell'assunzione totale giornaliera di calorie	Percentuale delle calorie totali: 12% uomini, 13% donne Dati EPICOR[23]	10% delle calorie totali, uomini e donne
6. *Obesità* Fermare l'incremento dell'obesità (≥30 kg/m^2).	25% uomini, 27% donne	Riduzione se possibile
7. *Alcool* Riduzione del 10% del consumo globale di alcool (specialmente il consumo pericoloso, eccessivo e dannoso di alcool)	24% uomini, 7% donne oltre le quantità raccomandate o pericoloso Dati ISTAT[24]	22% uomini, 6% donne
8. *Colesterolo elevato* Ridurre del 20% le persone con colesterolo elevato (≥240 mg/dl o in terapia specifica)	36% uomini e 40% donne	29% uomini, 32% donne
9. *Farmaci per prevenire gli infarti cardiaci e gli ictus cerebrali* Il 50% dei soggetti che ne hanno indicazione dovrebbe assumere i farmaci per prevenire gli infarti cardiaci e gli ictus cerebrali insieme a consigli sullo stile di vita	Ipertesi in trattamento efficace (PAS <140 e PAD <90 mmHg): 23% uomini, 29% donne Ipercolesterolemici in trattamento efficace (colesterolo totale <240 mg/dl): 35% uomini, 29% donne	50% ipertesi in trattamento efficace (incremento +27% uomini, +21% donne) 50% ipercolesterolemici in trattamento efficace (incremento +15% uomini, +21% donne)
10. *Terapie e tecnologia minima per trattare le maggiori malattie non trasmissibili* Si richiede che l'80% dei soggetti che ne hanno indicazione abbia a disposizione, a livello pubblico e privato, le terapie e la tecnologia biomedica minima per trattare le maggiori malattie non trasmissibili	Stime non disponibili	L'80% dei soggetti che ne hanno indicazione ha a disposizione, a livello pubblico e privato, le terapie e la tecnologia biomedica minima per trattare le maggiori malattie non trasmissibili

PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.
*L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health European Survey italiano è condotto dall'Istituto Superiore di Sanità di Roma in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Fondazione per il Tuo Cuore.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:31:26

guati strumenti di comunicazione e gli operatori sanitari dovrebbero divenire esperti di terapia educazionale nonché "modello" in ogni contesto del loro agire professionale.

Infine ci possiamo chiedere, in relazione all'obiettivo di risultato della prevenzione delle malattie cronico-degenerative ed agli obiettivi di esposizione dell'OMS[7], fatti propri dalle maggiori Società e Fondazioni di Cardiologia mondiali per quanto riguarda le malattie cardiovascolari[6], quale sia la situazione italiana e se ci siano delle stime dell'impatto economico dovuto al non fare prevenzione cardiovascolare.

Considerando il primo aspetto, la Tabella 2 riporta l'obiettivo di risultato e le stime italiane[21], la Tabella 3 gli obiettivi di esposizione dell'OMS[7,22-24], definiti gerarchicamente "i migliori investimenti" dalle maggiori Società e Fondazioni di Cardiologia mondiali[6]. Anche in questo caso siamo in grado di riportare le stime italiane aggiornate, avendo appena concluso l'indagine di popolazione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey italiano 2008-2012, che ha coinvolto oltre 9000 soggetti dai 35 ai 79 anni[22].

La riduzione di circa 2000 morti all'anno, di cui un quarto cardiovascolari, è un obiettivo molto ambizioso, che va perseguito con politiche sociali e sanitarie adeguate. Al di là dell'impatto dei decessi, se si considera comunque che per ogni morte cardiovascolare si ha un'incidenza di sopravvissuti di circa 4 volte, la riduzione di eventi cardiovascolari prematuri, da raggiungere in circa 10 anni sarebbe di oltre 26 000 unità.

In relazione alle stime dell'impatto economico del *non* fare prevenzione cardiovascolare, Sidney Smith, Presidente della Federazione Mondiale di Cardiologia e primo autore della citata pubblicazione di "chiamata all'azione" per la prevenzione cardiovascolare[6], in una intervista a HeartWire[25] del settembre 2012, ha riportato una stima di 47 000 miliardi di dollari persi in 25 anni nel mondo se non si agisce contro le malattie cardiovascolari e degenerative. È una cifra impressionante che corrisponde a circa 203 euro per persona per anno. In Italia, 61 milioni di abitanti, i costi della mancata prevenzione ammonterebbero quindi a oltre 12 miliardi di euro all'anno, gravando sensibilmente sulla spesa sanitaria che nel 2012 è stata stimata a 112 miliardi di euro[26]. Smith va oltre la denuncia, dando un semplice esempio di come potrebbero essere generate risorse per raggiungere gli obiettivi descritti. Egli cita un calcolo fatto dalla Fondazione Bill Gates[27]: "se si tassassero le sigarette di 10 centesimi di dollaro nei paesi sviluppati, 6 centesimi nei paesi a medio reddito e 2 centesimi nei paesi a basso reddito, si otterrebbero 10.8 miliardi di dollari ogni anno che potrebbero essere usati per salvare milioni di vite"[25]. In Italia, secondo calcoli derivati dal Rapporto annuale sul fumo 2012[28] pubblicato dall'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità, nel 2011 sono stati venduti 4 miliardi e 275 milioni di pacchetti di sigarette; applicando il suggerimento della Fondazione Bill Gates, se per ciascuno fosse stata applicata una tassa di 8 centesimi di Euro (pari a circa 10 centesimi di dollaro), ammettendo che i consumi non fossero diminuiti da tale misura, si sarebbero resi disponibili annualmente 342 milioni di euro, oltre un miliardo di euro ogni 3 anni per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e degenerative. Se si potesse applicare una misura simile, il risparmio che si otterrebbe nel medio-lungo periodo, rispetto ai costi stimati del non fare prevenzione sarebbe notevolissimo.

In conclusione, nell'offrire ai cardiologi e agli altri operatori sanitari italiani due strumenti importanti di prevenzione cardiovascolare, adattati alla nostra realtà, confidiamo che i suggerimenti delle Istituzioni e delle Associazioni Cardiologiche internazionali siano recepite anche nel nostro Paese, per combattere il problema di salute numero uno in Italia. Come Federazione Italiana di Cardiologia e Istituto Superiore di Sanità di Roma siamo pronti a portare il nostro contributo.

BIBLIOGRAFIA

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635-701.

2. Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. Eur J Prev Cardiol 2012 May 9 [Epub ahead of print].

3. De Backer G, Catapano AL, Chapman J, et al. Guidelines on CVD prevention: confusing or complementary? Eur J Prev Cardiol 2013;20:6-8.

4. De Backer G, Catapano AL, Chapman J, et al. Guidelines on CVD prevention: confusing or complementary? Atherosclerosis 2013;226:299-300.

5. United Nations. Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. September 16, 2011. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1 [accessed March 28, 2013].

6. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). Eur Heart J 2012;33:2910-6.

7. World Health Organization. Web-based consultation on the development of a global monitoring framework and targets for the prevention and control of NCDs. Revised WHO Discussion Paper on the development of a comprehensive global monitoring framework, including indicators, and a set of voluntary global targets for the prevention and control of NCDs. July 2012. http://www.who.int/nmh/events/2012/ncd_discussion_paper/en/index.html [accessed March 28, 2013].

8. Giampaoli S, Palmieri L, Cesana G, et al.; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Studi longitudinali. Valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: la carta del Progetto CUORE. Not Ist Super Sanità 2005; 18:iii-iv.

9. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al.; Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. Ann Ist Super Sanità 2004; 40:393-9.

10. Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE Project: are they comparable with the SCORE charts? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:403-9.

11. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al.; CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. Int J Epidemiol 2005;34:413-21.

12. Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, et al.; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari e del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Il Progetto CUORE: analisi preliminari per l'aggiornamento delle carte del rischio e del punteggio individuale. G Ital Cardiol 2010;11(Suppl 3 al n 5):20S-4.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:31:26

13. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto CUORE. Istruzioni per scaricare cuore.exe la prima volta. http://www.cuore.iss.it/cuore_exe/prima.asp [ultimo accesso 28 marzo 2013].
14. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto CUORE. Calcolo del punteggio individuale. http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp [ultimo accesso 28 marzo 2013].
15. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:562-70.
16. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. Am J Epidemiol 2006;163:893-902.
17. Daviglus ML, Liu K, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. Arch Intern Med 2003;163:2460-8.
18. Daviglus ML, Liu K, Greenland P, et al. Benefit of a favorable cardiovascular risk-factor profile in middle age with respect to Medicare costs. N Engl J Med 1998;339:1122-9.
19. Shay CM, Stamler J, Dyer AR, et al. Nutrient and food intakes of middle-aged adults at low risk of cardiovascular disease: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). Eur J Nutr 2012;51:917-26.
20. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation 2012;125:996-1004.
21. I.Stat. http://dati.istat.it [ultimo accesso 28 marzo 2013].
22. Vanuzzo D, Lo Noce C, Pilotto L, et al.; Gruppo di Ricerca dell'OEC/Health Examination Survey. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 2008-2011: primi risultati. G Ital Cardiol 2010;11(5 Suppl 3):25S-30S.
23. Sieri S, Krogh V, Berrino F, et al. Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort: the EPICOR study. Arch Intern Med 2010;170:640-7.
24. ISTAT. Uso e abuso di alcol in Italia. 11 aprile 2012. http://www.istat.it/it/archivio/59033 [ultimo accesso 28 marzo 2013].
25. Nainggolan L. Doing nothing about CVD will cost $47 trillion. HeartWire, September 17, 2012. http://www.theheart.org/article/1447691.do [accessed February 24, 2013].
26. Il Sole 24 Ore. In crescita nel 2012 la spesa sanitaria. 19 aprile 2012. http://www.ilsole24ore.com/art/notizie/2012-04-19/ crescita-2012-spesa-sanitaria-063836.shtml?uuid=Ab6YuJQF [ultimo accesso 28 marzo 2013].
27. Gates B. Innovation with impact: Financing 21st century development: a report by Bill Gates to G20 leaders. November 3, 2011. http://www.thegatesnotes.com/Topics/Development/G20-Report-Innovation-with-Impact [accessed March 28, 2013].
28. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga – OSSFAD, Istituto Superiore di Sanità. Rapporto sul fumo in Italia 2012. http://www.iss.it/binary/fumo/cont/Rapporto_annuale_sul_fumo_2012.pdf [ultimo accesso 28 marzo 2013].