

Non solo fattori di rischio: le priorità e le nuove sfide della prevenzione cardiovascolare

Stefano Urbinati¹, Simona Giampaoli²

¹U.O. di Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna; Chairman Area Prevenzione dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), ²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 75-145)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Urbinati

U.O. di Cardiologia
Ospedale Bellaria
Via Altura, 3
40139 Bologna
E-mail: stefano.urbinati@
ausl.bologna.it

La IV Conferenza Nazionale sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, che si svolge 6 anni dopo la precedente, nasce da tre esigenze principali: fare il punto sulla collaborazione ANMCO-HCF Fondazione per il Tuo cuore-Istituto Superiore di Sanità attraverso la presentazione dei dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e l'aggiornamento della carta del rischio, riflettere sul ruolo della cardiologia ospedaliera nei programmi di prevenzione cardiovascolare e sul suo rapporto con le istituzioni, i cardiologi universitari e territoriali, i medici di medicina generale e gli altri professionisti coinvolti nella prevenzione cardiovascolare, ma anche con il mondo della comunicazione e della scuola, infine avviare una nuova fase della Cardiologia italiana che, dopo aver ottenuto risultati straordinari nella costruzione della rete per la gestione delle malattie cardiovascolari nella fase acuta con significative ricadute sulla prognosi, deve ora estenderla alla gestione della fase post-acuta e cronica.

La prevenzione primordiale: le campagne di popolazione e gli interventi legislativi

Gli studi epidemiologici realizzati negli ultimi 30 anni hanno dimostrato chiaramente, lo studio INTERHEART¹ su tutti gli altri, che i fattori di rischio tradizionali (intendendo con questo termine sia stili di vita sbagliati che patologie vere e proprie come diabete e ipertensione) sono in grado di spiegare oltre il 95% degli eventi coronarici della popolazione del mondo occidentale e che la riduzione della mortalità cardiovascolare osservata negli ultimi decenni è attribuibile per il 25% al calo dell'incidenza delle malattie cardiovascolari e per il 75% al miglioramento del trattamento in soggetti cardiopatici noti². Abitudini di vita

e trattamenti farmacologici si dividono alla pari il merito sia nelle analisi provenienti dalla realtà nordamericana³, sia in quelle italiane⁴. Malgrado sia oggi molto chiaro cosa si intenda per prevenzione cardiovascolare e quali siano i principali obiettivi da raggiungere⁵, dopo aver festeggiato troppo presto la sconfitta delle malattie cardiovascolari, secondo dati più recenti il controllo dei fattori di rischio ha superato una fase di *plateau* e, soprattutto nelle giovani generazioni, sta invertendo la tendenza registrando un controllo meno efficace rispetto a 10-15 anni fa⁶.

Attualmente tra gli epidemiologi e gli esperti in programmazione sanitaria è in atto una riflessione su come riposizionare gli strumenti e le strategie a disposizione al fine di coniugare programmi che coinvolgono la maggior parte di persone secondo principi di efficacia e di sostenibilità economica⁷. Alcuni suggeriscono di fare attenzione a non cadere nel paradosso secondo il quale per ridurre gli eventi cardiovascolari sarebbe più *cost-effective* intervenire sulla popolazione anziana, in cui gli eventi sono più numerosi e si verificano in tempi più brevi, ristabilendo una strategia corretta secondo la quale la prevenzione più efficace è quella diretta prevalentemente ai più giovani.

Alcuni paradigmi sembrano ormai accettati dalla comunità scientifica⁸:

1. è necessario implementare i programmi di "prevenzione primordiale", cioè quella rivolta alla popolazione più giovane, finalizzati ad evitare che compaiano i fattori di rischio attraverso campagne per la promozione di stili di vita sani ed interventi legislativi per regolamentare alcune situazioni che possono avere effetti nocivi sulla salute;
2. in "prevenzione primaria", nei confronti della popolazione adulta ad alto rischio, è necessario agire mediante programmi edu-

cazionali e trattamenti appropriati passando anche attraverso l'acquisizione di una maggior consapevolezza e determinazione da parte dei medici;

3. in "prevenzione secondaria" si è ancora alla ricerca di un'organizzazione complessiva della fase post-acuta nell'ambito della rete cardiologica, che garantisca risultati anche nel medio-lungo termine.

Le campagne di popolazione e i provvedimenti legislativi in prevenzione cardiovascolare riguardano soprattutto tre abitudini di vita che influiscono sulla morbilità cardiovascolare: fumo di sigaretta, esercizio fisico e alimentazione, nei confronti dei quali, come anche nel caso di obesità e diabete, c'è ancora molto da fare.

Per quanto riguarda la riduzione dell'*abitudine al fumo*, all'estero ma anche in Italia, dagli anni '80 sono state effettuate campagne finalizzate a creare una maggiore consapevolezza dei danni del fumo sulla salute, trasformando l'immagine del fumatore da un modello "vincente", promosso da media e pubblicità, ad uno opposto, socialmente "perdente"^{9,10}, e sono stati adottati provvedimenti legislativi basati sull'aumento della tassazione sulle sigarette e sul divieto del fumo nei locali pubblici (leggi del 1995 e del 2003). I risultati ottenuti sono stati importanti (negli Stati Uniti i fumatori sono scesi dal 57% del 1955 al 21% del 2007 negli uomini e dal 34% al 18% nelle donne) per l'intera comunità in considerazione delle significative evidenze sui danni del fumo passivo (*secondhand smoke* degli autori di lingua inglese)^{11,12}. Il divieto di fumare nei luoghi pubblici ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza di nuovi infarti miocardici (-17%) come ha dimostrato una recente metanalisi che ha considerato esperienze provenienti da Stati Uniti, Canada, Scozia ed Italia¹³, anche se i risultati si distribuiscono su un ampio range (dal 9% al 50%) dipendente dal vigore con cui è stato applicato il divieto, dal coinvolgimento dei professionisti e dalla durata dell'intervento stesso. A tale proposito due recenti editoriali, uno pubblicato su *Lancet*¹⁴ e un secondo firmato da Schroeder sul *Journal of the American College of Cardiology*¹⁵, suggeriscono che i medici in generale, e i cardiologi in particolare, dovrebbero essere meno passivi nei confronti del problema fumo, acquisendo una maggiore confidenza con le strategie adottate per smettere di fumare e con il *counseling* motivazionale breve e giocando un ruolo più attivo nelle campagne antifumo.

Riguardo alla *promozione dell'esercizio fisico* molto è stato fatto. Nella fase storica in cui si è passati da una popolazione dedita per la maggior parte ad un lavoro manuale al terziario avanzato, con significativo aumento della sedentarietà, a fronte della riduzione dell'attività fisica legata all'attività lavorativa, però, sono state promosse, e quindi aumentate, le occasioni di esercizio fisico legato alle attività sportive e al tempo libero, attraverso l'implementazione delle cosiddette "3P" – parchi, palestre, piscine – e la creazione di strutture dedicate, facendolo diventare un comportamento socialmente gratificante. Nel complesso, per un'efficace prevenzione cardiovascolare, viene raccomandato esercizio fisico per almeno 60 min al giorno nei bambini e per almeno 150 min alla settimana negli adulti¹⁶.

Più controversi sono stati i risultati ottenuti sulla *modifica delle abitudini alimentari*. È ormai chiaro che il modello da preferire è quello generalmente identificato

come alimentazione "mediterranea", rivelato al mondo dal fondamentale contributo del Seven Country Study e dai pionieristici studi di Ancel Keys e Jeremiah Stamler, e che, nella letteratura più recente, viene identificato come dieta "prudente"¹⁷. Tuttavia il miglioramento delle condizioni economiche e il radicale cambiamento di abitudini a cui abbiamo assistito nel mondo occidentale, ha favorito l'implementazione di uno stile alimentare ad alto contenuto calorico e di cibi preconfezionati che ha portato ad un drammatico incremento dei casi di obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete¹⁸. Una modificazione dello stile alimentare si è dimostrata in grado di rallentare la progressione delle lesioni aterosclerotiche e ridurre gli eventi cardiovascolari^{19,20}. Nel corso del tempo le campagne di popolazione ben orchestrate hanno dato risultati sorprendenti: è stato il caso della Finlandia che negli anni '80 salì alla ribalta internazionale per l'elevata incidenza di ipercolesterolemia rilevata dallo studio North Karelia e che nei decenni successivi ha ottenuto una drammatica riduzione degli eventi cardiovascolari dopo l'adozione di interventi specifici, oppure quello effettuato sempre negli anni '80 presso le isole Mauritius dove l'elevato livello di ipercolesterolemia è stato contrastato con interventi legislativi finalizzati a promuovere l'uso dell'olio di soia, ricco di grassi polinsaturi, al posto dell'olio di palma, ricco di grassi saturi. Purtroppo in altri paesi, come negli Stati Uniti, forse a causa dei forti interessi messi in campo dall'industria agroalimentare, i risultati sono stati molto meno brillanti. Intanto l'allarme si estende a regioni, come quelle mediterranee, che avevano un modello di alimentazione sana, ma che negli ultimi anni stanno perdendo la propria identità alimentare a favore di una dieta "occidentale", meno favorevole dal punto di vista del rischio cardiovascolare.

In una serie di documenti le maggiori Società Scientifiche hanno sottolineato l'importanza di adottare un'alimentazione sana come parte integrante di uno stile di vita sano²¹, mentre altri hanno posto l'attenzione sul ruolo dell'eccesso di zuccheri²² e del sale²³. Acquisire una consapevolezza generale sul ruolo del sale è di centrale importanza partendo dalla consapevolezza che il 75% del sale introdotto con la dieta proviene da cibi confezionati e solo il 25% è quello aggiunto durante la loro preparazione^{24,25}. Una riduzione di appena 3 g di sale al giorno potrebbe essere in grado di determinare una riduzione degli eventi cardiovascolari paragonabile a quella che potremmo aspettarci da una riduzione del 50% dell'uso di tabacco o del 5% dell'indice di massa corporea negli adulti obesi. Bibbins-Domingo et al.²⁶ hanno recentemente suggerito che gli enti regolatori dovrebbero sostenere con maggiore vigore i programmi per la riduzione del sale nella dieta coinvolgendo le industrie alimentari a riformulare i loro prodotti. Una conferma definitiva sul ruolo del sale nella dieta è venuta recentemente da Strazzullo et al.²⁷ che, in una metanalisi relativa a 13 studi che hanno coinvolto 177 000 soggetti, hanno dimostrato che un elevato tasso di sale nella alimentazione si associa ad un aumento significativo sia degli ictus (odds ratio 1.23, 1.06-1.43) che degli eventi cardiovascolari (1.14, 0.99-1.32).

Un altro concetto chiave da promuovere, nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, è quello di non concentrare l'attenzione solo verso le persone a rischio elevato,

ma di spostare l'interesse verso i soggetti a basso rischio di eventi cardiovascolari (rischio favorevole) aiutandoli a mantenersi tali nel corso della vita. Recenti studi longitudinali hanno infatti dimostrato che persone a basso rischio, intendendo con questo termine quelle che hanno pressione arteriosa <120/80 mmHg, colesterolemia <200 mg/dl, indice di massa corporea <25 kg/m², non fumano, non sono diabetiche, e non fanno terapia antipertensiva e ipocolesterolemizzante, sono più longeve, hanno mortalità totale inferiore, minore mortalità cardiovascolare e minore incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari. Tre studi americani – ARIC²⁸, MRFIT²⁹, Chicago Heart Association Detection Project³⁰ – e lo studio italiano del Progetto CUORE³¹ hanno dimostrato che le persone a basso rischio, indipendentemente da età, gruppo etnico e livello socio-economico, risultano protette non solo nei confronti della malattia coronarica, ma anche dell'ictus e della mortalità totale.

Una recente indagine svolta da Daviglius et al. ha dimostrato che il gruppo a basso rischio acquista in longevità, ha una migliore qualità di vita in età avanzata³² e costa meno in termini di assistenza sanitaria³³. Sfortunatamente la prevalenza del basso rischio nella popolazione generale è bassa: 3-4% negli afro-americani e 6-9% nei bianchi nell'ARIC Study²⁸, 4-7% nel MRFIT²⁹, 20% nel Chicago Heart Association Detection Project³⁰ che però include solo donne giovani, infine 3-4% nel Progetto CUORE³⁴. Una recente analisi del National Health and Nutrition Examination Survey ha mostrato anche le modificazioni della prevalenza dei soggetti a basso rischio nel tempo nei soggetti di età >30 anni: 4% negli anni '70, 10% negli anni '80 e di nuovo riduzione al 7% nei primi anni 2000, confermando l'inversione di tendenza già segnalata nel controllo dei fattori di rischio³⁵.

Due altri studi – The Nurses and Health Professional Study³⁶ ed EPIC-Norfolk Prospective Population Study³⁷ – hanno dimostrato che basta attenersi a poche regole di vita (non fumare, attività fisica quotidiana, moderato consumo di alcool e regolare consumo di frutta e verdura) per essere più longevi ed aver minore mortalità per malattie cardiovascolari e tumori. È facile quindi arrivare alla conclusione che l'aumento dei soggetti a basso rischio dovrebbe essere uno degli obiettivi cardine di tutta la prevenzione cardiovascolare e anche il modo più sicuro per sconfiggere l'epidemia delle malattie cardiovascolari³⁸. Un concetto strettamente collegato è quello di *buona salute cardiovascolare* che viene applicato a soggetti che presentano le caratteristiche del basso rischio, ma con abitudini di vita sane riguardo ad attività fisica e alimentazione³⁹. Recentemente l'American Heart Association ha messo a punto una serie di strategie per invertire nuovamente la progressione dei fattori di rischio al fine di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari del 20% entro il 2020⁸.

La promozione della prevenzione cardiovascolare attraverso la modificazione delle abitudini di vita e, quando necessario, con un'adeguata terapia farmacologica, deve essere portata avanti in maniera non empirica, ma strutturata, fornendo ai medici competenze specifiche su obiettivi e strategie⁴⁰ monitorando periodicamente i risultati raggiunti con misure di *performance*, esattamente come viene fatto in altri campi della medicina⁴¹, altrimenti avremo sempre il dubbio, come sostiene Peter Libby, che agiamo

troppo tardi, per periodi troppo brevi e con troppo poca incisività/convinzione⁴².

Infine investire nella prevenzione cardiovascolare non solo è essenziale per la salute dei cittadini, garantendo loro la qualità della vita, ma anche per il sistema sanitario, qualsiasi esso sia, consentendo significativi risparmi. Infatti l'aumento dell'età media della popolazione e lo sviluppo di costose tecnologie sta determinando un incremento esponenziale della spesa sanitaria che potrà essere tenuta sotto controllo solo riducendo la percentuale di soggetti malati attraverso un'adeguata prevenzione. Questi concetti sono stati ripetutamente ribaditi anche durante l'ultima campagna elettorale presidenziale americana da diversi candidati tra cui il futuro presidente Barack Obama che aveva sostenuto che *"too little is spent on prevention and public health"*⁴³.

La strategia dell'alto rischio: il rischio cardiovascolare globale, le carte del rischio e l'utilizzo degli *screening* di massa per svelare la presenza di lesioni aterosclerotiche asintomatiche

Sulla base dei fattori di rischio tradizionali la ricerca epidemiologica cardiovascolare longitudinale ha portato all'elaborazione di carte del rischio, tra cui quelle italiane del Progetto CUORE⁴⁴, che aiutano i clinici nello stratificare il rischio cardiovascolare del singolo paziente. L'Italia, a questo proposito, è uno dei pochi paesi che ha il privilegio di avere carte del rischio costruite sulla propria popolazione.

L'utilizzo delle *carte del rischio*, sviluppatosi negli ultimi 10 anni, ha introdotto il concetto di rischio cardiovascolare globale e ha portato al superamento di strategie esclusivamente limitate al controllo di un fattore di rischio. Le carte sono strumenti importanti perché consentono di stabilire il significato prognostico del singolo fattore di rischio nei confronti degli altri e di verificarne l'impatto nelle diverse realtà regionali, dove esistono popolazioni che partono da un livello di rischio differente. È così che si spiegano le differenze in termini prognostici osservabili in donne della stessa età confrontando le carte del rischio americane (*Framingham score*) con quelle italiane (Progetto CUORE), oppure nell'ambito del Progetto SCORE europeo quelle riferite a popolazioni dell'Europa del nord o del sud. Non bisogna neanche dimenticare che carte diverse misurano probabilità di ammalare o di morire per cause diverse (il *Framingham score* valuta infarto, morte coronarica, angina pectoris e insufficienza cardiaca, lo SCORE europeo la mortalità cardiovascolare, mentre il Progetto CUORE il primo evento fatale o non fatale coronarico e cerebrovascolare) e quando si uniformano per endpoint si vede che non si differenziano, come nel caso del confronto tra Progetto SCORE e Progetto CUORE costruito con la funzione di rischio CUORE per la predizione della sola mortalità⁴⁵. Nel complesso le carte sono strumenti obiettivi che considerano il *continuum* dei fattori di rischio e pertanto uniscono anche piccoli rischi distribuiti su più fattori, inoltre permettono di utilizzare un linguaggio comune fra i vari operatori sanitari, rendono più facile la scelta del trattamento, anche sulla base del rapporto costo/beneficio e forniscono una misura valutabile nel tempo. Rimangono

strumenti di facile applicazione in salute pubblica che non sostituiscono la capacità del medico di valutare i singoli casi quando altri fattori sono importanti, come la familiarità o il livello molto elevato del fattore di rischio non permette l'utilizzo di questo strumento. Come in altri casi in medicina, le carte possono essere utili per definire il rischio nei soggetti appartenenti alla zona grigia, quella a rischio intermedio⁴⁶.

È importante sottolineare che, sulla base delle carte utilizzate, la definizione del rischio può essere diversa nel singolo paziente. Esempio classico è quello del paziente iperteso che presenta un profilo di rischio diverso se si utilizzano le carte del Progetto CUORE piuttosto che quelle delle linee guida JNC per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, in cui la presenza di un danno d'organo, nozione che sfugge completamente alle carte del rischio tradizionali, aumenta in modo esponenziale il rischio di eventi. Un altro caso particolare è quello del paziente con sindrome metabolica, cioè di una condizione caratterizzata da un *cluster* di fattori che presi singolarmente porterebbero ad una sottostima del rischio.

Sebbene le carte siano lo strumento standard per stratificare il rischio cardiovascolare, tuttavia il loro utilizzo nella pratica clinica è rimasto relativamente circoscritto, molto legato a motivi di ordine prescrittivo, e lascia aperti alcuni interrogativi⁴⁶: dovremmo stratificare il rischio per l'intero arco della vita? Dovremmo stratificare il rischio di eventi coronarici o più in generale di eventi cardiovascolari o di morte? Dovremmo identificare un'età alla quale è *cost-effective* iniziare un programma di prevenzione e una superata la quale non è più conveniente? Dovremmo considerare anche fattori di rischio genetici?

Per migliorare ulteriormente l'affidabilità della stratificazione effettuata con le carte del rischio è stato anche proposto di integrarla con parametri che identifichino la presenza di aterosclerosi asintomatica, come quelli ricavabili dal calcolo dell'indice caviglia-braccio, dello spessore intima-media carotideo, del *calcium score* coronarico oppure da un test ergometrico. L'obiettivo di identificare, direttamente o indirettamente, lesioni aterosclerotiche asintomatiche con *test di screening* è intrigante, perché la comparsa di lesioni asintomatiche precede anche di molti anni l'evento cardiovascolare^{47,48}.

Cohn e Duprez⁴⁹, sottolineando i limiti di un approccio basato solo sull'identificazione dei fattori di rischio tradizionali, hanno proposto un modello che integra la valutazione clinico-anamnestica con sette indicatori di aterosclerosi precoce: sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, fundus oculi, spessore intima-media carotideo, microalbuminuria, massa ventricolare, ECG e peptide natriuretico cerebrale. Su questo interessante dibattito sono intervenuti Greenland e Lloyd-Jones⁵⁰ che hanno criticato questo approccio sostenendo che non è chiaro chi dovrebbe essere sottoposto a tale *screening*, non sono chiari i *cut-off* sulla base dei quali si può definire patologica la risposta, sottolineando che per alcuni dei test, come ad esempio il *calcium score*, esiste anche un rischio connesso all'elevata radioesposizione. Inoltre è importante sottolineare che questi test non sono immuni dai falsi negativi e dai falsi positivi che possono portare a clamorosi errori di sopra e sottovalutazione con conseguenze a volte gravi e costose.

La prevenzione secondaria: l'organizzazione della gestione dei primi 30 giorni dopo un evento coronarico e del follow-up a lungo termine

Il mondo cardiologico negli ultimi 20 anni si è molto concentrato sulla gestione della fase iperacuta delle sindromi coronariche, con enormi progressi nell'organizzazione della fase preospedaliera e intraospedaliera. Solo recentemente una serie di dati inattesi, quelli sull'incidenza delle riospitalizzazioni⁵¹ e sulla bassa aderenza alla terapia farmacologica nei primi 3 mesi dopo un infarto⁵², hanno dapprima sorpreso poi avviato un'interessante discussione riguardo alle strategie da adottare dopo la dimissione che può essere anche molto precoce.

I dati delle indagini EUROASPIRE⁵³, pubblicati nel 2009, dimostrano che se da un lato negli ultimi 15 anni c'è stato un progressivo miglioramento nel trattamento dell'ipercolesterolemia e dell'ipertensione arteriosa, grazie all'uso di farmaci efficaci, dall'altro i risultati appaiono ancora largamente insoddisfacenti riguardo al controllo dei fattori di rischio "difficili" come obesità, fumo di sigaretta e diabete. Queste ed altre osservazioni hanno suggerito che si consolida un *gap* tra quanto suggerito dalle linee guida e la pratica clinica con necessità di avviare una profonda revisione delle modalità attraverso le quali si gestisce il follow-up di questi soggetti⁵⁴.

Chow et al.⁵⁵ nel 2010 hanno pubblicato i risultati relativi allo stile di vita dei soggetti arruolati dello studio multicentrico internazionale OASIS-5, che ha coinvolto 18 000 pazienti con sindrome coronarica acuta in 41 paesi differenti, confermando quanto osservato nell'EUROASPIRE III, e cioè che, a fronte di una buona aderenza a 30 giorni nei confronti delle principali terapie raccomandate, circa un terzo dei pazienti continuava a fumare e solo il 30% aveva aderito alle raccomandazioni riguardanti alimentazione ed esercizio, con differenze notevoli tra le diverse regioni coinvolte. Lo studio confermava l'importanza di insistere sulle modificazioni delle abitudini di vita perché coloro che avevano smesso di fumare presentavano una mortalità quasi dimezzata rispetto ai fumatori, così come quelli che avevano aderito ai consigli alimentari e sull'esercizio fisico e che gli effetti erano osservabili anche dopo un follow-up di soli 6 mesi, quando il rischio dei "non aderenti" di andare incontro a reinfarto, ictus o morte era quasi quadruplicato (odds ratio 3.8, 2.5-5.9). Gli autori hanno suggerito che l'importante beneficio prognostico osservato in tempi così brevi nei pazienti "aderenti" può essere il risultato non tanto, o non solo, del controllo dei fattori di rischio, i cui effetti dovrebbero comparire più tardivamente, ma soprattutto di un *cluster* di caratteristiche personali e cliniche favorevoli che identifica il paziente "aderente". Tuttavia un simile risultato è ottenibile solo con un intervento strutturato omnicomprensivo, perché altrimenti il passaggio dal *counseling* all'effettiva modificazione dello stile di vita può essere deludente. Purtroppo l'accesso a programmi strutturati riguarda ancora una ridotta percentuale di soggetti eleggibili e le barriere culturali, economiche e personali da superare sono ancora molte.

La risposta più largamente sostenuta dalle Società Scientifiche è quella che la prevenzione secondaria dovrebbe passare soprattutto attraverso *programmi di riabi-*

litazione cardiologica che nel post-infarto hanno dimostrato di ridurre sia la mortalità totale che l'incidenza di reinfarto⁵⁶⁻⁵⁸. Quindi i servizi di Cardiologia Riabilitativa hanno dimostrato di essere il "luogo" per eccellenza dove effettuare un programma di prevenzione secondaria attraverso percorsi predefiniti gestiti da un'equipe multiprofessionale⁵⁹⁻⁶². Tuttavia la loro distribuzione eterogenea sul territorio⁶³ e la ridotta sostenibilità economica di un modello di prevenzione secondaria basato solo sulla riabilitazione cardiologica rendono ragione della necessità di integrare l'offerta con soluzioni organizzative alternative e soprattutto di estendere questo modello all'organizzazione territoriale⁶². Per altro è preoccupante che tra le barriere che impediscono l'accesso di un adeguato numero di pazienti alle strutture di Cardiologia Riabilitativa una delle principali è rappresentata dal mancato riferimento del paziente eleggibile da parte della Cardiologia di riferimento⁶⁴.

In una recente metanalisi Clark et al.⁶⁵ hanno dimostrato che anche programmi strutturati di prevenzione secondaria basati su *counseling* e percorsi educazionali specifici, indipendentemente dal fatto che includessero o meno l'esercizio cioè anche al di fuori di programmi di tipo riabilitativo, si associavano ad una riduzione della mortalità per tutte le cause del 15% (non significativa a 12 mesi, ma solo dopo 24 mesi) e una ridotta incidenza di reinfarto del 17% (significativa anche dopo 12 mesi), confermando i risultati delle metanalisi che si riferiscono a contesti esclusivamente di tipo riabilitativo. La spiegazione dell'assenza di differenze significative di efficacia tra programmi che includano o meno l'esercizio fisico, risiede nel fatto che i programmi adottati nelle Cardiologie Riabilitative non sempre prevedono un programma di esercizio fisico standardizzato per cui è difficile valutare il suo impatto prognostico.

È stato anche dimostrato che gli studi controllati danno risultati meno esaltanti rispetto agli studi non controllati che forse sono più vicini al mondo reale⁶⁶ e che un intervento che non coinvolga anche i *provider* e i diversi attori del sistema sanitario risulta meno efficace⁶⁷.

Come hanno recentemente sottolineato Saner e Wood⁶² si deve quindi andare verso un'estensione dell'offerta, da quella tradizionalmente rappresentata dalla Cardiologia Riabilitativa verso l'adozione su larga scala di percorsi snelli che estendano l'attività dell'equipe multiprofessionale sul territorio. La proposta è quella di realizzare un moderno Centro per la Prevenzione Cardiovascolare che, inserito nella realtà sanitaria italiana, potrebbe diventare la "Rete locale per la prevenzione cardiovascolare". Un'altra acquisizione fondamentale è anche che qualsiasi programma strutturato, se limitato alla fase post-acute, non è sufficiente, ma deve essere seguito da un'intervento di rinforzo/sostegno a medio-lungo termine come ha dimostrato lo studio italiano GOSPEL secondo il quale un approccio di questo tipo può ridurre l'incidenza dei casi di reinfarto⁶⁸. Recentemente, riesaminando i dati dello studio COURAGE che aveva dimostrato che nel soggetto con angina stabile la prognosi dei pazienti trattati con una strategia conservativa era sovrapponibile a quella dei soggetti trattati mediante rivascolarizzazione, Maron et al.⁶⁹ sono arrivati alla conclusione che la chiave vincente nel gruppo randomizzato a strategia conservativa era da ricer-

care nella stretta sorveglianza infermieristica finalizzata a garantire l'aderenza alle raccomandazioni. Anche in questo caso la collaborazione con infermieri che avevano raggiunto un'expertise adeguato risultava fondamentale, come era già successo nello studio EUROACTION⁷⁰. Altre evidenze interessanti, per soggetti selezionati, provengono da studi in cui sono stati testati i benefici di un programma di intervento domiciliare come è stato fatto nello studio inglese CHARMS⁷¹.

Nel complesso le problematiche da definire in un contesto di prevenzione secondaria sono le seguenti:

1. i pazienti che accedono ai servizi di Cardiologia Riabilitativa sono tuttora pochi (meno di un terzo in Europa);
2. modificare lo stile di vita delle persone è un processo complesso e non facilmente attuabile se non all'interno di percorsi strutturati;
3. l'aumento esponenziale di soggetti con requisiti particolari, come anziani, obesi e diabetici, dovrebbe essere contrastato con interventi *ad hoc*.

Un'ipotesi unificante della gestione della prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta potrebbe essere quella di articolarla su tre livelli⁷²:

- il primo livello, in cui la gestione può essere effettuata direttamente dalla Cardiologia che dimette il paziente, dovrebbe prevedere un programma educazionale, di gestione preferibilmente infermieristica, da mettere a disposizione di tutti i pazienti;
- il secondo livello dovrebbe riguardare pazienti a rischio moderato per i quali si potrebbe prevedere un breve percorso post-dimissione durante il quale si dia tempo e modo al paziente stesso di elaborare il "nuovo" stile di vita, riguardo soprattutto ad alimentazione, fumo, esercizio fisico e gestione dello stress in modo da assicurarsi una maggiore aderenza a medio termine;
- il terzo livello, che riguarda pazienti complessi, con complicanze e con un elevato profilo di rischio, dovrebbe prevedere sempre la possibilità di accedere ad una Cardiologia Riabilitativa che è in grado di attuare un programma strutturato multiprofessionale.

In ogni caso è fondamentale la pianificazione del successivo follow-up, basato su *recall* e altri interventi infermieristici, perché i risultati siano mantenuti nel tempo.

Chi dovrebbe gestire la prevenzione cardiovascolare? Il ruolo del cardiologo

Un'ultima sfida è quella di ridefinire come si debba gestire i programmi di prevenzione cardiovascolare (fatta eccezione per la prevenzione primordiale che è appannaggio dei politici e degli organi di salute pubblica) tra i diversi professionisti operanti nel mondo della salute: naturalmente solo una sinergia tra tutti può condurre verso risultati apprezzabili, e questa si può realizzare solo attraverso una "riorganizzazione" della prevenzione cardiovascolare, all'interno della quale si definisca correttamente il ruolo del cardiologo, ospedaliero o territoriale, del medico di medicina generale, degli altri specialisti, dell'ospedale e delle articolazioni territoriali. Un altro grave problema è rappresentato dalla *formazione*: infatti in Medicina sia i programmi universitari che quelli relativi all'aggiornamento permanente sono molto più diretti verso la diagnosi e la

cura delle malattie, che verso la prevenzione. D'altra parte l'esigenza di promuovere una competenza specifica sugli obiettivi e sugli strumenti della prevenzione cardiovascolare emerge con forza anche da un recente documento prodotto dalle principali Società Scientifiche cardiologiche americane, American College of Cardiology e American Heart Association, che definisce quali competenze e quali programmi di aggiornamento prevedere per chi è destinato ad occuparsi professionalmente di prevenzione cardiovascolare⁴⁰.

Indipendentemente che si creda o meno alla necessità di selezionare cardiologi che abbiano questa specifica competenza, non è più possibile che i programmi di prevenzione cardiovascolare e riabilitazione continuino ad essere condotti in maniera empirica, da personale che spesso non conosce profondamente razionale, obiettivi, strumenti, misure di *performance* ed organizzazione della prevenzione cardiovascolare⁴¹. Questo non significa che si auspichi una ennesima superspecializzazione, ma semplicemente riconoscere che, se la conoscenza di base della prevenzione cardiovascolare, come quella relativa alla gestione dell'emergenza o all'esecuzione dei test non invasivi, deve essere condivisa da tutti i cardiologi, tuttavia è utile per tutto il sistema che anche in questo campo si selezionino professionisti con competenze ed esperienza specifica⁶².

A questo punto è auspicabile che la rete cardiologica si interroghi in maniera concreta su come affrontare il tema dell'organizzazione della prevenzione cardiovascolare e metta a punto i necessari adeguamenti per rendere la propria azione più efficace anche in questo settore. La sezione relativa alla prevenzione cardiovascolare del recente documento della Federazione Italiana di Cardiologia su "Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia" può costituire la piattaforma programmatica sulla quale costruire l'organizzazione della prevenzione cardiovascolare in Italia nel prossimo decennio⁷³.

Bibliografia

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
2. Goldman L. The decline in coronary artery disease: determining the paternity of success. *Am J Med* 2004; 117: 274-6.
3. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
4. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010; 100: 684-92.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al, for the 4th Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
6. Schroeder SA. Shattuck Lecture: We can do better - improving the health of the American people. *N Engl J Med* 2007; 357: 1221-8.
7. Vasan RS, Kannel WB. Strategies for cardiovascular risk assessment and prevention over the life course: progress amid imperfections. *Circulation* 2009; 120: 360-3.

8. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613.
9. Christakis NA, Fowler JH. The collective dynamics of smoking in a large social network. *N Engl J Med* 2008; 358: 2249-58.
10. Schroeder S. Stranded in the periphery - the increasing marginalization of smokers. *N Engl J Med* 2008; 358: 2284-6.
11. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684-98.
12. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009; 120: 1373-9.
13. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1249-55.
14. Cardiologists should be less passive about smoking cessation. *Lancet* 2009; 373: 867.
15. Schroeder SA. Public smoking bans are good for the heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1256-7.
16. Physical activity guidelines for Americans. Washington, DC: US Department of Human Health and Human Services, 2008.
17. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008; 118: 230-7.
18. Mente A, de Koning I, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659-69.
19. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009; 119: 2026-31.
20. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, et al; DIRECT Group. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation* 2010; 121: 1200-8.
21. Liechtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
22. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugar intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
23. Havas S, Dickinson BD, Wilson M. The urgent need to reduce sodium consumption. *JAMA* 2007; 298: 1439-41.
24. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
25. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings: public health and medical care implications. *Hypertension* 1989; 14: 570-7.
26. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 590-9.
27. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 339: b4567.
28. Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, Chambless LE. Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects - Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 573-9.
29. Thomas AJ, Eberly LE, Davey Smith G, Neaton JD, Stamler J. Race/ethnicity, income, major risk factors, and cardiovascular disease mortality. *Am J Public Health* 2005; 95: 1417-23.

30. Daviglius ML, Stamler J, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA* 2004; 292: 1588-92.
31. 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.
32. Daviglius 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.
33. Daviglius ML, Liu K, Pirzada A, et al. Cardiovascular risk profile earlier in life and Medicare costs in the last year of life. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1028-34.
34. 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.
35. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Capewell S. Trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease among United States adults. *Circulation* 2009; 120: 1181-8.
36. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
37. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Med* 2008; 5: e12.
38. Stamler J. Low risk - and the "No more than 50%" myth/dogma. *Arch Intern Med* 2007; 167: 537-9.
39. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation* 2008; 118: 428-64.
40. Bairey-Merz CN, Alberts MJ, Balady GJ, et al. ACC/AHA/ACP 2009 competence and training statement: a curriculum on prevention of cardiovascular disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Competence and Training (Writing Committee to Develop a Competence and Training Statement on Prevention of Cardiovascular Disease): developed in collaboration with the American Academy of Neurology; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; American College of Preventive Medicine; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association; American Society of Hypertension; Association of Black Cardiologists; Centers for Disease Control and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Lipid Association; and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1336-63.
41. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, et al. ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults. a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 2009; 120: 1296-336.
42. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225-8.
43. Cohen JT, Neumann PJ, Weinstein MC. Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates. *N Engl J Med* 2008; 358: 661-3.
44. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al, on behalf of the Progetto CUORE Research Group. Cardiovascular risk assessment in Italy: the CUORE Project risk score and risk chart. *Ital J Public Health* 2007; 5: 102-9.
45. 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, in press.
46. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209-27.
47. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1169-77.
48. Greenland P, Lloyd-Jones D. Time to end the mixed - and often incorrect - messages about prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2133-5.
49. Cohn JN, Duprez DA. Time to foster a rational approach to preventing cardiovascular morbid events. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 327-9.
50. Greenland P, Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 330-2.
51. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, et al. All-cause readmissions and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of Medicare patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 903-7.
52. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
53. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-40.
54. Brekke M, Gjelsvik B. Secondary cardiovascular prevention - we can do better. *Lancet* 2009; 373: 873-5.
55. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Kox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750-8.
56. Griffo R, Urbinati S, Giannuzzi P, per il Gruppo di Lavoro dell'ASSR dell'Istituto Superiore di Sanità e del GICR. Linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari: sommario esecutivo. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 286-97.
57. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-92.
58. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369-76.
59. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation

- Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 1-17.
60. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, Ades PA, Prottas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; 116: 1653-62.
 61. Thomas RJ. Cardiac rehabilitation/secondary prevention programs. A raft for the rapids: why have we missed the boat? *Circulation* 2007; 116: 1644-6.
 62. Saner H, Wood D. Practical organisation of preventive cardiology programmes: integrating prevention and rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (Suppl 2): S37-S42.
 63. Tramarin R, De Feo S, Ambrosetti M, et al; ISYDE-2008 Investigators. The Italian survey on cardiac rehabilitation-2008 (ISYDE-2008): a snapshot of current cardiac rehabilitation programmes and provides in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 70: 1-5.
 64. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al; American Heart Association Get With the Guidelines Investigators. Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association Get With the Guidelines Program. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 515-21.
 65. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-72.
 66. Peikes D, Chen A, Schore J, Brown R. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare beneficiaries: 15 randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 603-18.
 67. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 3109-17.
 68. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2194-204.
 69. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al; COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1348-58.
 70. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999-2012.
 71. Dalal HM, Evans PH, Campbell JL, et al. Home-based versus hospital-based rehabilitation after myocardial infarction: a randomized trial with preference arms - Cornwall Heart Attack Rehabilitation Management Study (CHARMS). *Int J Cardiol* 2007; 119: 202-11.
 72. Urbinati S, Romanazzi S. Impostazione della prevenzione secondaria dopo un infarto miocardico. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1-7): 495-515.
 73. Mureddu PF, Novo S, per la Commissione per la Prevenzione e la Riabilitazione Cardiovascolare. La rete per la prevenzione e la riabilitazione cardiovascolare. In: *Struttura ed organizzazione funzionale della Cardiologia*. *G Ital Cardiol* 2009; 6 (Suppl 3 al n 6): 315-375.