

## Una grande opportunità di ricerca per la Medicina Generale italiana

L'articolo di Andrea Poli riprende e riassume alcune interessanti osservazioni in relazione allo studio CHECK (*Cholesterol and Health: Evaluation, Control and Knowledge*) e vengono inoltre ricordati i buoni risultati che lo studio ha raggiunto nella definizione dei livelli di rischio cardiovascolare rilevati nella popolazione generale che afferisce agli studi del medico di medicina generale (MMG).

Gli obiettivi dello studio Check erano i seguenti:

- costituire un campione rappresentativo della popolazione italiana di età compresa tra 40 e 79 anni;
- valutare la distribuzione dei principali fattori di rischio cardiovascolare e la prevalenza di malattie vascolari clinicamente evidenti;
- creare una banca plasmica e una banca DNA dei soggetti arruolati;
- eseguire un follow-up temporale dei soggetti con l'obiettivo di rilevare le principali patologie incidenti, di descriverne la frequenza nelle fasce di età considerate, la correlazione con i dati raccolti al momento dell'attivazione del progetto, la gestione clinica sul territorio, anche ai fini di valutazioni e considerazioni di economia sanitaria e di carattere farmaco-economico;
- allestire studi caso-controllo retrospettivi ("nested case control") tra i soggetti incorsi in patologie specifiche durante il follow-up e i controlli indenni, utilizzando i dati raccolti all'arruolamento, nonché quelli ottenibili dalla banca plasmica e DNA creata nell'ambito del progetto;

- divulgare le informazioni relative al problema dei fattori di rischio (e specificamente dell'ipercolesterolemia) tra la classe medica e la popolazione in generale.

Essi sono stati tutti raggiunti grazie al lavoro di 425 medici di famiglia che hanno costituito un Network coordinato dal Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) dell'Università di Milano. I medici hanno reclutato da 16 a 32 soggetti per un totale di 5846 persone valutate.

Le numerose pubblicazioni sui risultati dello studio hanno confermato nel tempo il valore e la qualità della ricerca effettuata.

Mi preme ricordare solo alcuni aspetti di questo studio che forse non sono stati sufficientemente valorizzati.

- I MMG della SIMG hanno dimostrato sul campo di possedere cultura, strumenti e organizzazione in grado di realizzare diverse tipologie di studi clinici anche quando questi comportano la raccolta di materiali biologici. Essi sono in grado di produrre dati di qualità e di lavorare con rigore metodologico e professionale. Tutti i ricercatori sono inoltre molto familiari con l'uso di strumenti informatici e in grado di costituire un Network solido e consistente per la ricerca nel nostro paese.
- Lo studio Check ha fotografato in modo significativo l'operato dei medici in tema di rilevazione del rischio cardiovascolare globale, la terapia farmacologica e i risultati ottenuti in termini di raggiungimento dei

target previsti dalle linee guida. Questo percorso ha evidenziato tutte le inadempienze o le imprecisioni che avvengono nella pratica professionale quotidiana. L'osservazione di queste lacune ha permesso alla Società Italiana di Medicina Generale e della Cure Primarie di costruire supporti professionali intelligenti per aiutare il medico a migliorare la presa in carico delle persone con rischio cardiovascolare. La ricerca ha generato strumenti per supportare la professione nel lavoro quotidiano ricordando attraverso sistemi informatici ciò che è necessario fare. Il medico in altre parole, ha un tutore intelligente che paziente per paziente gli ricorda di valutare il rischio di misurarne di prescrivere un farmaco o il corretto stile di vita e di monitorare i risultati della terapia nel tempo. Così è nato GPG, il primo cruscotto della Medicina Generale italiana.

- Mi chiedo se a 14 anni di distanza non sia utile fare una valutazione sui 5846 soggetti reclutati nello studio per valutare lo stato attuale di questa popolazione. Quanti di questi soggetti sono deceduti quanti hanno avuto eventi cardiovascolari? È possibile caratterizzare particolari sottopopolazioni (quali ad es. ipertesi, diabetici) attraverso l'individuazione di polimorfismi genici correlati alla patologia e la determinazione di marker specifici, grazie ai campioni di plasma e di DNA stoccati. L'appello è fatto ai MMG che hanno partecipato allo studio ma anche ai referenti scientifici e a tutti i possibili stakeholder.

# Rischio cardiovascolare Un'accurata fotografia epidemiologica della realtà nazionale italiana: lo studio CHECK

## Le premesse

CHECK (*Cholesterol and Health: Evaluation, Control and Knowledge*) nasce dall'idea che la ricerca epidemiologica, nel nostro Paese, possa giovare in maniera molto significativa del supporto scientifico e logistico della Medicina Generale. Per numerosi motivi: tra i quali sia la struttura del nostro Servizio Sanitario (tutti in Italia hanno un medico di medicina generale, MMG, e quindi campionando tra i soggetti nella lista alfabetica di un MMG si campiona, di fatto, l'intera popolazione adulta), e sia la riconosciuta autorevolezza di cui il MMG stesso gode da parte della popolazione generale; la capacità di questi medici di coinvolgere il pubblico in progetti scientifici (raccolgendo dati affidabili) è pertanto con ogni probabilità maggiore di quella – poniamo – di una struttura universitaria o di un intervistatore telefonico. Un altro basilare caposaldo dell'idea di CHECK è di distribuire il lavoro di osservazione su molti ricercatori, per ridurre il carico e migliorarne la qualità: centinaia di MMG che osservano ciascuno una-due decine di persone possono allestire facilmente campioni di migliaia di soggetti, e analizzarne le caratteristiche (e il follow-up) in modo approfondito e accurato.

Con questi presupposti nacque nel 2002 CHECK (*CHolesterol, Education, Control and Knowledge*, copyright di Augusto Zaninelli). Aderirono al progetto circa 450

medici SIMG, che reclutarono ciascuno 14 soggetti di età compresa tra 40 e 79 anni dagli elenchi alfabetici dei propri assistiti, secondo un protocollo accuratamente standardizzato per garantire la randomizzazione del reclutamento. Vennero forniti ai MMG ricercatori, nello specifico, 14 numeri casuali, generati da un software ad hoc, e i medici contattarono gli assistiti corrispondenti a questi numeri proponendo loro di entrare nello studio. Gli assistiti che non accettarono di partecipare, o che non rientravano nel range di età indicato, vennero sostituiti mediante una procedura rigorosamente codificata, per non alterare la scelta randomizzata del campione; chi accettò entrò in un protocollo, autorizzato dal Comitato Etico centrale dello studio, che prevedeva un'accurata valutazione clinica, durante la quale i soggetti furono pesati e furono rilevate la loro pressione arteriosa, la circonferenza addominale e l'altezza, l'abitudine al fumo. Fu effettuato anche un prelievo di sangue a digiuno, sul quale vennero poi determinati da un unico laboratorio centralizzato (Fleming, Brescia) i valori del profilo lipidico, dell'apo B, della glicemia e della fibrinogenemia. Aliquote di siero di ogni soggetto partecipante vennero congelate a -80°; il DNA venne separato dalle cellule bianche del prelievo di sangue e conservato. Il confronto con i dati ISTAT confermò la buona rappresentatività della popolazione così arruolata, che si configura quindi come un campione randomizzato

e rappresentativo della popolazione italiana adulta.

## I primi risultati

Le caratteristiche principali della popolazione arruolata, raccolte in questa prima fase di CHECK<sup>1</sup>, consentono alcune considerazioni interessanti.

L'indice di massa corporea medio dei soggetti studiati risultò pari a 26,5, indicando con chiarezza come una quota molto elevata della popolazione italiana (ben superiore al 50%, nel range di età considerato), fosse, al tempo, sovrappeso o obesa. I valori medi della pressione arteriosa rilevata (in parte influenzati dai trattamenti farmacologici in atto: CHECK è uno studio "real life") risultarono di 132/81 mm/Hg, mentre la colesterolemia totale, il cui valore medio si attestò a 205 mg/dL, confermò di fatto i valori rilevati nell'ambito del Progetto Cuore dall'Istituto Superiore di Sanità. I valori di alcuni dei parametri di rischio rilevati nella popolazione studiata sono presentati nella Tabella I.

La disponibilità dei valori di tutti i fattori di rischio necessari per la stima del rischio coronarico o cardiovascolare (CV) globale, utilizzando rispettivamente gli algoritmi di Framingham o del Progetto Cuore, consentì anche di dimostrare nuovamente la sovrastima del rischio che si associa all'uso nella popolazione italiana di un algoritmo sviluppato negli Stati Uniti.

## TABELLA I.

Parametri antropometrici, vitali e biochimici nel campione, media  $\pm$  SD.

		Campione totale	Uomini	Donne*
Altezza (m)	N = 5843	1,65 $\pm$ 0,09	1,71 $\pm$ 0,07	1,60 $\pm$ 0,07
Peso (kg)	N = 5835	72,5 $\pm$ 13,4	78,5 $\pm$ 11,7	66,6 $\pm$ 12,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	N = 5835	26,5 $\pm$ 4,3	26,9 $\pm$ 3,5	26,2 $\pm$ 4,9
SBP (mmHg)	N = 5844	132,0 $\pm$ 14,7	133,0 $\pm$ 13,8	130,9 $\pm$ 15,5
DBP (mmHg)	N = 5844	81,2 $\pm$ 7,9	81,9 $\pm$ 7,8	80,6 $\pm$ 8,0
Heart rate (bpm)	N = 5773	73,3 $\pm$ 8,5	72,6 $\pm$ 8,5	74,0 $\pm$ 8,5
TC (mg/dL)	N = 5710	205,3 $\pm$ 35,9	202,5 $\pm$ 35,7	208,0 $\pm$ 35,9
HDL-C (mg/dL)	N = 5710	54,8 $\pm$ 12,2	50,7 $\pm$ 10,4	58,8 $\pm$ 12,4
TG (mg/dL)	N = 5710	132,8 $\pm$ 102,1	149,9 $\pm$ 120,6	115,9 $\pm$ 76,1
mediana [IQR]		109 [78 - 157]	119 [86 - 177]	98 [72 - 140]
LDL-C (mg/dL) <sup>§</sup>	N = 5614	124,9 $\pm$ 29,9	123,3 $\pm$ 29,3	126,5 $\pm$ 30,3
ApoB (mg/dL)	N = 5710	111,4 $\pm$ 25,2	112,5 $\pm$ 25,3	110,4 $\pm$ 25,1
Non-HDL-C (mg/dL) <sup>#</sup>	N = 5710	150,5 $\pm$ 33,8	151,8 $\pm$ 33,6	149,2 $\pm$ 34,0
Glucosio (mg/dL)	N = 5547	98,3 $\pm$ 28,2	101,7 $\pm$ 29,6	94,9 $\pm$ 26,3
mediana [IQR]		92 [84 - 102]	95 [87 - 106]	89 [83 - 98]
Fibrinogeno (g/L)	N = 5710	3,41 $\pm$ 0,69	3,34 $\pm$ 0,70	3,47 $\pm$ 0,68

BMI: indice di massa corporea; SBP: pressione arteriosa sistolica; DBP: pressione arteriosa diastolica; TC: colesterolo totale; TG: trigliceridi; apoB: apolipoproteina B; \* Uomini vs donne (t-test)  $p < 0,01$  per tutti i confronti; <sup>§</sup> Ottenuto con la formula di Friedewald; <sup>#</sup> (TC) - (HDL-C).

### Il rischio CV globale e la sua distribuzione nella popolazione italiana

La distribuzione del rischio CV globale nella popolazione, e la quantificazione del numero dei soggetti nelle varie classi di rischio, fu oggetto di una specifica pubblicazione <sup>2</sup>. Utilizzando la definizione dei livelli di rischio e i valori target per il colesterolo LDL fissati dal documento USA noto come ATP-III <sup>3</sup>, venne rilevata la quota della popolazione adulta con valori adeguati o accettabili della colesterolemia LDL stessa (in altre parole, "a target"), oppure che necessitava di interventi di varia natura per ridurre questo parametro di rischio.

Emerse una distribuzione del rischio CV, nella popolazione studiata, diversa da quella che probabilmente ci si attendeva per un paese considerato a basso rischio CV come l'Italia. Utilizzando i criteri dell'ATP-III, un soggetto su tre di sesso maschile, e uno su

sei di sesso femminile, veniva classificato a rischio "alto" o "molto alto"; emerse anche come circa un terzo della popolazione dello studio necessitasse di ridurre il valore del proprio colesterolo LDL, eccedendo il target per questo parametro stimato in base al profilo di rischio individuale di ciascuno. Queste stime furono effettuate dopo aver "sterilizzato" l'effetto dei trattamenti con statine rilevati nel campione: i valori di colesterolo LDL dei soggetti trattati con questi farmaci (il 10,2% della popolazione CHECK) furono riportati ai valori di partenza tenendo conto, mediante un semplice calcolo aritmetico, dell'effetto medio dei trattamenti in corso (rilevati dal MMG ricercatore al momento della visita) sul profilo lipidico.

Si stimò così che circa 7,3 milioni di italiani avevano un rischio CV elevato o molto elevato; di questi, ben 6,4 milioni non erano "a target", e potevano essere suddivisi in circa 1,7 milioni che potevano raggiungere il target stesso mediante il solo interven-

to dietetico, eventualmente potenziato da appropriati interventi non farmacologici (fitosteroli, beta glucano, proteine di soia), e in 4,6 milioni che avrebbero invece dovuto impiegare statine <sup>4</sup>.

Anche la distribuzione dei valori pressori e dei trattamenti antipertensivi venne analizzata in dettaglio, grazie soprattutto al lavoro di elaborazione dati coordinato da Alessandro Filippi <sup>5</sup>. Emerse che un terzo della popolazione dello studio era ipertesa, e lo studio della distribuzione del rischio additivo all'ipertensione mostrò che un numero insufficiente di pazienti con elevato rischio additivo era sottoposto alle necessarie terapie di combinazione e aveva raggiunto i valori pressori target raccomandati dalle linee guida.

Un'informazione meno nota, ma di notevole interesse scientifico, ottenuta nello studio CHECK, riguarda la distribuzione dei valori della proteina C reattiva (PCR) nella popolazione italiana studiata <sup>6</sup>. La PCR fu

## TABELLA II.

Distribuzione della coorte di soggetti del CHECK in diverse classi di rischio CV.

Classi di rischio (target LDL)	Totale (N = 5458)		Maschi (N = 2721)		Femmine (N = 2737)	
	N	%	N	%	N	%
Rischio basso (160 mg/dL)	3558	65,2	1429	52,5	2129	77,8
Rischio moderato (130 mg/dL)	575	10,5	396	14,5	179	6,5
Rischio alto (100 mg/dL)	997	18,3	660	24,3	337	12,3
Rischio molto alto (70 mg/dL)	328	6	236	8,7	92	3,4

misurata sul 50% dei soggetti del campione, per limitazioni di budget, utilizzando una delle aliquote a suo tempo congelate. Sulle stesse aliquote scongelate si determinarono anche valori della creatinemia, e attra-

verso la formula del MDRD si calcolarono i volumi di filtrazione glomerulare (VFG) della popolazione dello studio.

Si osservarono valori medi della PCR in linea con i dati pubblicati relativi agli altri

paesi europei (mediana: 1,30 mg/L); si confermò l'aumento del valore di questo parametro nella popolazione femminile rispetto alla maschile (1,42 vs 1,28 mg/L), al crescere dell'età, della scolarità, al decrescere

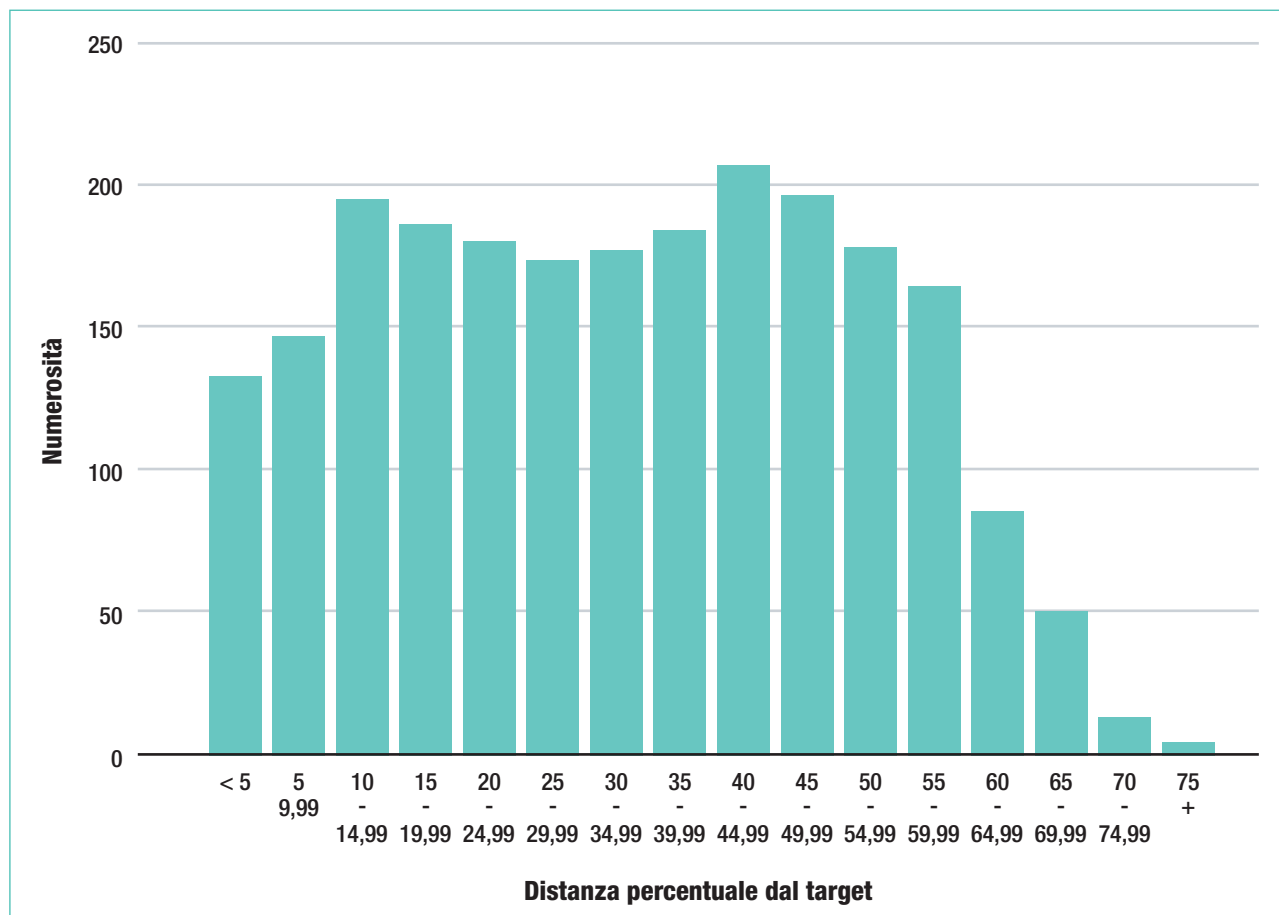
## TABELLA III.

Livelli di CRP in presenza di rischio.

Fattori di rischio		N	Hs-CRP (mg/L) Media (IQR)	P
Genere	M	989	1,28 (0,58 - 2,50)	,163
	F	960	1,42 (0,58 - 2,86)	
Età	< 65 anni	1367	1,11 (0,52 - 2,45)	,000
	≥ 65 anni	582	1,74 (0,89 - 3,34)	
Fumo	No	1525	1,30 (0,58 - 2,68)	,528
	Sì	422	1,35 (0,59 - 2,60)	
Inattività fisica	No	441	1,00 (0,45 - 2,16)	,000
	Sì	1474	1,45 (0,63 - 2,86)	
Assunzione di alcol	No	1047	1,28 (0,54 - 2,61)	,123
	Sì	868	1,39 (0,63 - 2,72)	
Obesità	No	1620	1,16 (0,52 - 2,41)	0,00
	Sì	323	2,37 (1,27 - 4,15)	
Ipertensione	No	945	0,98 (0,44 - 2,20)	,000
	Sì	977	1,67 (0,82 - 3,18)	
Diabete mellito	No	1679	1,24 (0,54 - 2,52)	,000
	Sì	236	2,07 (0,98 - 3,54)	
Ipercolesterolemia	No	765	1,25 (0,53 - 2,55)	,021
	Sì	1157	1,39 (0,61 - 2,74)	
Ipertrigliceridemia	No	1510	1,21 (0,53 - 2,49)	,000
	Sì	392	1,69 (0,91 - 3,46)	
Prevenzione secondaria	No	1794	1,30 (0,56 - 2,62)	,017
	Sì	155	1,45 (0,87 - 3,10)	
Sindrome metabolica	No	1495	1,10 (0,50 - 2,38)	,000
	Sì	434	2,12 (1,16 - 3,72)	
Punteggio Carte di Rischio CUORE	< 20%	1421	1,19 (0,53 - 2,50)	,000
	≥ 20%	53	2,03 (1,01 - 3,42)	

FIGURA 1.

Distribuzione delle distanze dal target, in classi del 5%, tra i soli soggetti "non a target" del campione CHECK (n = 2271).



dell'attività fisica, all'aumentare dell'indice di massa corporea e della presenza dei fattori tipici della sindrome metabolica (Tab. III).

### La distanza dal target per il colesterolo LDL

La più recente indagine ha valutato la distribuzione del rischio CV, stimato questa volta mediante l'algoritmo SCORE, nella popolazione CHECK e ha quindi calcolato le dimensioni numeriche delle celle di trattamento ipolipidizzante, previste dalla nota 13<sup>7</sup>, e basate sui punteggi SCORE ottenuti dal paziente e sulle indicazioni delle linee guida della Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS)<sup>8</sup>. Anche in questo caso i risultati sono stati di notevole interesse<sup>9</sup>. I nuovi criteri per la definizione del rischio fissati dalla nota 13 hanno innanzitutto por-

tato a un significativo aumento del numero dei soggetti a rischio CV "molto elevato", che raggiungono adesso il 20% della popolazione considerata. Il 15% presenta inoltre un rischio "elevato", portando a oltre un terzo della popolazione di età 40-79 anni il numero di soggetti che, per il livello del proprio rischio CV globale, sono candidati a un trattamento con statine o con altri farmaci ipolipidizzanti. Come conseguenza di questa variazione della distribuzione del rischio (a un rischio più elevato corrisponde ovviamente un valore "target" per la colesterolemia LDL più basso) anche il numero dei soggetti "non a target" è aumentato in modo significativo, raggiungendo ora il 42% della popolazione studiata. Abbiamo esaminato in dettaglio la distribuzione delle distanze dal proprio target (DdT) di questi soggetti: un dato che consente di stimare, seppure in via teorica, la necessità

di impiego di trattamenti di stile di vita, o di farmaci di varia efficacia, per consentire ai soggetti del campione di raggiungere il proprio target terapeutico. La distribuzione delle DdT nell'intero campione CHECK presenta una forma bimodale, "a dorso di cammello", per il prevalere di distanze del 40-45% tra i soggetti con un rischio CV molto elevato e del 10-15% tra i soggetti con rischio CV elevato (Fig. 1). La stima delle DdT consente anche di dividere la popolazione italiana di età 40-79 anni (formata complessivamente, ai nostri giorni, da circa 31 milioni di soggetti) in classi potenzialmente trattabili con interventi di carattere non farmacologico (dieta eventualmente potenziata da fitosteroli, betaglucano, proteine di soia), statine, combinazione di farmaci (statina più ezetimibe). I risultati di questa analisi, presentata nella

## TABELLA IV.

Stima della prevalenza, nello studio CHECK e nella popolazione italiana adulta di età 40-79 anni, di alcune condizioni rilevanti in prevenzione CV.

	Nel campione CHECK (%)	Nella popolazione Italiana 40-79 anni (milioni)
A rischio CV alto o molto alto	35,0	10,85
Non a target	42,3	13,11
Con distanza dal target > 20%	30,0	9,30
Con distanza dal target 20-45%	17,1	5,31
Con distanza dal target > 45%	12,9	4,00
Con distanza dal target > 50%	9,2	2,85
Con distanza dal target > 55%	5,9	1,83
Con VFG 30-59,9 mL/min (MDRD)	9,5	2,94
Con VFG 30-59,9 mL/min e LDL >130 mg/dL	4,7	1,46

Tabella IV, consentono alcune considerazioni di notevole rilevanza, ai fini di una corretta allocazione delle risorse nella prevenzione CV. Circa 9,3 milioni di soggetti presentano una DdT > 20%: e dovrebbero quindi ridurre la propria colesterolemia LDL di una percentuale che ben difficilmente può essere ottenuta mediante interventi di natura non farmacologica. Sono circa 3,8 milioni, invece, i soggetti che potrebbero raggiungere il proprio target senza impiegare farmaci. Significativa è anche la quota di pazienti (circa 1,8 milioni) che distano dal proprio target più del 55%, e non possono raggiungerlo con le statine disponibili sul mercato, anche a dosaggio massimale: questi soggetti sono naturali candidati alla terapia con la combinazione statina più ezetimibe. Ma non va trascurato che, sempre sulla base delle indicazioni della nota 13 attualmente in vigore, quasi 1,5 milioni di soggetti sono candidati allo stesso trattamento (statina più ezetimibe) per la presenza di un VFG < 60 mL/min, e per la contemporanea presenza di un colesterolo LDL > 130 mg/dL. Eliminando le sovrapposizioni tra questi due gruppi, il numero totale dei candidati alla terapia di combinazione scende dai 3,2 milioni teorici derivanti dalla somma delle due stime proposte (1,8 milioni con DdT > 55%, e 1,8 milioni con VFG < 60 mL/min e colesterolo LDL > 130 mg/dL) a circa 3,0 milioni<sup>10</sup>.

Numeri in tutta evidenza molto elevati, che porterebbero a concludere che, nel pieno rispetto della nota 13 (anzi, seguendo alla lettera le sue indicazioni) quasi il 10% degli

adulti di età 40-79 anni è candidato a un trattamento con statine più ezetimibe: fatte le debite proporzioni, si tratta di 20-25 persone ogni 1.000 assistiti.

### Conclusioni

CHECK ha fornito importanti e accurate indicazioni relative alla consistenza numerica dei gruppi di soggetti che, sulla base delle linee guida, necessitano di trattamenti di differente efficacia per raggiungere i propri obiettivi terapeutici. Si tratta forse del contributo di maggiore rilevanza pratica che lo studio ha fornito a chi deve allocare le risorse della prevenzione nel nostro Paese. Ma la "miniera" di CHECK è ben lunga dall'essere esaurita, e, specie se riusciremo ad allestire una rivalutazione dei soggetti inizialmente arruolati nello studio, continuerà a contribuire a una migliore comprensione della relazione tra fattori di rischio e malattie degenerative nel nostro Paese.

### Bibliografia

- 1 Tragni E, Filippi A, Casula M, et al. Risk factor distribution and cardiovascular disease prevalence in the Italian population: the CHECK study. *Open J Epidemiol* 2012;2:90-100.
- 2 Poli A, Tragni E, Casula M, et al. How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:327-36.
- 3 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of the third*

*report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486e97.

- 4 Poli A, Casula M, Tragni E, et al. Reaching LDL-c targets in high-risk patients requires high-efficacy cholesterol-lowering drugs in more than 50% of cases. The results of the CHECK study. *Pharmacol Res* 2011;64:393-6.
- 5 Filippi A, Casula M, Tragni E, et al.; CHECK Study Group. Blood pressure and antihypertensive therapy according to the global cardiovascular risk level in Italy: the CHECK Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:562-8.
- 6 Casula M, Tragni E, Zambon A, et al. C-reactive protein distribution and correlation with traditional cardiovascular risk factors in the Italian population. *Eur J Intern Med* 2013;24:161-6.
- 7 Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 156, 8 luglio 2014
- 8 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
- 9 Poli A, Casula M, Marangoni F, et al. Distribuzione della popolazione italiana adulta nelle classi di rischio cardiovascolare identificate dalla nota 13 dell'8 luglio 2014 e relative distanze dal target per LDL-C: i dati dello studio CHECK. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2015, 26 Gen [Epub ahead of print].
- 10 Poli A. IMPROVE-IT: un risultato a sorpresa? *G Ital Cardiol* 2015;16:281-3.