

La nota 13 e la diagnosi delle dislipidemie familiari dal punto di vista della medicina generale

ALESSANDRO FILIPPI

Responsabile Area Cardiovascolare Società
Italiana di Medicina Generale

Introduzione

Nella popolazione italiana sono relativamente frequenti le alterazioni a carattere familiari del metabolismo lipidico associate ad un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari: in genere, nei gruppi familiari affetti, l'infarto miocardico o la morte improvvisa sono infatti molto più frequenti rispetto a quanto accade nella popolazione generale. Le forme più rilevanti, per l'attività del MMG, sono essenzialmente tre: ipercolesterolemia familiare, iperlipemia familiare combinata, ipertrigliceridemia familiare.

L'identificazione precoce di queste patologie è indispensabile per instaurare precocemente il trattamento aggressivo necessario per prevenire/limitare il danno dovuto alla prolungata esposizione a livelli molto elevati di lipidi plasmatici.

Le dislipidemie familiari in base alla nota 13

La nota afferma: "Statine, fibrati e omega-3 sono prescrittibili per le dislipidemie familiari."

La G.U. n. 305 del 30-12-2004 riporta l'ultima versione della nota 13 e precisa che: "Le note 13, 28 e 74 di cui all'allegato 3 della determinazione del 29 ottobre 2004, sono modificate e sostituite dalle corrispondenti note riportate nell'allegato 1". In base alla lettera della legge, anche il commento alla precedente nota viene abolito. Si preferisce comunque

riportarlo e commentarlo, dato che può aver generato dubbi interpretativi

"le dislipidemie familiari sono malattie genetiche a carattere autosomico (recessivo, dominante, co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronaria. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, dsbetaproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di far riferimento a centri specializzati cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata l'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A".

Gli elementi fondamentali che caratterizzano le dislipidemie familiari sono quindi:

- carattere autosomico;
- elevati livelli lipidici;
- grave e precoce insorgenza di malattia coronarica.

Le principali dislipidemie in medicina generale: forme familiari e non

Nella pratica clinica il punto di partenza nella diagnosi di dislipidemia è rappresentata non dall'ipotesi di forma familiare, ma dai risultati degli esami riportati dal paziente. È pertanto utile inquadrare le tipologie di dislipidemie in relazione al quadro lipidico: ipercolesterolemia isolata o preminente, ipertrigliceridemia isolata o preminente, forme miste.

Le principali dislipidemie, familiari e non, sono elencate in *tabella 1*.

Forme non classificabili come familiari alla luce della nota AIFA

È importante sottolineare subito come la forma di gran lunga più frequente di ipercolesterolemia, l'ipercolesterolemia poligenica comune, non possa essere considerata come una forma familiare alla luce della nota 13.

Si tratta dell'ipercolesterolemia di più frequente riscontro: su 20 soggetti che presentano livelli di colesterolo LDL molto elevati, superiori al 95° percentile, ben 17 sono affetti da questa forma. L'ipercolesterolemia poligenica comune è caratterizzata da aumentato rischio cardiovascolari verosimilmente dovuta alla contemporanea presenza di un genotipo suscettibile, di fattori alimentari e ambientali favorevoli. Nei familiari di primo grado solo il 10% circa presenta aumentati livelli

di colesterolo. Non sono disponibili criteri diagnostici specifici. Naturalmente il fatto di non classificare questa forma tra quelle familiari non vuol dire che questa ipercolesterolemia debba essere ignorata. Nell'ottica della tutela della salute del paziente in medicina generale si pone sempre il problema dell'eventuale trattamento di un soggetto con ipercolesterolemia che non rientra nella categoria ad alto rischio in base alla normativa AIFA.

In questa situazione la Società Italiana di Medicina Generale ha proposto la seguente strategia:

- riscontro d'ipercolesterolemia;
 - modifiche dello stile di vita;
 - esclusione delle forme secondarie;
 - esclusione dell'ipercolesterolemia familiare e dell'iperlipemia mista familiare;
 - valutazione del rischio CV globale;
- se alto rischio terapia secondo note AIFA
se non alto rischio

Tabella 1 Principali dislipidemie

Tipo di dislipidemia	Lipidi elevati mmol/L (mg/dL)	Segni clinici
Ipercolesterolemia pura Ipercolesterolemia poligenica comune	CT 6,5-9,0 (250-350)	Forma molto comune. In genere asintomatica fino a comparsa di malattia vascolare; xantomi assenti;
Ipercolesterolemia familiare Forma eterozigote	CT 7-13 (275-500)	Forma con prevalenza 1/500 circa. Elevato rischio di cardiopatia ischemica in età media; xantomi presenti nell'adulto
Forma omozigote	CT >13 (>500)	Forma con prevalenza 1/1.000.000 Malattie vascolari e xantomi nell'infanzia
Ipertrigliceridemia pura Ipertrigliceridemia familiare	TG 2,8-8,5 (250-750)	Forma con prevalenza 1/1000 circa. Possibile rischio aumentato di vasculopatie; rischio di pancreatite
Deficit familiare di lipoprotein-lipasi o di apo CII	TG >8,5 (>750) (siero lattescente)	Forma con prevalenza 1-2/1.000.000 circa Possibile associazione con pancreatite ed epatosplenomegalia
Ipertrigliceridemia + Ipercolesterolemia Iperlipidemia familiare combinata	TG 2,8-8,5 (250-750) CT 6,5-13,0 (250-500)	Molto comune con prevalenza 1/100 circa. Rischio elevato di cardiopatia ischemica; la forma familiare può manifestarsi anche con aumento isolato di TG o di LDL-colesterolo

Tabella 2 95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età

MEDPED	
<18 anni	135 mg/dL
18-40 anni	176 mg/dL
40-60 anni	195 mg/dL
>60 anni	202 mg/dL

- valutare il percentile di LDL (*Tabella 2*);
- se $\geq 95\%$ valutare la presenza di danno d'organo valutando rapporto PAS caviglia/braccio*;
- se rapporto $< 0,9$ è presente arteriopatia obliterante periferica, il paziente è ad alto rischio ed è suscettibile a terapia in base a note AIFA e alle linee guida.

Le principali forme familiari

Il MMG si trova a dover diagnosticare e gestire principalmente tre forme di dislipidemia: ipercolesterolemia familiare (omo e, soprattutto, eterozigote), iperlipemia familiare combinata e ipertrigliceridemia familiare (nelle sue diverse forme).

In pratica la diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote, oltre ad essere rarissima nella pratica del singolo MMG (la gran parte dei medici di famiglia non ne incontreranno mai un caso), pone immediatamente il sospetto diagnostico e la conseguente necessità d'invio ad un centro di secondo (o terzo) livello. Per questo motivo l'attenzione può essere limitata alle forme eterozigoti.

Il rischio di eventi CV è estremamente elevato: in assenza di trattamento il 15-20% degli uomini ha un infarto miocardico entro i 40 anni e questa percentuale raggiunge 80-85% a 65 anni; per le donne la situazione è analoga, solo con un ritardo di circa 10 anni. L'importanza di questa forma sottolineata anche dal fatto che, a fronte di una prevalenza di 1/500, la prevalenza tra gli infartuati è 5/100.

*Rapporto tra pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia (con minidoppler o, più semplicemente, con apparecchi validati per la misurazione della PA) e al braccio (tecnica usuale); se i polsi periferici non sono palpabili è probabile la presenza di patologia occlusiva e può essere indicata la conferma con ecodoppler arterioso

Anche per l'iperlipemia familiare combinata è caratterizzata da un elevato rischio CV, sia pur minore rispetto all'ipercolesterolemia familiare: a fronte di una prevalenza di 1-2%, ben il 10% dei pazienti con infarto miocardico presentano questa forma.

Per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia familiare, si può osservare che, da un punto di vista pratico, la distinzione tra le differenti forme ha scarsa rilevanza pratica: per tutte il rischio immediato, in

Tabella 3 Principali cause di dislipidemie secondarie

Forma di dislipidemia	Cause
Ipercolesterolemia	Epatopatie ostruttive Farmaci: progestinici, ciclosporina, tiazidi Ipotiroidismo Porfiria acuta intermittente Sindrome nefrosica
Ipertrigliceridemia	Alcool Diabete mellito Epatite acuta Farmaci: estrogeni, isotretinoina, beta bloccanti, glucocorticoidi, resine chelanti gli acidi biliari, tiazidi Gammopatie monoclonali: mieloma multiplo, linfomi Glicogenosi Gravidanza Insufficienza renale cronica Interventi di bypass ileale Lipodistrofia Lupus eritematoso sistemico Obesità Sepsi Stress
HDL ridotte	Farmaci: beta bloccanti, steroidi anabolizzanti Fumo di tabacco Malnutrizione Obesità

Tabella 4 Esempio di consigli dietetici

	<i>Cibi raccomandati</i>	<i>Cibi da assumere con moderazione</i>	<i>Cibi da evitare</i>
Cereali	Pane integrale, cereali a basso tenore di zuccheri e sale, cereali integrali da prima colazione, muesli, pasta, riso	Paste farcite (lasagne, tortellini di carne, ecc.)	Croissant, brioche
Latte e derivati; uova	Latte totalmente scremato, formaggi a bassissimo contenuto di grassi, formaggi freschi scremati, yogurt magro, bianco d'uovo, sostituti dell'uovo	Latte parzialmente scremato, formaggi a basso tenore di grassi (brie, camembert, feta, ricotta), yogurt parzialmente scremato, due uova intere alla settimana	Panna, mascarpone, formaggi grassi
Minestre	Consommé, minestre vegetali		
Pesce	Pesce bianco e azzurro (alla griglia, bollito, affumicato); evitare la pelle; tonno in scatola senz'olio	Pesce fritto in olio adatto (vedi grassi) Tonno in scatola sgocciolato	
Molluschi Carni	Ostriche, pettine di mare Tacchino, pollo, vitello, selvaggina, coniglio, agnellino; (scartare la pelle del pollame); bresaola, prosciutto eliminando il grasso	Cozze, aragoste, scampi Manzo magro, prosciutto, pancetta, agnello, insaccati di vitello, pollo o tacchino; fegato non oltre 2 volte al mese	Carni visibilmente grasse, salumi ed insaccati (ad eccezione di quelli già elencati), pasticci di carne, paté, pelle del pollame
Grassi	Olio d'oliva, olio di mais, girasole, noci, margarine soffici (non idrogenate da oli mono o poli insaturi)		Burro, grasso di rognone, lardo, grassi da arrosto, olio di palma, olio di cocco, margarine dure, grassi idrogenati
Frutta e verdura	Ogni tipo di verdura fresca o surgelata, legumi (fagioli, piselli, lenticchie, ceci), granturco dolce, patate bollite o cotte con la buccia, qualsiasi tipo di frutta fresca o in scatola (non dolcificata)	Patate fritte o arrostate o cotte con oli inadeguati (vedi grassi)	Verdure fritte in oli inadeguati (vedi grassi), croccantini di patate, stuzzichini o salatini in scatola
Dolciumi		Marzapane, torrone	Cioccolata, caramelle, barrette al cocco
Dolci	Sorbetti, gelatine, budini a base di latte scremato, insalate di frutta, meringa		Gelati, budini o dolci vari a base di creme o burro
Prodotti da forno		Paste e dolciumi preparati con margarine o oli insaturi	Paste, dolci, biscotti, snack e torte del commercio
Frutta secca	Noci, mandorle, nocciole, castagne, arachidi	Noci del Brasile, pistacchi	
Bevande	The, caffè, acqua, bevande ipocaloriche	Alcolici*, bevande a base di cioccolato a basso contenuto di grassi	
Condimenti	Pepe, senape, erbe aromatiche, spezie	Condimenti da insalata a basso contenuto di grassi	Condimenti e salse grasse e salate, maionese

*moderate quantità di alcol (es. mezzo/un bicchieredi vino al pasto) hanno un effetto protettivo nei confronti delle patologie CV

presenza di valori >1000 mg/dl, è rappresentato dalla pancreatine e, sempre per tutte, vi è un aumento del rischio aterosclerotico, soprattutto in associazione a bassi livelli di colesterolo HDL. Per questi motivi, per il MMG è sufficiente la diagnosi di “ipertrigliceridemia familiare”, senza un’ulteriore classificazione (che, epr altro può essere affidata a centri specialistici, qualora appaia opportuno).

Le principali forme secondarie

Sebbene non frequenti, è sempre opportuno considerare la possibilità di dislipidemie secondarie. La diagnosi differenziale è tanto più importante quanto meno “classica” è la manifestazione della dislipidemia. Le principali cause di dislipidemie secondarie sono sintetizzate nella *tabella 3*; scorrendo l’elenco è evidente come una gran parte di essere possa essere esclusa immediatamente in base alla diretta conoscenza clinica del paziente o con semplici indagini di laboratorio. Può anche essere utile ricordare che è sempre necessario un periodo di corretta alimentazione prima di stabilire la diagnosi e l’eventuale necessità di terapia. Uno schema di raccomandazioni dietetiche è riportata nella *tabella 4*.

Per quanto possa sembrare difficile, è possibile ottenere una discreta adesione alle misure non farmacologiche concordando con il paziente un periodo di prova limitato nel tempo. Se la proposta è quella di uno sforzo serio, ma limitato a pochi mesi, con lo scopo dichiarato di verificare se è veramente necessaria una terapia a vita, la risposta sarà spesso positiva. Può essere utile ricordare che è indispensabile anche un’attività fisica moderata (camminare a passo veloce almeno mezz’ora la maggior parte dei giorni) e che un indice d’aderenza è rappresentato da un moderato calo ponderale; anche quest’ultimo aspetto può essere preventivamente concordato con il paziente, stabilendo, ad esempio, che l’obiettivo è la perdita di 2-3 kg in 2-3 mesi (in questi termini, solitamente, il sacrificio non preoccupa molto).

Il riscontro di un significativo miglioramento del profilo lipidico, oltre che fornire indicazioni pratiche per il medico e il paziente, indica una ridotta possibilità di forma familiare, solitamente poco influenzata dalle misure non farmacologiche.

È però necessario ricordare che nell’iperlipemia familiare combinata sono caratteristiche le variazioni fenotipiche (variazioni spontanee dei livelli di colesterolo e trigliceridi: vedi capitolo successivo), per cui, nel caso si sospetti questa forma, sarà necessario valutare nel tempo più volte il livelli lipidici prima di attribuire i cambiamenti solo alle modifiche dello stile di vita o alla reale presenza di una patologia familiare.

La diagnosi di dislipidemia familiare in MG

Sono facilmente riconoscibili in base ai soli valori (riconfermati) di colesterolo e trigliceridi (escluse cause secondarie) le seguenti forme:

- ipercolesterolemia familiare omozigote;
- deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo CII.

In considerazione dell’elevato rischio e della difficoltà nel raggiungere livelli lipidici accettabili (soprattutto per l’ipercolesterolemia familiare omozigote) è indispensabile l’invio a centri specialistici. Negli altri casi la diagnosi è più difficoltosa; per questo motivo sembra opportuno mantenere una bassa soglia per l’iniziale sospetto diagnostico: è opportuno considerare la possibilità di forme familiari dopo il riscontro, nell’adulto, almeno una volta di un valore di colesterolo totale >250 mg/dL e/o trigliceridi >250 mg/dL. È evidente che questa situazione è di frequente riscontro in medicina generale; una volta posto il sospetto diagnostico è quindi necessario, secondo la normale “buona pratica clinica” ricontrollare il profilo lipidico completo dopo un periodo di dieta adeguata, riduzione di un eventuale eccesso ponderale e lo svolgimento di un’attività fisica regolare. È inoltre necessaria l’indagine anamnestica familiare (eventi CV precoci e dislipidemie) e, se opportuno, l’esclusione di forme secondarie.

A questo punto sarà possibile valutare la diagnosi di:

- ipertrigliceridemia familiare (conferma dei valori elevati di trigliceridi nel paziente e almeno in un familiare di primo grado);
- ipercolesterolemia familiare eterozigote (criteri diagnostici: vedi dopo);

- iperlipemia familiare combinata (criteri diagnostici: vedi dopo).

Un'altra possibilità, da escludere, è rappresentata dalla ipercolesterolemia poligenica comune.

Recentemente un gruppo di lavoro promosso dalla Società Italiana di Medicina Generale ha realizzato un documento sintetico con l'obiettivo di fornire ai MMG italiani uno strumento pratico che possa agevolare la diagnosi di queste tre forme. I criteri diagnostici per ipercolesterolemia familiare sono riportati nella *tabella 5*.

La mancanza di alcune delle informazioni sottoscritte non pregiudica la possibilità di effettuare

la diagnosi al paziente, inviandolo a centri specialistici; ovviamente la diagnosi genetica non è di pertinenza del MMG. Anche senza questo esame, una "diagnosi certa" è comunque possibile sulla base dei dati clinici. Particolare attenzione dovrà essere posta alla storia familiare per malattie vascolari premature.

È opinione dell'area CV SIMG che punteggi inferiori a 4 rendano la diagnosi sufficientemente improbabile, tale da non richiedere un approfondimento diagnostico genetico, salvo casi particolari in cui, a giudizio del medico, il sospetto di ipercolesterolemia familiare risulti più elevato di quan-

Tabella 5 Algoritmo per la diagnosi presuntiva di ipercolesterolemia familiare eterozigote

STORIA FAMILIARE	Punteggio
Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
Presenza di livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile nella parentela di 1° grado di età adulta (allegato E)	2
Figli di età inferiore ai 16 anni con livelli di colesterolo superiori al 95° percentili (allegato E)	2
Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
STORIA PERSONALE	
Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
ESAME FISICO	
Xantoma	6
Arco corneale non senile	2
RISULTATI DI LABORATORIO	
Colesterolo-LDL >320 mg/dL	8
Colesterolo-LDL 250-319 mg/dL	5
Colesterolo-LDL 193-249 mg/dL	3
Colesterolo-LDL 155-192 mg/dL	1
ESAME DEL DNA	
Riscontro di mutazioni nel gene del recettore per le LDL	8
Carenza di recettori per le LDL	8
VALUTAZIONE FINALE punteggi maggiori o uguali a 4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare.	

to si potrebbe dedurre dal solo calcolo del punteggio.

Una volta posta la diagnosi è sempre necessario accertarsi dello stato cardiovascolare del paziente. Tutti i pazienti con ipercolesteolemia familiare devono essere sottoposti ad alcuni esami diagnostici (*Tabella. 6*) che consentono di valutare la eventuale presenza e la gravità del danno vascolare nei diversi distretti arteriosi. Gli accertamenti di base sono di competenza del MMG che potrà ricorrere a consulenza specialistica in caso di particolari necessità.

I criteri diagnostici per iperlipemia familiare combinata sono riportati nella *tabella 7*. Può essere utile come la determinazione del primo criterio (variabilità del fenotipo) sia molto più semplice se vengono regolarmente registrati in cartella clinica i valori lipidici, consentendo di ricostruire immediatamente la “storia lipidica” del paziente.

È evidente come le *tabelle 6 e 7* (e 2) non possano essere memorizzate, sia per la complessità sia per il fatto che, nella normale pratica clinica, il sospetto clinico di queste forme si porrà raramente (i nuovi casi ogni anno sono molto rari). Il loro corretto utilizzo prevede che vengano archiviate, possibilmente in computer, e consultate al momento del bisogno.

Invio ai centri di secondo livello

Come si è visto in precedenza, in base alla nota AIFA ed alla presenza di criteri diagnostici di riferimento sarà possibile al MMG porre diagnosi di dislipidemia familiare nella maggior parte dei casi. Questo non vuol però dire che non possa essere utile il ricorso ad un centro specialistico.

L’invio è indicato in caso:

- non sia possibile la diagnosi nel setting lavorativo del MMG;
- permangano dubbi diagnostici dopo l’iter suggerito;
- si ipotizzino forme familiari non considerate nel presente documento;
- sia necessario il rilascio dell’esenzione ticket per patologia.

In quest’ultimo caso è necessario fornire al centro tutte le informazioni già disponibili: anamnesi familiare con eventuali esami; anamnesi personale del paziente con esami; nel caso siano necessari ulteriori accertamenti il centro provvederà autonomamente alla richiesta. La richiesta dovrebbe essere formulata in termini chiari; ad esempio “Dislipidemia: forma familiare? Nel caso si confermi l’iperlipidemia primitiva si richiede anche esenzione ticket”.

Tabella 6 Controllo dello stato cardiovascolare nel paziente con ipercolesterolemia familiare

Tra questi:

- Eco-doppler dei tronchi sovraortici (sempre).
- Elettrocardiogramma a riposo (sempre).
- Elettrocardiogramma da sforzo con cicloergometro o tappeto rotante in tutti i maschi di età >30 anni ed in tutte le femmine di età >40 anni (sempre).
- ECG dinamico, secondo Holter, per la valutazione della ischemia silente (in casi particolari su indicazione specialistica).
- Scintigrafia miocardica da sforzo o con stress farmacologico (in casi particolari su indicazione specialistica).
- Coronarografia (in casi particolari su indicazione specialistica).

Tabella 7 Criteri diagnostici di iperlipidemia familiare combinata

È necessaria la presenza contemporanea di:

- riscontro nel paziente di dislipidemia a fenotipo variabile (variazione nel tempo, a parità di condizioni cliniche, dei livelli d’ipercolesterolemia, d’ipertrigliceridemia, di colesterolo HDL; si esclude quindi il riscontro ipercolesterolemia pura e ipertrigliceridemia pura);
- almeno un familiare con fenotipo variabile (vedi sopra) e/o almeno un familiare con eventi CV precoci (compresa la patologia aterosclerotica periferica e le procedure di rivascularizzazione);
- rapporto colesterolo LDL/apoB <1,3.

Naturalmente, se i primi due punti non sono soddisfatti sarà inutile richiedere la determinazione dell’apoB

Conclusioni

La diagnosi delle principali forme di dislipidemie familiari è possibile nell'ambito della medicina generale e costituisce parte integrante dell'attività preventiva del MMG. L'attuale nota 13 consente un adeguato trattamento farmacologico gestito direttamente dal medico di famiglia, da solo o in collaborazione con centri di secondo livello

Punti chiave

- 1) la prevalenza di dislipidemie familiari non è irrilevante nella pratica della medicina generale: mediamente 14 casi/1000 assistiti;
- 2) l'identificazione precoce di queste forme è affidata soprattutto del MMG che si trova nella miglior "posizione" per identificare i pazienti prima che si manifestino eventi CV;
- 3) le forme principali sono poche ed esistono criteri diagnostici semplici e utilizzabili nell'ambito delle cure primarie;
- 4) il processo diagnostico deve essere accuratamente registrato nella cartella clinica: dati di laboratorio, familiarità, criterio adottato, ecc.;
- 5) l'attuale nota 13 consente un adeguato trattamento farmacologico gestito direttamente dal medico di famiglia, da solo o in collaborazione con centri di secondo livello.

Letture consigliate

- A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia Dalya Marks, Margaret Thorogood, H. Andrew W. Neil, Steve E. Humphries *Atherosclerosis* 2003; 168:1-14.
- Coronary Heart Disease: Reducing The Risk: A Worldwide View. Assmann, Gerd; Carmena, Rafael; Cullen, Paul; Fruchart, Jean-Charles; Jossa, Fabrizio; Lewis, Barr; Mancini, Mario; Paoletti, Rodolfo; for the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease [Current Perspective]. *Circulation* 1999; 100:1930-1938.
- De Backer G, for European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Network (EHN), European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), European Society of General Practice/ Family Medicine (ESGP/FM). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* (2003); 24: 1601-1610.
- Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines Scott M. Grundy; James I. Cleeman; C. Noel Bairey Merz; H. Bryan Brewer, Jr; Luther T. Clark; Donald B. Hunninghake*; Richard C. Pasternak; Sidney C. Smith, Jr; Neil J. Stone; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association *Circulation* 2004; 110:227-239.
- La diagnosi delle principali dislipidemia familiare in medicina generale Sintesi per la medicina generale italiana Società Italiana Medicina Generale (SIMG) Area Cardiovascolare-Area Metabolica www.simg.it/areacv
- Linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) relative all'identificazione ed al trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.
- MedPed (fonte algoritmo FH) <http://www.medped.org/who/>
- Modifiche alla Nota 13. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*; serie generale n. 272, 19-11-2004; 21-22.
- Nomogram to Diagnose Familial Combined Hyperlipidaemia on the Basis of Results of a 5-Year Follow-Up Study. Mario J. Veerkamp, Jacqueline de Graaf, Jan C.M. Hendriks, Pierre N.M. Demacker, Anton F.H. Stalenhoef. *Circulation* 2004; 109:2980-2985.
- Nota 13 *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*; serie generale n. 259, 4-11-2004,.
- NZ New Zeland Guidelines Group. The assesement and management of Cardiovascular Risk. www.nzgg.org.nz
- 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) [Executive summary]. Endorsed by National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. NIH Publication No. 01-3670, May 2001 <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>
- 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) [Final Report] National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002.