

La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in Medicina Generale Sintesi per la Medicina Generale italiana – Aggiornamento 2010

Alessandro Filippi*, Gerardo Medea**, Alberico L. Catapano***

* Responsabile Area Cardiovascolare SIMG; ** Responsabile Area Metabolica SIMG; *** Ordinario di Farmacologia, Responsabile Centro Studi Aterosclerosi, Dipartimento Farmacologia, Università di Milano

La rilevanza del problema in Medicina Generale

Riprendendo la definizione proposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e riportata nella nota 13, "le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o 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 coronarica. Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici."

Le dislipidemie familiari sono quindi caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci. La prevalenza globale di queste forme è dell'1,4% circa; ogni medico di medicina generale (MMG) dovrebbe quindi individuare circa 14 pazienti con dislipidemia familiare ogni 1000 assistiti. Generalmente, però, il riconoscimento di queste forme è largamente inferiore all'atteso; le principali cause sembrano essere: a) il basso livello di "sospetto diagnostico" di fronte ad alcune forme di dislipidemia; b) l'oggettiva difficoltà nel diagnosticare alcune dislipidemie familiari. Questo problema ha particolare rilevanza in quanto l'elevato rischio cardiovascolare (CV) interessa soggetti giovani o relativamente giovani, che risulterebbero a basso rischio se valutati solo in base alle carte/algoritmi di rischio italiani. Il riconoscimento di forme familiari è quindi indispensabile per consentire un adeguato trattamento in base all'attuale normativa AIFA. Per questo motivo la SIMG

ha ritenuto opportuno realizzare questo documento sintetico con l'obiettivo di fornire ai MMG italiani uno strumento pratico che possa agevolare il riconoscimento e la gestione delle dislipidemie familiari. Una flow-chart riassuntiva dell'attività del MMG è riportata nella Figura 1.

Le principali dislipidemie

Le principali dislipidemie sono elencate in Tabella I.

Lo screening

Nella pratica attuale della medicina generale l'individuazione delle forme familiari può avvenire in solo in modo opportunistico

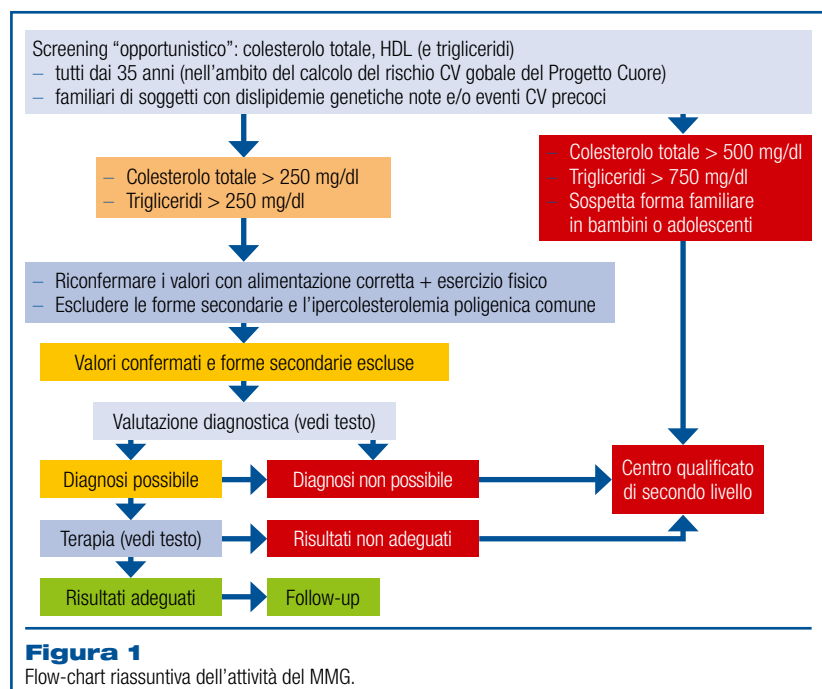


TABELLA I
Principali dislipidemie primitive*

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 e 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) (plasma 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 colesterolo-LDL

*Per quanto non frequente (< 1:10.000) è opportuno considerare anche la disbetalipoproteinemia in quanto citata dalla nota 13 AIFA; per i criteri diagnostici vedi dopo.
CT: colesterolo totale; TG: trigliceridi.

(riscontro a seguito di contatti richiesti dal paziente per i motivi più diversi), dato che procedure di screening attivo (richiamo attivo dei soggetti da valutare) non è ancora compatibile con le risorse disponibili (personale di studio, modalità di pagamento delle prestazioni, ecc.).

La medicina d'opportunità non è però necessariamente una medicina affidata al caso: l'elevato numero di contatti con la gran parte della popolazione assistita nel corso di pochi anni permette un approccio sistematico ed efficace a questo problema semplicemente applicando quanto già previsto dalle linee guida come normale buona pratica clinica. Riferendoci alla realtà italiana, la valutazione dei livelli lipidici (colesterolo totale e HDL) è necessaria per stimare il rischio CV globale con l'algoritmo del Progetto Cuore e questa procedura è possibile, per le caratteristiche dell'algoritmo stesso, dai 35 anni per uomini e donne. Questa età consente un'identificazione relativamente precoce delle forme familiari. Ricordiamo inoltre che, indipendentemente dall'età, vanno valutati i familiari dei pazienti con eventi CV precoci (convenzionalmente prima dei 55 e dei 65 anni rispettivamente per uomini e donne) o con diagnosi di dislipidemia familiare. L'attuazione sistematica di tutto ciò, sfruttando gli incontri "occasionalmente" con i pazienti sarebbe sufficiente per identificare la quasi totalità delle forme familiari.

Il primo contatto con il paziente

Sono facilmente riconoscibili/ipotizzabili in base ai soli valori di colesterolo e trigliceridi (sempre da ricontrollare almeno una volta):

- l'ipercolesterolemia familiare omozigote;
- il deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo C II.

Queste forme comportano rischio particolarmente elevati per i pazienti e richiedono terapie spesso complesse, per cui devono essere indirizzate direttamente a centri di secondo livello.

Negli altri casi la diagnosi è più difficoltosa; per questo motivo sembra opportuno mantenere una bassa soglia per l'iniziale sospetto diagnostico: nell'adulto riscontro almeno una volta di colesterolo totale > 250 mg/dl e/o di trigliceridi > 250 mg/dl.

Una volta riscontrati i valori sopra riportati è necessario (normale "buona pratica clinica") ricontrollare il profilo lipidico completo dopo un periodo di dieta adeguata (Allegato A), 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 (Allegato B).

La diagnosi

A questo punto potremo diagnosticare il tipo di dislipidemia.

Ipertrigliceridemia familiare

Criteri diagnostici: conferma dei valori elevati di trigliceridi nel paziente e almeno in un familiare di primo grado.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

Questa malattia genetica è in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. Possiamo quindi utilizzare diversi strumenti diagnostici; ovviamente non dobbiamo utilizzarli necessariamente tutti contemporaneamente, ma in caso di dubbio la valutazione con più strumenti è sicuramente utile.

Criteri diagnostici nota 13 AIFA

- Colesterolemia LDL > 200 mg/dl più
- Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del paziente
- In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:
- presenza di xantomatosi tendinea nel paziente; oppure
- un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi.

Criteri diagnostici "a punteggio" MEDPED (Allegato C)

Criteri diagnostici genetici

L'analisi genetica permette di ottenere un'indicazione certa della presenza di questa forma familiare. I principali geni che possono correntemente essere analizzati che portano al fenotipo della ipercolesterolemia familiare riguardano quelli codificanti per il recettore delle LDL, apo B e PCSK9. Queste analisi possono essere svolte solo in centri altamente specializzati.

Naturalmente i valori di riferimento per il colesterolo-LDL variano con l'età dei pazienti (Allegato D).

Si ricorda che una volta posta la diagnosi d'ipercolesterolemia familiare è sempre necessario accertarsi dello stato CV del paziente (Allegato E).

Iperlipemia familiare combinata

Si tratta della forma familiare più frequente, anche se troppo spesso misconosciuta. È un'espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL; l'eziologia non è stata ancora chiarita

e non vi sono criteri univoci per la diagnosi. Riportiamo i principali criteri diagnostici di riferimento.

Criteri diagnostici nota 13 AIFA

- Colesterolemia LDL >160 mg/dl e/o trigliceridemia > 200 mg/dl; più
 - Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)
- Oppure in assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia è *fortemente* sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di *arteriosclerosi precoce*.
È indispensabile per la validità della diagnosi di *iperlipidemia combinata familiare*:
- *escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia,*
 - *escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci).*

Criteri diagnostici proposti dal gruppo di lavoro SIMG

È necessaria la presenza 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) e/o*
- *rapporto colesterolo-LDL/apoB < 1,3.*

Disbetalipoproteinemia familiare

È una patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote.

Criteri diagnostici nota 13 AIFA:

- Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi più
- Presenza di banda larga (*broad band* alla elettroforesi)
- La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:
- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

Ipercolesterolemia poligenica comune

Anche se non può essere considerata strettamente una forma familiare, l'ipercolesterolemia poligenica comune è molto frequente e deve essere quindi presa in considerazione nella dia-

gnosi differenziale. Per questo motivo se ne riportano le caratteristiche principali.

Si tratta di una forma frequente, caratterizzata da aumentato rischio CV verosimilmente dovuta alla contemporanea presenza di un genotipo suscettibile, di fattori alimentari e ambientali favorevoli. Non sono disponibili criteri diagnostici specifici. Nell'ottica della tutela della salute del paziente in medicina generale si pone 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 SIMG propone 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 (< 10%)

- valutare il percentile di LDL (Allegato E);
- 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;

se a rischio intermedio (10-20%)

- valutare la presenza d'organo come sopra indicato, oppure
- valutare la presenza di danno renale (GFR < 60), oppure
- valutare la presenza di placche carotidee.

In questi ultimi due casi il paziente non rientra nella nota 13 ma la terapia dovrebbe essere considerata.

Invio a centri di secondo livello

L'invio è indicato in caso di:

- 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."

Riferimenti dalla nota 13 AIFA

Si riportano alcuni passaggi che possono essere utili per risolvere dubbi pratici e/o interpretativi

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o 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 coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica. Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

Avvertenza

I centri specialisti, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

Nelle malattie CV non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole.

La nuova nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio $\geq 20\%$ a 10 anni.

Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio CV per la popolazione con età superiore a 70 anni. Ciò

* 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 in assenza di una serie di studi specificatamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta

Le malattie CV sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La *National Kidney Foundation*, nello stabilire le linee guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia. Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF < 15 ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl con fibrati, per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dl con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C < 100 mg/dl, trigliceridi ≥ 200 mg/dl e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dl. Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi CV, sviluppabili anche in giovane età. Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia. Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio CV "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'ISS e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

Osservazioni SIMG: solo alcune diagnosi sono possibili in medicina generale (ipercolesterolemia familiare, dislipidemia familiare combinata, disbetalipoproteinemia, ipertrigliceridemia), dato

che esistono criteri clinici sufficientemente definiti per giungere ad una diagnosi; *queste forme rappresentano però la grande maggioranza delle dislipidemie familiari.* L'invio ai centri, in caso di rispetto dei criteri diagnostici, non è obbligatorio, anche se è possibile (necessario in caso di dubbi diagnostici e/o di difficoltà terapeutiche).

Bibliografia di riferimento

Assmann G, Carmena R, Cullen P, et al., for the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease [Current Perspective]. *Coronary Heart Disease: Reducing The Risk: A Worldwide View.* Circulation 1999;100:1930-8.

de Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. *Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia.* Semin Vasc Med 2004;4:229-40.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.* Circulation 2004;110:227-39.

Linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) relative all'identificazione ed al trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. (http://www.sisa.it/filez_DOWNLOAD_%20-%204%20-%20download.pdf)

Marks D, Thorogood M, Neil HAW, et al. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia.* Atherosclerosis 2003;168:1-14.

MedPed (fonte algoritmo FH) <http://www.medped.org/who/>

National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.* NIH Publication No. 01-3670, May 2001, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>

National Institutes of Health. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.* NIH Publication No. 02-5215 September 2002.

Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. *Genetics of familial combined hyperlipidemia.* Curr Opin Lipidol 2006;17:285-90.

Nota 13. Bollettino d'Informazione sui Farmaci. 2006;XIII:254.

Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. *Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia.* Ann Med 2006;38:337-51.

Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JCM, et al. *Nomogram to Diagnose Familial Combined Hyperlipidaemia on the Basis of Results of a 5-Year Follow-Up Study.* Circulation 2004;109:2980-5.

Wierzbicki AS, Graham CA, Young IS, et al. *Familial combined hyperlipidaemia: under – defined and under – diagnosed?* Curr Vasc Pharmacol 2008;6:13-22.

ALLEGATO A
Esempio di consigli dietetici.

	Cibi raccomandati	Cibi da assumere con moderazione	Cibi da evitare
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	Ostriche, pettine di mare	Cozze, aragoste, scampi	
Carni	Tacchino, pollo, vitello, selvaggina, coniglio, agnellino; (scartare la pelle del pollame); bresaola, prosciutto eliminando il grasso	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 polinsaturi)		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 arrostiti 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 dolci 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	Tè, caffè, acqua, bevande ipocaloriche	Alcolici*, bevande a base di cioccolata 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 bicchiere di vino al pasto) hanno un effetto protettivo nei confronti delle patologie CV.

- Occhio alla spesa: la buona alimentazione incomincia dagli acquisti.
- Andate a fare la spesa sempre a stomaco pieno: eviterete molte tentazioni suggerite dalla fame.
- Portate sempre la lista delle cose da acquistare.
- Non comperate nulla di cui siate golosi solo per "poterli offrire in caso di visita".
- Imparate a leggere le etichette dei prodotti alimentari.
- Consultate spesso la Tabella sopra riportata.

ALLEGATO B
Principali cause di dislipidemie secondarie.

Forma di dislipidemia	Cause
Ipercolesterolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Epatopatie ostruttive • Farmaci: progestinici, ciclosporina, tiazidi • Ipotiroidismo • Porfiria acuta intermittente • Sindrome nefrosica
Ipertrigliceridemia	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci: beta-bloccanti, steroidi anabolizzanti • Fumo di tabacco • Malnutrizione • Obesità

Nota: l'uso di beta-bloccanti e tiazidi deve essere valutato in base alle indicazioni cliniche ed al reale impatto sul metabolismo lipidico del singolo paziente (spesso modesto o assente).

ALLEGATO C
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

Valutazione finale

Punteggi ≥ 4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare.

ALLEGATO D**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

ALLEGATO E**Controllo dello stato cardiovascolare nel paziente con ipercolesterolemia familiare.****Tutti i pazienti con ipercolesterolemia familiare devono essere sottoposti ad alcuni esami diagnostici che consentono di valutare l'eventuale presenza e la gravità del danno vascolare nei diversi distretti arteriosi. 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*)