

STUDI SISA

LO STUDIO LIPIGEN (LIPID TRANSPORT DISORDERS ITALIAN GENETIC NETWORK)

The LIPIGEN (LIPid transport disorders Italian Genetic Network) study

MANUELA CASULA¹, MAURIZIO AVERNA², MARCELLO ARCA³,
STEFANO BERTOLINI⁴, PATRIZIA TARUGI⁵, SEBASTIANO CALANDRA⁶,
ALBERICO LUIGI CATAPANO^{7,8}, ON BEHALF OF THE LIPIGEN GROUP

¹Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

²Università degli Studi di Palermo A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo;

³Università di Roma "La Sapienza". Azienda Policlinico Umberto I; ⁴Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova; ⁵Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁶Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ⁷Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

⁸IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Milano)

SUMMARY

Background and aim: Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder that implies exposure to high levels of LDL-cholesterol (LDL-C) from birth, with accelerated atherosclerosis and premature coronary events. LIPIGEN (LIPid transport disorders Italian GENetic Network) study is designed to create a national database of FH patients, to deeply investigate the phenotypic and genetic characteristics of affected patients, and to help raise awareness about FH, in the health professionals as well as in the population.

Methods: LIPIGEN study collects anamnestic, biochemical, and genetic data of a cohort of FH subjects under a follow up of a lipid clinic network throughout Italy. The network centres work in concert, following shared protocols according to the recommendations of major national and international scientific societies.

Results: LIPIGEN network includes more than 40 centres, with more than 3400 FH patients. 25.3% of the patients were diagnosed before 18 years. The untreated mean LDL-C levels were 257.9±96.3 mg/dL (median 261.0 mg/dL). Overall, 56.1% of FH patients had Dutch Lipid Clinic Network (DCLN) score ≥6. Genetic analysis was performed in almost the entire sample (97.8%). In subjects with score ≥6 mutations were detected in 92.0% of the subjects. More than 98% of subjects with genetic diagnosis had mutations of LDL receptor (LDLR) gene; among them, 1.7% were homozygotes, 1.6% compound heterozygotes and 1.0% double heterozygotes. The mean LDL-C levels in these groups were 623.7±231.0, 499.0±254.4 and 298.9±98.1 mg/dL respectively, while mean LDL-C level in the heterozygotes was 274.5±70.9 mg/dL.

Conclusion: Preliminary analyses of LIPIGEN study offer a general overview of FH in Italy. The results of the LIPIGEN study will set the stage for the implementation of the Italian registry of familial hypercholesterolemia.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, Dutch Lipid Clinic Network score, Genetic diagnosis, Pathology registry.

Introduzione

I livelli di colesterolo plasmatico sono determinati da fattori sia genetici che ambientali (1). Le dislipidemie primitive o familiari sono malattie ereditarie causate da una mutazione genetica in uno dei numerosi geni coinvolti nel trasporto o nel metabolismo intracellulare dei lipidi plasmatici. Gli individui che hanno queste mutazioni presentano spesso livelli di lipidi nel sangue gravemente alterati, che si traducono in malattie cardiovascolari ad esordio precoce (2).

Una delle forme più frequenti è l'ipercolesterolemia familiare (FH), un disordine ereditario in cui alterazioni geniche portano ad un aumento dei livelli plasmatici del colesterolo LDL (c-LDL) (3). È la più comune tra le condizioni ereditarie a trasmissione autosomica co-dominante, cioè causata dalla forma allelica dominante di un gene difettoso, localizzato su un autosoma (un cromosoma non sessuale), e caratterizzata dal fatto che è sufficiente una singola copia dell'allele difettoso per far sì che si esprima la malattia. Esiste anche una più rara forma di ipercolesterolemia monogenica a trasmissione recessiva, cioè che si manifesta solo se l'allele recessivo viene ereditato da entrambi i genitori.

La frequenza della FH eterozigote è stimata in circa 1/200-1/250 nella popolazione generale (4-7), rappresentando uno dei disordini monogenici più comuni. La forma omozigote è molto rara, con una frequenza nella popolazione stimata tra 1/300.000 e 1/1.000.000 di persone (8). Nei soggetti con FH, il colesterolo in eccesso si deposita preferenzialmente in tessuti come cute,

tendini e arterie, producendo lesioni caratteristiche, come xantomi (noduli di colore giallastro sulle nocche delle mani e sul tendine di Achille), xantelasmi (placche giallastre sulle palpebre), arco corneale (depositi di grasso intorno all'iride) e placche ateromatose a livello delle pareti vascolari. (9, 10). La gravità di queste lesioni, soprattutto quelle a carico della parete arteriosa, è direttamente dipendente sia dai livelli plasmatici di c-LDL che dal tempo di esposizione; va ricordato, infatti, che la patologia comporta livelli plasmatici elevati di c-LDL sin dalla nascita. I pazienti possono tuttavia rimanere asintomatici per anni, fino alla comparsa di sintomi legati principalmente allo sviluppo, solitamente precoce, di malattia coronarica aterosclerotica (11, 12).

Una diagnosi tempestiva di FH è fondamentale perché vengano avviati il prima possibile un corretto stile di vita ed una appropriata terapia ipolipemizzante al fine di prevenire le complicanze cardiovascolari (13, 14). Effettuare correttamente una diagnosi clinica di FH non è sempre semplice. La variabilità genetica determina una notevole variabilità fenotipica. In altre parole, non solo i segni caratteristici possono non essere presenti (specie nei soggetti più giovani), ma anche i livelli di c-LDL possono essere estremamente differenti tra i soggetti affetti, sia a causa dell'impatto di fattori ambientali, sia perché diverse mutazioni possono comportare gradi diversi di alterazione del metabolismo delle LDL (15). Pertanto, vari gruppi di esperti hanno formulato criteri diagnostici che portano ad una diagnosi clinica di FH con diverso grado di probabilità (16-18). I criteri diagnostici del Lipid Clinic Network olandese (DLCN) ad esempio, assegnano un punteggio compreso tra 1 e 8 per alcuni parametri clinicamente importanti: storia familiare o personale di eventi cardiovascolari precoci, ipercolesterolemia o segni

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

quali xantomi e arco corneale, ed elevati livelli di c-LDL nel plasma. Come risultato, la diagnosi di FH è “definitiva” se il punteggio totale è superiore a 8, “probabile” se è compreso tra 6 e 8 e “possibile” se è compreso tra 3 e 5 (17).

Gli elevati livelli di c-LDL in soggetti FH sono causati da una rimozione assente o ridotta delle LDL dalla circolazione, che può essere dovuta ad assenza o a ridotta funzione del recettore LDL (LDLR), risultanti da mutazioni nei geni che codificano per LDLR o per altre molecole coinvolte nella sua funzione o nel suo metabolismo (19). Ad oggi, le mutazioni note nel gene LDLR sono più di 1700 e sono presenti in circa il 90% dei pazienti FH con diagnosi genetica (20). Tra gli altri geni coinvolti, vi è il gene *APOB* che codifica per la apolipoproteina B100, la principale proteina costitutiva delle LDL e responsabile del legame fra LDL e recettore per la internalizzazione delle lipoproteine nelle cellule epatiche, e il gene codificante la proteina PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), il cui aumento di funzione comporta una maggiore degradazione di LDLR e quindi una minore presenza del recettore sulla superficie cellulare. Infine, un'alterazione del gene codificante per LDLRAP1 (*low density lipoprotein receptor adaptor protein 1*), una proteina necessaria per l'internalizzazione del complesso LDL-LDLR da parte delle cellule del fegato, causa la forma autosomica recessiva di FH.

Va però ricordato che in molti pazienti FH clinicamente diagnosticati non è riscontrabile alcuna mutazione nei geni candidati (21). Questo gap diagnostico può essere spiegato dalla presenza di mutazioni in altri geni, ad oggi non noti, che sono coinvolti nel metabolismo del colesterolo, o più probabilmente dalla presenza concomitante di molte varianti geniche comuni (polimorfismi) che prese singolarmente inducono un

modesto incremento del c-LDL, ma in combinazione possono determinare livelli di c-LDL simili a quelli riscontrati nelle forme monogeniche con difetto genetico documentato (22). Per questi soggetti, l'assenza di mutazione nei geni candidati principali non significa assenza di malattia: i segni e i sintomi della malattia, in primo luogo gli alti livelli di c-LDL, dovrebbero comunque essere l'obiettivo di una terapia specifica. D'altra parte, il riscontro di mutazioni in individui senza diagnosi clinica di FH potrebbe trovare spiegazione nella presenza di geni favorevoli e/o in uno stile di vita in grado di limitare l'impatto biologico della mutazione. Tuttavia, questi soggetti dovrebbero essere attentamente monitorati ed eventualmente sottoposti a trattamento ipolipemizzante nel caso in cui modifiche delle condizioni ambientali dovessero favorire la comparsa di un fenotipo FH. Inoltre, l'individuazione di una mutazione in questi soggetti potrebbe portare alla diagnosi di FH nei familiari, attraverso lo screening a cascata nella famiglia. Ciò rende indispensabile coniugare gli approcci clinico e genetico (6).

Da alcuni anni, la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) tramite Fondazione SISA sostiene il Network Lipigen per la diagnosi clinica e molecolare delle dislipidemie primitive. Questa rete, che comprende centri specializzati nella gestione di pazienti affetti da dislipidemie primitive in tutto il territorio nazionale, incoraggia lo scambio di informazioni e conoscenze tra i partecipanti e la promozione di attività in linea con protocolli condivisi, secondo le raccomandazioni delle società scientifiche. Sfruttando tale rete e le attività svolte nei centri coinvolti, è stato disegnato lo studio LIPIGEN con lo scopo di creare un database nazionale di pazienti con FH o altre forme rare di dislipidemie primitive.

Disegno e metodi

Il Network LIPIGEN

Il network si compone di centri con provata esperienza nella gestione clinica delle dislipidemie primitive, in tutto il Paese (Figura 1). Esso comprende anche centri pediatrici e centri per la LDL-aferesi. L'attività clinica dei centri è supportata dall'attività di laboratori di genetica specializzati nella ricerca di mutazioni patogene in geni finora descritti come causa di queste malattie.

Disegno dello studio LIPIGEN

Lo studio LIPIGEN è uno studio osservazionale, multicentrico, sia retrospettivo che prospettico, volto all'individuazione ed alla registrazione di pazienti affetti dalle forme di dislipidemia primitiva. I pazienti partecipanti allo studio non vengono sottoposti ad alcuna procedura che esuli dalla normale pratica clinica quotidiana; allo stesso modo, le variabili cliniche raccolte per lo studio sono quelle che vengono abitualmente raccolte dal

Medico. Rientra, in particolare, nella pratica clinica corrente di pazienti affetti da dislipidemie, l'anamnesi personale e la storia familiare di malattia cardiovascolare e di dislipidemia, l'analisi biochimica del profilo lipidico e l'effettuazione di un test genetico a scopo diagnostico, come indicato dalle linee guida (23) e previsto dai prontuari regionali.

Popolazione in studio e raccolta dei dati

In questo studio sono coinvolti pazienti di qualunque sesso ed età, affetti da una dislipidemia primitiva, seguiti presso centri italiani attrezzati per la diagnosi e il trattamento dei disordini del metabolismo lipidico. In particolare, in questa prima fase, si stanno raccogliendo informazioni relative ai pazienti affetti da FH. Per essere arruolati, i pazienti devono aver ricevuto una diagnosi clinica e/o genetica di FH. La diagnosi clinica si basa sulla valutazione del DCLN score adattato al contesto italiano, mentre la diagnosi genetica deriva dal riscontro di mutazioni nei geni candidati noti.

Per ogni soggetto arruolato nello studio, il ricercatore registra, nella cartella elettronica sul portale dedicato, quanto disponibile relativamente a:

Dati basali alla diagnosi di dislipidemia

Dati demografici: data di nascita, sesso, origine geografica e appartenenza etnica

- Anamnesi e dati antropometrici: età alla diagnosi di dislipidemia, altezza, peso, fumo, spessore medio intimale carotideo
- Esame obiettivo
- Anamnesi familiare
- Storia clinica
- Patologie concomitanti
- Terapie concomitanti generali e specifiche per dislipidemie
- Esami biochimici
- Diagnosi molecolare



Figura 1 - I centri LIPIGEN sul territorio nazionale.

Dati rilevanti durante il follow-up

- Incidenza di patologie
- Cambiamenti rilevanti nei dati antropometrici e nelle caratteristiche dello stile di vita
- Cambiamenti rilevanti relativi alla terapia farmacologica
- Cambiamenti rilevanti dei livelli lipidici

Risultati preliminari

A ottobre 2016, il database conteneva dati utili per la seguente analisi preliminare relativamente a 3.480 pazienti con diagnosi di FH.

Il 25,3% dei pazienti ha avuto diagnosi di FH prima della maggior età (età alla diagnosi nel campione totale, media±SD 33,8±19,1).

Sulla base dei soli dati clinici (personali e familiari) e biochimici, il 56,1% dei pazienti riportava DCLN score ≥6; in particolare il 23,6% aveva uno score tra 6 e 8 (diagnosi probabile) e il 32,5% uno score ≥9 (diagnosi certa). Ripetendo la stessa analisi sul sottocampione di soggetti con al massimo due criteri del DCLN score mancanti (circa un terzo della coorte), il 73,3% riportava uno score ≥6 (*Figura 2*).

La prevalenza di familiarità per eventi coronarici prematuri e per ipercolesterolemia, calcolata sul totale dei casi nei quali erano disponibili tali informazioni (circa 3 soggetti su 5), era rispettivamente 38,27% e nell'89,6% dei casi. La storia personale di eventi coronarici o cerebrali/vascolari periferici prematuri mostrava una prevalenza dell'11,3% e del 9,6%, mentre la presenza di xantomi tendinei o di arco corneale non senile (quest'ultimo riportato in poco più di un terzo dei soggetti) era riscontrata rispettivamente nel 21,8% e nel 8,79% dei casi. La storia di ipercolesterolemia presente sin dall'infanzia, per quanto dato di difficile reperimento (informazione nota

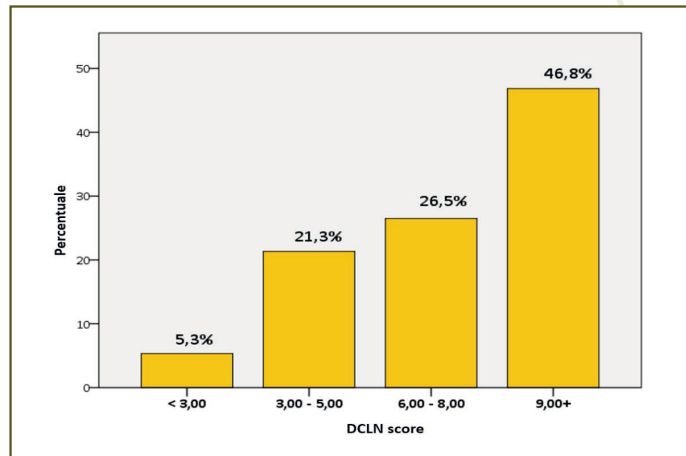


Figura 2 - Distribuzione percentuale nelle classi di DCLN score per la diagnosi clinica di FH (nei soggetti con al massimo due criteri mancanti nel DCLN score, N=1106).

in un soggetto su quattro), era positiva nel 58,0% dei casi.

L'analisi genetica è stata eseguita in quasi l'intero campione (97,8%). In soggetti con score ≥6, le mutazioni sono state rilevate nel 92,0% dei soggetti FH; in particolare, nel 90,5% dei soggetti con score tra 6 e 8 e nel 93,1% dei soggetti con score ≥9.

Più del 98% dei soggetti con diagnosi genetica ha mostrato mutazioni del gene LDLR (*Figura 3*); tra questi, 49 (1,7%) erano omozigoti, 46 (1,6%) eterozigoti composti e 28 (1,0%) doppi eterozigoti.

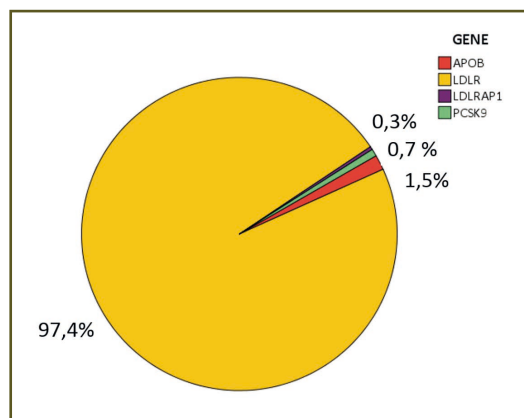


Figura 3 - Distribuzione percentuale delle mutazioni nei geni candidati riscontrate all'analisi genetica.

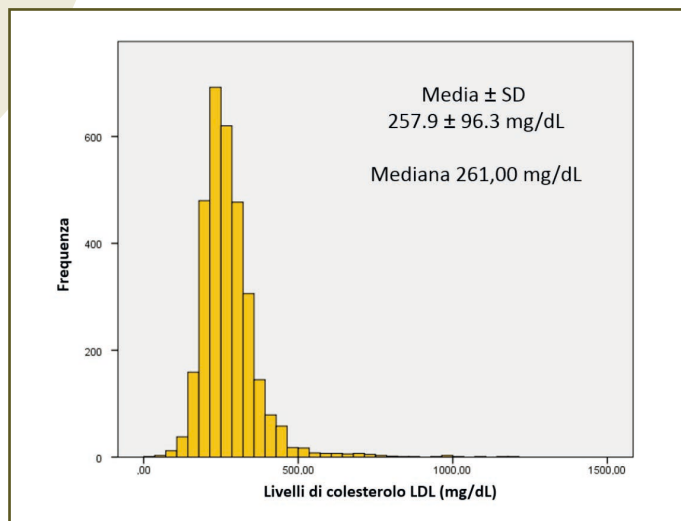


Figura 4 - Distribuzione per livelli di colesterolo LDL pre-trattamento ipolipemizzante.

Il livello medio di c-LDL pre-trattamento ipolipemizzante era $257,9 \pm 96,3$ mg/dL (mediana 261,0 mg/dL) (Figura 4). In particolare, l'82,0% dei pazienti aveva c-LDL $\geq 190,0$ mg/dL e il 50,5% aveva c-LDL ≥ 250 mg/dL. Inoltre, i livelli medi di c-LDL erano $623,7 \pm 231,0$ tra i soggetti omozigoti per mutazioni del gene *LDLR*, $499,0 \pm 254,4$ tra gli eterozigoti composti e $298,9 \pm 98,1$ mg/dL nei doppi eterozigoti, mentre i livelli medi negli eterozigoti erano $274,5 \pm 70,9$ mg/dL.

Conclusioni e prospettive

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico estremamente comune, che si associa ad un rilevante incremento del rischio cardiovascolare e che riduce notevolmente l'aspettativa di vita. Ciononostante, la consapevolezza della sua rilevanza epidemiologica e clinica e dell'importanza di una diagnosi precoce e di un trattamento tempestivo tra i professionisti sanitari e tra la popolazione generale è ancora insufficiente (6).

Per superare le lacune esistenti nella cura e ridurre l'impatto globale evitabile

delle morbilità derivanti dalla FH, sono necessari maggiori sforzi per stabilire una diagnosi precoce e un trattamento efficace. Al centro di questi sforzi sta un aumento della consapevolezza, la corretta diffusione delle informazioni e la necessità di una formazione specifica degli operatori sanitari, dei responsabili politici e dei pazienti. La generazione di dati affidabili e di alta qualità sulla pratica clinica attuale e sui risultati di politiche *ad hoc* può contribuire a sostenere il processo decisionale, mettendo in luce le lacune attuali a livello di assistenza sanitaria e le disuguaglianze geografiche. La collaborazione tra operatori sanitari, organizzazioni di pazienti e responsabili politici è essenziale per sviluppare uno standard di cura dei pazienti e delle famiglie con FH.

È importante sottolineare come, nella maggior parte dei casi, il medico non abbia a che fare solo con il singolo paziente, ma con l'intera unità familiare, tanto che una comunicazione efficace con tutti i membri della famiglia rappresenta un punto cardine per rendere maggiormente consapevoli i soggetti che soffrono di tale condizione, al fine di incentivare i cambiamenti nello stile di vita e migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico. Inoltre, poiché la percezione del rischio influenza notevolmente il comportamento del paziente, è necessario che il passaggio di informazioni da parte del personale sanitario sia chiaro e accurato. Ogni paziente di fronte alla diagnosi di FH costituisce un caso a sé, condizionato dalla storia clinica personale e familiare e dalle aspettative circa i test diagnostici e genetici e il trattamento farmacologico a vita. In questo contesto, diventa quindi primario il ruolo del medico specialista, in quanto riferimento d'elezione per i pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia, al fine di massimizzare gli sforzi diagnostici e di gestione dei pazienti con FH, è fondamentale il coinvolgimento consapevole di tutti

i professionisti sanitari che ruotano intorno al paziente, insieme ad un ampliamento della cultura relativamente alla FH tra la comunità medica, i pazienti e le autorità regolatorie nel nostro Paese.

L'elevata prevalenza, le difficoltà diagnostiche e una cultura limitata a pochi centri specialistici fanno quindi dell'ipercolesterolemia familiare una priorità (24), che necessita da un lato di interventi educazionali ad ampio raggio e dall'altro di ulteriori evidenze dalla ricerca sul campo. La creazione di un network che consenta lo scambio di informazioni e promuova un'attività clinica rispondente alle più recenti raccomandazioni nazionali e internazionali potenzia le possibilità di identificazione di pazienti con dislipidemie primitive, facilitando anche l'accesso alla diagnosi genetica, ottimizzandone di conseguenza il percorso clinico. L'allargamento progressivo del network osservato in questi anni denota una crescente sensibilizzazione delle

realità territoriali e consente di standardizzare l'approccio diagnostico e terapeutico. L'analisi dei dati raccolti nell'ambito dello studio LIPIGEN consentirà di stimare la prevalenza di tali malattie in Italia e identificare possibili cluster e/o sottopopolazioni a rischio. Inoltre, la costituzione di un registro della ipercolesterolemia familiare in Italia rappresenta una finalizzazione del lavoro del network e consentirà di definire la storia naturale della malattia con dati di *real life*. I risultati potranno contribuire ad approfondire le conoscenze circa l'eziologia della FH e ad identificare i fattori che ne possono influenzare la prognosi, oltre ad indicare le priorità per intraprendere interventi sanitari mirati.

Ringraziamenti

Lo studio LIPIGEN è supportato da un grant educativa a Fondazione SISA da parte di Sanofi.

RIASSUNTO

Contesto e Scopi: L'ipercolesterolemia familiare (FH) è un disturbo genetico che implica l'esposizione ad alti livelli di colesterolo LDL (c-LDL) dalla nascita, con accelerato processo aterosclerotico e aumentata incidenza di eventi coronarici prematuri. Lo studio LIPIGEN (LIPid transport disorders Italian GENetic Network) è stato progettato per creare un database nazionale dei pazienti affetti da FH, per approfondirne le caratteristiche fenotipiche e genetiche e per contribuire a sensibilizzare i professionisti della sanità e la popolazione.

Metodi: Lo studio LIPIGEN raccoglie dati anamnestici, biochimici e genetici di una coorte di soggetti FH seguiti da una rete di centri specialistici in tutta Italia. I centri che afferiscono al network LIPIGEN lavorano in concerto, seguendo protocolli condivisi sulla base delle raccomandazioni delle principali società scientifiche nazionali e internazionali.

Risultati: La rete LIPIGEN comprende oltre 40 centri, con più di 3400 pazienti FH inseriti nel database a ottobre 2016. Il 25,3% dei pazienti era stato diagnosticato prima di 18 anni. I livelli medi di c-LDL non in trattamento erano $257,9 \pm 96,3$ mg/dL (mediana 261,0 mg/dL). Complessivamente, il 56,1% dei pazienti affetti da FH aveva DCLN (Dutch Lipid Clinic Network) score ≥ 6 . L'analisi genetica è stata eseguita in quasi l'intero campione (97,8%). Tra i soggetti con score ≥ 6 , la mutazione causativa è stata riscontrata nel 92,0% dei casi. Più del 98% dei soggetti con diagnosi genetica aveva mutazioni del gene del recettore LDL (LDLR); tra questi, l'1,7% erano omozigoti, l'1,6% erano eterozigoti composti e l'1,0% doppio eterozigoti. I livelli medi di c-LDL in questi gruppi erano rispettivamente $623,7 \pm 231,0$, $499,0 \pm 254,4$ e $298,9 \pm 98,1$ mg/dL, mentre i livelli medi di c-LDL negli eterozigoti era $274,5 \pm 70,9$ mg/dL.

Conclusioni: Le analisi preliminari dello studio LIPIGEN offrono una panoramica generale della FH in Italia. I risultati dello studio LIPIGEN gettano le basi per l'attuazione di un registro italiano di ipercolesterolemia familiare.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia familiare, Dutch Lipid Clinic Network score, diagnosi genetica, Registro di patologia.*

ALLEGATO - Centri LIPIGEN attivi nell'arruolamento dei pazienti

Sperimentatore Principale	Centro	Città
Prof. Francesco Angelico	Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche "La Sapienza", A.O. policlinico Umberto I	Roma
Prof. Marcello Arca	Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche "La Sapienza", A.O. policlinico Umberto I	Roma
Prof. Maurizio Averna	UO Medicina Interna e Malattie Metaboliche, Centro di riferimento regionale per la prevenzione, diagnosi e cura delle malattie rare del metabolismo e delle dislipidemie genetiche, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone"	Palermo
Dott. Andrea Bartuli	Ambulatorio Polispecialistico per le Malattie Rare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Gianicolo, Piazza S. Onofrio 4	Roma
Dott. Luca Bonanni	Ambulatorio Dislipidemie, UO Medicina Interna, Ospedale dell'Angelo di Mestre	Venezia
Dott.ssa Katia Bonomo	AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano	Torino
Prof. Claudio Borghi	U.O. di Medicina Interna, Centro aterosclerosi, Ambulatorio dislipidemie, Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi	Bologna
Dott. Antonio Carlo Bossi	U.O.C. Malattie Endocrine e Centro regionale per il Diabete (Diabetologia), Ospedale "Treviglio-Caravaggio"	Treviglio
Dott.ssa Adriana Branchi	Ambulatorio Dislipidemie, Centro per lo studio e la prevenzione dell'Arteriosclerosi, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano	Milano
Prof.ssa Francesca Carubbi	U.O. Medicina ad indirizzo metabolico-nutrizionistico, Centro dislipidemie e centro di riferimento regionale per le malattie metaboliche rare, Nuovo Ospedale S. Agostino Estense (NOCSAE), Via Giardini, 1355	Modena
Prof. Francesco Cipollone	Centro di alta specializzazione per la prevenzione dell'arteriosclerosi Centro di eccellenza ESH per l'ipertensione arteriosa, centro di riferimento regionale per le Dislipidemie, Ospedale Policlinico S.S. Annunziata	Chieti
Dott.ssa Nadia Citroni	Centro Dislipidemia, UO Medicina Interna, Ospedale Santa Chiara Largo Medaglie d'oro, 9	Trento
Prof. Massimo Federici	Dipartimento Medicina Interna - Centro per l'Aterosclerosi Policlinico Universtario "Tor Vergata", Viale Oxford, 81	Roma
Dr.ssa Anna Maria Fiorenza	Dip. Medicina Interna, Centro Prevenzione e Cura dell'aterosclerosi A.O. "Guido Salvini", Viale Forlanini, 121	Garbagnate Milanese
Prof. Andrea Giaccari	UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Gemelli, Roma	Roma
Dott.ssa Ornella Guardamagna	U.O. Dislipidemie e Prevenzione Cardiovascolare, Ospedale Regina Margherita	Torino
Prof. Arcangelo Iannuzzi	U.O. Medicina Interna 5, Centro per le malattie da arteriosclerosi AORN Cardarelli, Via Cardarelli, 9	Napoli
Prof. Lorenzo Iughetti	U.O. Clinica Pediatrica, Policlinico di Modena, Via del Pozzo, 71	Modena
Prof.ssa Graziana Lupattelli	U.O. Medicina Interna Angiologia, Malattie da Arteriosclerosi Ambulatorio di malattie del ricambio lipidico Ospedale Santa Maria della Misericordia	Perugia
Dott. Giuseppe Mandraffino	Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica Centro per la diagnosi e cura della dislipidemia e prevenzione dell'aterosclerosi, A.O. Universitaria Policlinico "G. Martino"	Messina

Sperimentatore Principale	Centro	Città
Prof. Rossella Marcucci	Ambulatorio Malattie Aterotrombotiche, AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	Firenze
Dott.ssa Giuliana Mombelli	Centro Universitario Dislipidemie "E. Grossi Paoletti" A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda	Milano
Prof. Sandro Muntoni	Centro per le Malattie Dismetaboliche e l'arteriosclerosi, Associazione ME.DI. CO Onlus	Cagliari
Dott. Valerio Pecchioli	UOSD 'Prevenzione cardiovascolare', Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Sanitaria Locale Frosinone, Via A. Fabi snc - Palazzina Q	Frosinone
Dott.ssa Cristina Pederiva	U.O. Clinica Pediatrica Servizio clinico dislipidemie per lo studio e la prevenzione dell'aterosclerosi in età pediatrica, Ospedale San Paolo	Milano
Dott. Fabio Pellegatta	Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi IRCCS Multimedica	Sesto San Giovanni
Prof.ssa Livia Pisciotta	U.O. Clinica di Medicina Interna 1, Ambulatorio dislipidemie IRCCS - A.O.U. San Martino - IST	Genova
Prof. Arturo Pujia	A.O.U. Mater Domini, Catanzaro UOC di Nutrizione Clinica, ambulatorio Dislipidemie	Catanzaro
Prof. Francesco Purrello	U.O. Medicina Interna, Ospedale "Garibaldi Nesima"	Catania
Prof. Paolo Rubba	Centro Coordinamento regionale per le iperlipidemie AOU Policlinico Federico II	Napoli
Prof. Carlo Sabbà	U.O. di Medicina Interna "Frugoni" e Centro di Assistenza e Ricerca Malattie Rare, A.O. Universitaria Policlinico Consorziale, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Piazza Giulio Cesare, 11	Bari
Prof. Riccardo Sarzani	Clinica di Medicina Interna e Geriatria, Centro di riferimento regionale ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari INRCA Ospedale "Sestilli" e Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Torrette di Ancona	Ancona
Prof. Giovanni Battista Vigna	U. O. Medicina Interna Universitaria, Centro per lo Studio delle dislipidemie e dell'aterosclerosi Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Polo di Cona	Ferrara
Dott. Josè Pablo Werba	U.O. Ambulatorio Prevenzione Aterosclerosi, IRCCS Cardiologico Monzino	Milano
Dott.ssa Sabina Zambon	U. O. Clinica Medica 1, Centro Dislipidemie e Aterosclerosi, A.O. di Padova	Padova
Dott.ssa Maria Grazia Zenti	U.O. Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Centro regionale specializzato per la diagnosi e terapia delle dislipidemie e aferesi terapeutica, A.O. Universitaria Integrata di Verona	Verona

Bibliografia

1. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2016; 375: 2349-58.
2. Kwiterovich PO, Jr. Clinical implications of the molecular basis of familial hypercholesterolemia and other inherited dyslipidemias. *Circulation*. 2011; 123: 1153-5.
3. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Current atherosclerosis reports*. 2015; 17: 482.
4. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering

- medication. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97: 3956-64.
5. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Medea G, Parretti D, Lauro D, et al. What is the actual epidemiology of familial hypercholesterolemia in Italy? Evidence from a National Primary Care Database. *International journal of cardiology*. 2016; 223: 701-5.
 6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2013; 34: 3478-90a.
 7. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Archives of medical science: AMS*. 2016; 12: 687-96.
 8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2014; 35: 2146-57.
 9. Jarauta E, Junyent M, Gilabert R, Plana N, Mateo-Gallego R, de Groot E, et al. Sonographic evaluation of Achilles tendons and carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 345-7.
 10. Bude RO, Nesbitt SD, Adler RS, Rubenfire M. Sonographic detection of xanthomas in normal-sized Achilles' tendons of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia. *AJR American journal of roentgenology*. 1998; 170: 621-5.
 11. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2001; 87: 547-53.
 12. Andersen GE. Coronary heart disease risk profiles in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Preventive medicine*. 1983; 12: 799-802.
 13. Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *The American journal of cardiology*. 2011; 108: 223-6.
 14. Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vascular health and risk management*. 2010; 6: 1079-88.
 15. Bertolini S, Pisciotto L, Di Scala L, Langheim S, Bellocchio A, Masturzo P, et al. Genetic polymorphisms affecting the phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 57-65.
 16. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Bmj*. 1991; 303: 893-6.
 17. Betteridge J. *Lipids and vascular disease : current issues*. London: Martin Dunitz. 2000.
 18. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology*. 1993; 72: 171-6.
 19. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2007; 4: 214-25.
 20. Bertolini S, Pisciotto L, Rabacchi C, Cefalu AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 342-8.
 21. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutrition & metabolism*. 2011; 8: 23.
 22. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013; 381: 1293-301.
 23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016; 37: 2999-3058.
 24. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015; 243: 257-9.