



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Ipercolesterolemia familiare

Medico responsabile: Dott. Dionisi Vici - tel. 06/68592275 - carlo.dionisivici@opbg.net
Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano 1)



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Ipercolesterolemia familiare

Medico responsabile: Dott. Marcello Arca - tel. 06/49974692 - marcello.arca@uniroma1.it
Viale del Policlinico, 155 - Roma (VII Padiglione, piano 1)

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di dicembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	3
2.1 Sospettare la malattia	3
2.2 Criteri diagnostici.....	4
2.5 Follow-up	5
3. Terapia	7
3.1 Terapia dietetica.....	7
3.2 Terapia farmacologica.....	7
4. Implementazione del PDTA	9
4.1 Modalità di accesso ai servizi.....	9
4.2 Percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale.....	9
4.3 Aspetti socio-assistenziali.....	10
5. Le associazioni	10
Bibliografia	11

1. Inquadramento della malattia

In alcuni individui l' aumentata concentrazione di colesterolo nel sangue è causata da un difetto ereditario genetico noto come ipercolesterolemia familiare (Familial Hypercholesterolemia, FH). Questa malattia è causata nella maggior parte dei casi da una mutazione nel gene del recettore per le LDL. La sua forma omozigote (incidenza pari a 1/1.000.000 di individui) è caratterizzata da livelli di colesterolemia totale (CT) ed delle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) da quattro a otto volte sopra la norma, con conseguente elevatissimo rischio di insorgenza di malattia cardiovascolare su base ischemica (Cardiovascular disease, CVD) già durante la prima infanzia e prognosi sfavorevole soprattutto nei pazienti non trattati, che raramente sopravvivono fino all'età adulta. La forma eterozigote ha un'incidenza di 1/500 individui ed è caratterizzata da livelli di CT e di LDL-C di circa 2-3 volte superiori alla norma e prognosi favorevole soprattutto se si instaura un corretto approccio terapeutico.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

In base alla dimostrazione che l'individuazione più precoce possibile dei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare riduce il rischio di aterosclerosi, il National Cholesterol Education Program (NCEP) e successivamente l'American Academy of Pediatrics (AAP) hanno sviluppato una serie di raccomandazioni per lo screening di questa dislipidemia nei giovani adulti e nei bambini.

Si raccomanda la determinazione del profilo lipidico nei ragazzi e nei giovani adulti che presentano storia familiare di ipercolesterolemia e/o di malattia vascolare precoce (< 55 anni). Per malattia vascolare precoce si intendono sia gli eventi acuti quali infarto miocardico, angina pectoris, ictus cerebri, ischemie cerebrali, vasculopatie periferiche o morte improvvisa, sia la documentazione di una aterosclerosi coronarica mediante coronarografia, o il trattamento con angioplastica o bypass aortocoronarico.

Inoltre la determinazione del quadro lipidico deve essere effettuata in tutti i bambini di età > 2 anni di età appartenenti ad una delle seguenti categorie a rischio:

1. Bambini ed adolescenti appartenenti a famiglie con almeno 1 parente di I o II grado (1 genitore o 1 nonno) con evidenza di CVD precoce.
2. Bambini ed adolescenti con almeno 1 genitore con valori di colesterolo totale superiore a 240 mg/dL, o xantomatosi tendinea
3. Bambini ed adolescenti con anamnesi familiare dubbia o scarsa ed incompleta che presentino fattori di rischio aggiuntivi quali obesità, ipertensione arteriosa, sedentarietà, abitudini alimentari scorrette, abitudine al fumo.

Nei bambini, la determinazione dell'assetto lipidico non dovrebbe essere eseguita prima dei due anni di età per l'eccessiva variabilità intra-individuale e l'impossibilità ad eseguire alcun tipo di intervento.

La determinazione dei livelli dei lipidi plasmatici deve essere effettuata dopo 12 ore di digiuno, in condizioni di benessere (alcune lipoproteine plasmatiche si comportano come indici di fase acuta) e possibilmente prima dello sviluppo puberale (gli ormoni sessuali modificano l'assetto lipidico). Le determinazioni di laboratorio devono comprendere la:

- Colesterolemia totale (CT)
- Colesterolemia HDL (HDL-C)
- Trigliceridemia (TG)
- Colesterolemia LDL calcolato mediante la formula: $C\text{-LDL} = CT - (HDL\text{-}C + Tg/5)$

N.B. Se il valore dei Tg >400 mg/dl, la formula non può essere utilizzata e bisognerà ricorrere a una misurazione diretta di LDL-C.

E' consigliabile ripetere la determinazione dei parametri lipidi una seconda volta per ottenere una conferma e una media dei due valori ottenuti prima di intraprendere qualunque tipo di intervento.

Negli adulti e i giovani-adulti si considerano valori elevati di colesterolemia quelli caratterizzati dai livelli di LDL-C >130 mg/dl. Nel caso di valori desiderabili (LDL <130 mg/dl) il controllo del profilo lipidico potrà essere ripetuto dopo 5 anni.

Nei bambini si considerano elevati livelli di LDL-C >95° percentile età e sesso-specifico.

Tabella 1

Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008

Categoria	Percentile	Colesterolo Totale mg/dL	Colesterolo LDL mg/dL
Accettabile	<75 °P	< 170	< 110
Borderline	75-95 °P	170-199	110-129
Elevato	> 95 °P	>200	> 130

Tabella 2

Committee on Nutrition. *Lipid screening and cardiovascular health in childhood*. Pediatrics 2008

	Maschi			Femmine		
	5-9 anni	10-14 anni	15-19 anni	5-9 anni	10-14 anni	15-19 anni
Colesterolo Tot., mg/dL						
50° Percentile	153	161	152	164	159	157
75 ° Percentile	168	173	168	177	171	176
90 ° Percentile	183	191	183	189	191	198
95 ° Percentile	186	201	191	197	205	208
Trigliceridi, mg/dL						
50° Percentile	48	58	68	57	68	64
75 ° Percentile	58	74	88	74	85	85
90 ° Percentile	70	94	125	103	104	112
95 ° Percentile	85	111	143	120	120	126
LDL, mg/dL						
50° Percentile	90	94	93	98	94	93
75 ° Percentile	103	109	109	115	110	110
90 ° Percentile	117	123	123	125	126	129
95 ° Percentile	129	133	130	140	136	137
HDL, mg/dL						
5 ° Percentile	38	37	30	36	37	35
10° Percentile	43	40	34	38	40	38

I bambini a rischio che presentano valori accettabili del quadro lipidico devono essere rivalutati dopo 5 anni; in quelli con valori borderline o con valori intermedi la rivalutazione va fatta rispettivamente dopo 1 anno o dopo 6-12 mesi. Nel caso di valori elevati di LDL-C, sia nei bambini che negli adulti devono essere escluse forme secondarie di ipercolesterolemia.

2.2 Criteri diagnostici

La diagnosi di assoluta certezza di FH si ottiene attraverso la ricerca delle mutazioni del gene LDL-R o degli altri geni coinvolti (ApoB, PCSK9, ARH). Non trovare una mutazione non significa che l'individuo non sia affetto da FH, poiché le tecniche molecolari non sono sensibili al 100%. Conoscere la mutazione presente in famiglia può essere utile per utilizzare quello specifico test genetico nei parenti del paziente affetto.

In assenza del test genetico, la diagnosi di FH risulta pressoché "certa" quando siano presenti valori di CT o LDL-C superiori al 95° percentile per l'età, associati alla presenza di xantomi tendinei (per lo più al dorso delle mani o al tendine di Achille) nello stesso paziente o nei parenti di I o II grado. La diagnosi è invece "possibile" quando agli stessi valori di colesterolo si associ una anamnesi familiare di IMA in età < 50 anni oppure il reperto di ipercolesterolemia in parenti di I o di II grado.

Un algoritmo per la diagnosi clinica di FH nell'adulto è riportato di seguito (tabella 3)

Tabella 3. Algoritmo per la diagnosi clinica di FH nell'adulto (tratto da European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818)

	criterio	punteggio
storia familiare	parente di primo grado con coronaropatia (CAD - coronary artery disease) precoce* e/o parente di primo grado con LDL-C>95° centile	1
	parente di primo grado con xantomi tendinei e/o bambino (età <18 anni) con LDL-C>95° centile	2

storia clinica	paziente con coronaropatia precoce	2
	paziente con patologia vascolare cerebrale/periferica precoce	1
esame obiettivo	xantomi tendinei	6
	arco senile prima dell'età di 45 anni	4
LDL-C	>8,5 mmol/L (> 330 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (≈250-329 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (≈190-249 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (≈155-189 mg/dL)	1
FH definita		>8
FH probabile		tra 6 e 8
FH possibile		tra 3 e 5
no diagnosi		<3

Nei bambini il livello soglia di LDL-C al di sopra del quale si deve sospettare la FH è di 190 mg/dl. Tutti i bambini con FH certa o possibile devono essere indirizzati ad un centro di riferimento per il proseguimento dell'iter assistenziale.

Il proseguimento dei controlli e la pianificazione della strategia del follow-up va differenziata in base ai risultati del test di screening.

Nei bambini appartenenti a famiglie a rischio, ma con valori di LDL-C normali dopo due determinazioni effettuate a distanza di 3-6 mesi (rischio accettabile), si consiglia una rivalutazione clinica dopo 5 anni.

In caso di riscontro di valori borderline la rivalutazione del quadro lipidemico dovrà essere effettuata a distanza di 1 anno.

In soggetti appartenenti alla categoria di rischio elevato (LDL-C>130 mg/dl) sarà necessario effettuare ulteriori indagini volte a escludere una forma secondaria di dislipidemia, estendendo l'esame di screening anche ai familiari di primo grado.

2.3 Follow-up

Una volta eseguita la diagnosi di FH, il paziente adulto o giovane-adulto dovrà essere seguito con controlli regolari: ogni 4 mesi nel corso del primo anno e poi ogni sei mesi.

Il monitoraggio nell'adulto dovrà prevedere anche la esecuzione di test cardiologici e vascolari (ECG da sforzo ed ecoDoppler dei vasi epiaortici almeno una volta l'anno).

Per il bambino si dovrà provvedere ad un monitoraggio della crescita staturponderale, lo stato di salute generale, lo stato nutrizionale e l'aderenza alla dieta e, in caso di terapia farmacologica, deve essere tenuto sotto stretto controllo per i possibili effetti collaterali

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico:

- misurazione di CT, C-LDL, HDL-C e TG, transaminasi, CPK, esame urine e glicemia.
- ecodoppler vasi epiaortici, ECG a riposo e da sforzo (nei pazienti adulti, raccomandabile eseguire almeno una volta l'anno).

Specialisti da coinvolgere

Dietista, Endocrinologo, Cardiologo, Psicologo, Oculista, Angiologo/Radiologo (diagnostica vascolare non invasiva), Genetista (diagnosi molecolare).

Indicazioni: A seconda dell'attività di malattia e delle eventuali complicazioni

3. Terapia

Obiettivi della terapia

Nel paziente adulto o giovane-adulto affetto da FH, l'obiettivo terapeutico è rappresentato dal raggiungimento di livelli di LDL-C <100 mg/dl. Nei pazienti FH a rischio particolarmente elevato (ad esempio affetti da diabete mellito) può essere raccomandabile raggiungere livelli di LDL-C < 70 mg/dl. In ogni caso si ritiene opportuno cercare di ottenere una riduzione di almeno il 50% del LDL-C. Sebbene nei bambini con FH non siano stati fissati valori target da raggiungere con la terapia, si ritiene raccomandabile tentare di raggiungere valori di LDL-C < 130 mg/dl.

3.1 Terapia dietetica

Nel trattamento della FH nell'adulto può essere utile instaurare una terapia dietetica anche se essa raramente consente di raggiungere l'obiettivo terapeutico.

Nei bambini affetti da FH è invece molto importante instaurare abitudini alimentari corrette che abbiano le maggiori probabilità di mantenersi nel tempo, fino all'età adulta.

Le raccomandazioni formulate dalle maggiori società internazionali di nutrizionisti per il trattamento dell'ipercolesterolemia in bambini di età superiore ai due anni concordano nell'indicare una riduzione dell'introito di grassi nella dieta pari a circa il 28-30% delle calorie totali giornaliere, in particolare con un apporto di grassi saturi inferiore all'8-10% e di colesterolo inferiore a 75-100 mg/1000 calorie.

Dal punto di vista pratico queste indicazioni dietetiche comportano l'assunzione quotidiana di 4 pasti principali (colazione, pranzo, merenda e cena) più 1 spuntino; le calorie giornaliere vanno ripartite correttamente: 20% tra colazione e spuntino, 40% a pranzo, 10% a merenda e 30% a cena.

Nella preparazione dei cibi è importante consigliare di moderare il consumo di sale e di condimenti, preferendo l'olio extravergine di oliva e la cottura al vapore, al forno, in umido, con pentola antiaderente.

La tradizionale dieta mediterranea costituisce il modello ideale di dieta consigliabile, che negli ultimi anni viene proposta anche nei paesi con tradizioni alimentari differenti, come gli Stati Uniti.

3.2 Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico viene consigliato a tutti i soggetti adulti o giovani-adulti affetti da FH e nei bambini di età superiore agli 8-10 anni che, dopo 6-12 mesi di adeguato trattamento dietetico, presentino i seguenti valori:

- C-LDL > 160 mg/dl
- C-LDL > 130 mg/dl e familiarità positiva per CVD precoce o con presenza di due o più fattori di rischio aggiuntivi (diabete, ipertensione, fumo di sigaretta, obesità severa, bassi livelli di C- HDL, inattività fisica)

Il trattamento viene indicato nei bambini più piccoli (<6 anni) solo se si osserva un incremento drammatico dei livelli di colesterolo, come accade nelle FH in omozigosi.

Allo stato attuale per l'età adulta o giovane-adulta i farmaci di prima scelta sono le statine in monoterapia o eventualmente in associazione con l'ezetimibe. Anche nei bambini possono essere utilizzate le statine nei casi di insoddisfacente risposta alla terapia dietetica e/o in presenza di alto rischio familiare.

Inibitori della 3-idrossi-3 metil-glutaril-coenzima A reduttasi (statine)

La HMG-CoA reduttasi è l'enzima che catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, tappa precoce della biosintesi ex novo del colesterolo. Le statine agiscono attraverso l'inibizione competitiva di questo enzima. Il trattamento con statine, i cui effetti sul paziente adulto sono ben noti, è stato dimostrato essere efficace anche in età evolutiva determinando una riduzione dei valori di LDL-C fino anche al 30-50% senza apparenti eventi avversi su crescita e sviluppo. L'utilizzo di statine in età pediatrica è in aumento al punto che sono state inserite come farmaco di prima scelta nel trattamento delle ipercolesterolemie del bambino nelle più recenti linee guida internazionali. Possono provocare epatotossicità transitoria, per lo più all'inizio del trattamento, perciò è utile controllare la funzionalità epatica 6 settimane dopo l'inizio della terapia. La miopatia fino alla rhabdomiolisi descritta nell'adulto non è invece stata mai riportata negli studi condotti sui bambini.

In età pediatrica le statine non sono però prescrivibili nel nostro Paese se non all'interno di trials clinici, con stretto monitoraggio da parte del medico sperimentatore e con il consenso informato del paziente/genitori. L'unica possibile eccezione riguarda la pravastatina, prescrivibile in alcune formulazioni dopo gli 8 anni in bambini affetti da HeFH; la simvastatina e l'atorvastatina sono prescrivibili in alcune formulazioni dopo i 10 anni di età.

Ezetimibe

L'ezetimibe è il capostipite di una nuova classe di farmaci inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo esogeno e biliare a livello intestinale, ma non dell'assorbimento intestinale dei trigliceridi e delle vitamine liposolubili. La riduzione ottenibile dei valori di LDL-C è pari al 20% circa. Viene assorbito solo in minima parte, pertanto non ha effetti collaterali sistemici. L'ezetimibe in Italia è però autorizzato all'uso solo in pazienti >8 anni affetti da HoFH e, analogamente alle statine, andrebbe prescritto all'interno di trials clinici e con il consenso informato del paziente/genitori.

Per i bambini tra i 10 ed i 14 anni è auspicabile che il trattamento terapeutico determini una riduzione del 30% dell'LDL- colesterolo iniziale. Dopo i 14 anni, si considera soglia di efficacia il valore di LDL- colesterolo di 130 mg/dl. Dopo i 18 anni, la soglia di efficacia si abbassa a 100 mg/dl.

LDL-afèresi

Quando la terapia medica non raggiunge un controllo adeguato dei livelli plasmatici delle lipoproteine aterogene o in caso di intolleranza alla terapia farmacologica la LDL-afèresi è riconosciuta come il trattamento di scelta per ridurre l'elevato rischio cardiovascolare noto. Data la complessità ed i costi di utilizzo, la LDLa può essere effettuata esclusivamente in ambito ospedaliero, su indicazione di un centro specialistico, e i pazienti sono esentati dal pagamento del ticket.

La LDL afèresi è una tecnica che prevede la eliminazione selettiva delle LDL dal plasma del paziente sfruttando un legame immunologico tra gli anticorpi policlonali anti-ApoB100 e le LDL. Tale procedura consiste nel separare il plasma del paziente dai globuli rossi, nel caso specifico attraverso un filtro separatore; il plasma così separato viene adsorbito all'interno delle colonne dove sono contenute delle biglie di gel di sefarosio sulle quali sono adesi gli anticorpi policlonali sopra citati. Le colonne Immunoadsorbenti una volta saturate dalle LDL vengono rigenerate e possono essere utilizzate per un singolo paziente per 20 trattamenti. A seconda del volume del plasma trattato si ha un decremento proporzionale del valore delle LDL iniziali. La specificità di tale procedura consente di eliminare solo le LDL senza alterare l'equilibrio delle altre sostanze plasmatiche.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Modalità di accesso ai servizi

Per i **pazienti pediatrici**, gli appuntamenti per la prima valutazione (consulenza/seconda opinione /eventuale presa in carico) possono essere prenotati telefonicamente presso la Segreteria della Unità Operativa di Malattie Rare dell'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" (Sede Roma Gianicolo, piazza S. Onofrio, 4 - Padiglione Giovanni Paolo II 2° piano) al numero 06/68593642 (dal lunedì al venerdì dalle ore 9,00 alle ore 17,00); fax: +39.06.6859.2914.

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata la eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Medici referenti per le Ipercolesterolemie Familiari:

Dott. Andrea Bartuli (bartuli@opbg.net)

Dott.ssa Marina Macchiaiolo (marina.macchiaiolo@opbg.net)

Dott.ssa Paola Sabrina Buonuomo (psabrina.buonuomo@opbg.net)

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet dell'ospedale:

<http://www.ospedalebambinogesu.it>

Per i **pazienti adulti**, gli appuntamenti per la prima visita possono essere prenotati presso il Centro di Riferimento situato presso la UOS Centro Aterosclerosi dell'Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I telefonando al numero 0649974692 (nei giorni lun-ven dalle ore 10 alle ore 12.30). Durante la telefonata un'infermiera addetta fornirà tutte le informazioni necessarie (indicazioni su come raggiungere gli ambulatori, su come formulare la richiesta di visita, esami precedenti a portare in visione, inclusi quelli dei familiari etc.).

4.2 Percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale

Durante la prima visita sarà eseguita una valutazione clinica che prevederà, se possibile, la costruzione dell'albero familiare del paziente, e la ricerca dei segni fisici della malattia. Nel caso in cui la diagnosi di ipercolesterolemia familiare fosse certa, si provvederà inoltre alla esecuzione di alcuni test vascolari quali ECG a riposo, valutazione ecografica delle carotidi e misura dell'indice caviglia-braccio (ABI). Nel caso in cui invece la diagnosi fosse non definita, si rinvierà il paziente a un successivo appuntamento che sarà fissato direttamente presso il centro non oltre venti giorni dalla prima visita. A questo secondo appuntamento saranno invitati a partecipare anche i familiari di primo grado i quali saranno sottoposti, insieme al paziente, a un prelievo per la caratterizzazione del profilo lipidico e per la raccolta del DNA da utilizzare per la diagnosi molecolare. Il prelievo sarà inviato presso il laboratorio centrale dell'Ospedale per le determinazioni convenzionali, mentre il campione per l'analisi genetica sarà inviato presso il laboratorio specializzato situato presso il Centro di Riferimento. I risultati degli esami di laboratorio di routine sono disponibili entro due giorni. La diagnosi molecolare sarà basata sul sequenziamento diretto dei tre geni candidati responsabili nel 90% dei casi di ipercolesterolemia familiare: il gene del LDLR, l'esone 7 del gene PCSK9 e l'esone 26 del gene APOB. I risultati della diagnosi molecolare saranno disponibili in un tempo variabile (2 settimane- 4 mesi). Una volta definita la diagnosi (al termine della prima visita o dopo gli approfondimenti diagnostici) sarà formulata una diagnosi scritta che sarà inviata al MMG. In ogni caso al termine della prima visita al paziente saranno fornite in prima istanza delle raccomandazioni di tipo nutrizionale da parte dello staff del centro. Nel caso di diagnosi certa si provvederà anche all'inizio dell'opportuna terapia farmacologica. Questo approccio iniziale sarà in ogni caso completato entro sei mesi dalla prima visita.

I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare saranno sottoposti a controlli di follow-up che avranno cadenza quadrimestrale nel primo anno e bi-annuale, negli anni successivi. Al primo controllo successivo alla diagnosi sarà richiesto al paziente di eseguire un ECG da sforzo. Durante il follow-up le valutazioni vascolari (esame cardiologico, esame ecografico delle carotidi e ABI) saranno eseguite almeno una volta l'anno.

Tale percorso diagnostico- terapeutico, vede la partecipazione di un internista, e di un internista esperto in valutazioni vascolari che fanno parte dello staff del Centro di Riferimento, di un cardiologo esperto in test funzionali (Dott.ssa

Gabriella Cavina) sempre presente nel centro, un medico di laboratorio (dott. Fabrizio Ceci) e di un medico di laboratorio esperto in genetica medica (Prof. Marco Lucarelli).

4.3 Aspetti socio-assistenziali

Il centro fornisce la certificazione necessaria per la richiesta di esenzione sia in caso di diagnosi sospetta (codice R99) che in caso di diagnosi accertata (codice RCG070). All'accertamento della diagnosi si suggerisce la valutazione dei provvedimenti secondo la Legge 104/1992 (età pediatrica ed eventualmente età adulta a seconda dell'interessamento d'organo e della qualità della vita)

5. Le associazioni

Il Centro mantiene una stretta collaborazione con i centri per le dislipidemie che fanno riferimento alla Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi.

<http://www.anif.it/>

www.theFHfoundation.org

Bibliografia

1. 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). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818
2. Stephen R. Daniels, Frank R. Greer and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208
3. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Katoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners..+
4. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD 2007 Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 120:e189–e214
5. Decarlis S, Giovannini M. Proposta di linee guida per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. Società Italiana di Nutrizione Pediatrica. www.clinped.unimi.it/lineequi.it
6. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011 Oct;218(2):272-80. Epub 2011 Jun 17.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208
McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-67
8. NICE Clinical Guideline 71. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Disponibile al sito www.nice.org.uk/CG071