

Malattia cardiovascolare precoce: valutazione e gestione dei fattori di rischio

Caso clinico

Angelo Bosio¹, Flavio Cerrato¹, Claudio Pascale¹

Abstract

We describe the case of a 50 year-old man admitted to the hospital for a cardiovascular event. The patient had multiple cardiovascular risk factors that should be evaluated and treated before the acute event, sparing the need for a coronary artery bypass surgery and the hospitalisation. Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world, due to coronary heart disease and stroke.

This case report reminds us the importance of cardiovascular prevention, analysing the main risk scores and showing that the risk assessment of this patient could have lead to an earlier diagnosis of familial dyslipidemia, to an earlier therapy, and thus to a lowering in the risk of a cardiovascular event.

Keywords: premature cardiovascular disease, risk factors, genetic dyslipidaemia, atherosclerosis, risk assessment

Premature cardiovascular disease: evaluation and management of risk factors
CMI 2011; 5(Suppl 2): 7-14

¹ Struttura Complessa di Medicina Interna, Presidio Ospedale Cottolengo, Torino

INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare (CV) è la principale causa di morte nel mondo, responsabile attualmente di circa 16,7 milioni di morti all'anno, soprattutto per coronaropatia e stroke [1]. Al ritmo di incremento attuale, correlato all'aumento di prevalenza dei fattori di rischio CV, sono previste circa 25 milioni di morti nel 2020 [1,2].

La maggior parte degli eventi CV si verifica in soggetti con elevazione anche modesta ma di multipli fattori di rischio [1]; tuttavia l'incremento importante di un singolo fattore di rischio può da solo produrre eventi già in età precoce. Lo screening dei fattori di rischio e la valutazione del rischio CV globale possono individuare i soggetti a rischio, con un marcato impatto sulla riduzione degli eventi [3] e conseguente riduzione dei costi diretti e indiretti a essi collegati.

Descriviamo un caso clinico di malattia CV precoce con l'intento di rimarcare, per l'appunto, come la valutazione dei fattori di rischio, se precoce e attenta, avrebbe potuto essere efficace in tal senso.

CASO CLINICO

Un maschio caucasico di 50 anni viene ricoverato per dolore toracico sinistro da sforzo non tipico (puntorio, accentuato dagli atti respiratori), dispnea per sforzi intensi e sudorazione algida con sensazione prelipotimica e occasionali episodi di cardiopalmo aritmico.

Il paziente riferisce familiarità per coronaropatia (madre di 76 anni, vivente, ipertesa, sottoposta a PTCA – angioplastica coronarica transluminale percutanea – all'età di 59 anni); padre deceduto a 70 anni per neo-

Corresponding author
Dott. Angelo Bosio
Struttura Complessa di Medicina Interna, Presidio Ospedale Cottolengo
Via Cottolengo 9
10152 Torino
Tel. +390115294437
Fax. +390115294311
abosio2002@yahoo.it

Valori misurati	Risultati ottenuti
Glicemia basale	110 mg/dl
oGTT con glicemia a 2 ore	151 mg/dl
HbA1c	5,9%
Creatinina	1,0 mg/dl
Clearance stimata [5]	86 ml/min
Colesterolo totale	300 mg/dl
HDL	41 mg/dl
Trigliceridi	202 mg/dl
Colesterolo non-HDL	259 mg/dl
LDL-equivalente	229 mg/dl
Apo B	167 mg/dl
Apo A1	125 mg/dl
Rapporto Apo B/Apo A1	0,74

Tabella I
Risultati dei test effettuati al paziente al momento del ricovero

oGTT = test da carico orale di glucosio

plasia, sorella di 48 anni e figlia di 26 anni in buona salute.

All'anamnesi fisiologica risultano: tabagismo (attuale 30 sigarette/dì, in passato di più); consumo etanolic (attuale circa 50 g di etanolo da vino, in passato almeno il doppio); dieta abbondante e ricca di lipidi; sedentarietà. Dall'anamnesi patologica emerge un'ipertensione arteriosa nota da 15 anni trattata con atenololo 50 mg bis in die.

L'obiettività all'ingresso è caratterizzata dalla presenza di sovrappeso secondo la classificazione OMS [4] (peso 86 kg, altezza 172 cm, BMI 29,1 kg/m², circonferenza vita 103 cm); PAOS (pressione arteriosa omerale sinistra) = 160/90 mmHg, PAOD (pressione arteriosa omerale destra) = 170/100 mmHg;

respiro lievemente aspro su tutto l'ambito; non reperti patologici.

In occasione degli accertamenti effettuati al momento del ricovero, sono stati ottenuti i risultati indicati in Tabella I. Inoltre non sono state rilevate alterazioni degli altri esami ematochimici; ECG con ritmo sinusale, ingrandimento atrio sinistro, atipie aspecifiche di ST-T; Rx torace con modesto incremento della trama polmonare.

In relazione alla storia clinica e ai sintomi si eseguono:

- ecocardiogramma transtoracico: atrio sinistro di dimensioni modicamente aumentate; cavità destre nella norma; ventricolo sinistro con dimensioni e funzione sistolica normale, ipertrofia concentrica delle pareti, massa aumentata, buona cinesegmentaria. Insufficienza mitralica (IM) di grado lieve (2+/4+);
- ecodoppler vasi epiaortici: ispessimenti intimali diffusi con placche fibrose e fibrocalcifiche alle carotidi interne, senza alterazioni di flusso;
- test ergometrico su treadmill (protocollo di Bruce): test positivo per ischemia (allo stop tratto ST-T sottoslivellato di 0,5-1 mm in V6 associato a dispnea ingravescente e dolore oppressivo sottoclaveare). Nel primo minuto di recupero comparsa di fibrillazione atriale (FA) ad alta penetranza (Figure 1 e 2). Rapido incremento cronotropo, regolare incremento pressorio. Immediata cardioversione farmacologica della FA con amiodarone ev.

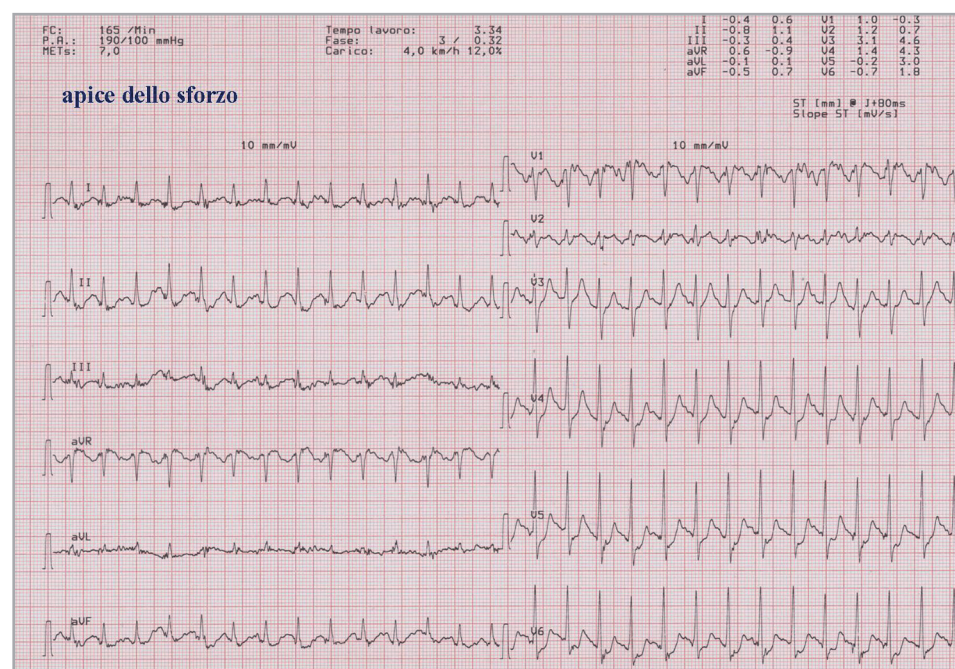


Figura 1
Test ergometrico: traccia ECG all'apice dello sforzo

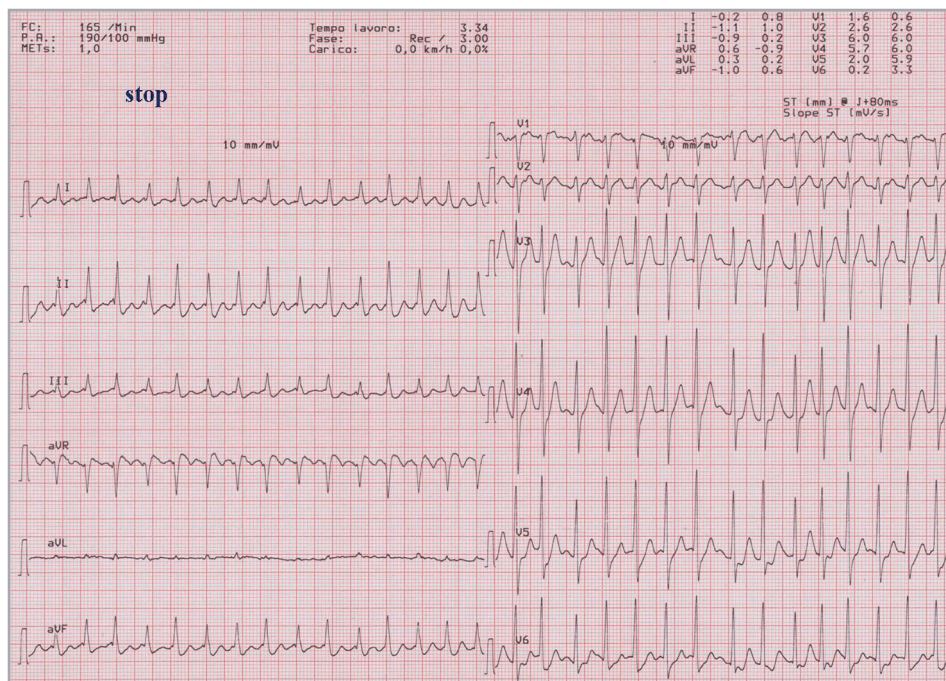


Figura 2
Test ergometrico: traccia ECG allo stop

La successiva coronarografia evidenzia malattia trivasale con discendente anteriore (IVA) occlusa all'ostio e ben collateralizzata a valle per via eterocoronarica, circonflessa con stenosi critica dopo l'emergenza del primo ramo del margine ottuso (vaso esile e di scarsa distribuzione) e coronaria destra dominante con stenosi subcritica nel tratto prossimale.

Il paziente viene sottoposto a intervento di rivascularizzazione con by-pass coronarico arterioso con mammaria su IVA e dimesso con adeguamento terapeutico (modifica stile di vita, β -bloccante, ACE inibitore, aspirina, statina).

DISCUSSIONE

Il verificarsi di un evento cardiovascolare precoce (in età < 55 anni nel maschio [6,7] e < 60 [6] o 65 anni [7] nella femmina) impone la necessità di valutare le cause che lo hanno determinato e che ne hanno fatto mancare la previsione e la prevenzione.

Nella prevenzione cardiovascolare, lo studio di Framingham e i lavori prodotti sono sicuramente una pietra miliare: hanno infatti consentito di valutare i fattori di rischio che sottendono la patologia vascolare e di pesarne l'importanza deterministica [8,9], producendo il *Framingham Risk Score* [10],

NCEP-ATP III modificato	OMS	IDF
<p>Almeno tre dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glicemia plasmatica a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l o 100 mg/dl o terapia • trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l o 150 mg/dl o terapia • HDL-c < 1,04 mmol/l o 40 mg/dl (♂), < 1,29 mmol/l o 50 mg/dl (♀) o terapia • PAO $\geq 130/85$ mmHg o terapia • circonferenza vita ≥ 102 cm (♂), ≥ 88 cm (♀) 	<p>Insulino-resistenza oppure presenza di alterata glicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o diabete di tipo 2</p> <p>più almeno due dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rapporto vita/fianchi > 0,9 (♂), > 0,85 (♀) e/o BMI > 30 kg/m² • trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l o 150 mg/dl • HDL-c < 0,9 mmol/l o 35 mg/dl (♂), < 1,0 mmol/l o 39 mg/dl (♀) • PAO $\geq 140/90$ mmHg; • escrezione urinaria di albumina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ o ACR ≥ 20 mg/g. 	<p>Circonferenza vita (europidi) ≥ 94 cm (♂), ≥ 80 cm (♀)</p> <p>più almeno due dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l o 150 mg/dl o terapia • HDL-c < 1,04 mmol/l o 40 mg/dl (♂), < 1,29 mmol/l o 50 mg/dl (♀) o terapia • PAO ≥ 130 mmHg sistolica e/o ≥ 85 mmHg diastolica o terapia • glicemia plasmatica a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l o 100 mg/dl (compreso anche il diabete)

Tabella II
Criteri diagnostici per sindrome metabolica [13-15]

PAO = Pressione Arteriosa Omerale

Valutazione del rischio	Raccomandazioni
<p>Screening dei fattori di rischio Obiettivo: gli adulti dovrebbero conoscere i livelli e il significato dei fattori di rischio, controllati periodicamente dal medico di medicina generale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La valutazione dei fattori di rischio negli adulti dovrebbe iniziare all'età di 20 anni • La storia familiare per coronaropatia dovrebbe essere aggiornata regolarmente • A ogni visita di controllo dovrebbero essere valutati l'abitudine al fumo, la dieta, il consumo di alcol, l'attività fisica • A ogni visita (almeno ogni 2 anni) dovrebbero essere registrati i valori pressori, il BMI, la circonferenza vita, il polso (per evidenziare fibrillazione atriale) • Dovrebbero essere analizzati il profilo lipidico a digiuno (o colesterolo totale + HDL se non è possibile il digiuno) e la glicemia a digiuno in rapporto al rischio del paziente per iperlipemia e diabete (almeno ogni 5 anni, ma, se sono presenti fattori di rischio, ogni 2 anni)
<p>Stima del rischio globale Tutti gli adulti di età ≥ 40 anni dovrebbero conoscere il proprio rischio assoluto di sviluppare coronaropatia. Obiettivo: il rischio più basso possibile</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ogni 5 anni (o più frequentemente se i fattori di rischio si modificano), gli adulti con età ≥ 40 anni o con ≥ 2 fattori di rischio dovrebbero essere sottoposti a valutazione del rischio a 10 anni di coronaropatia con carte del rischio • I fattori di rischio utilizzati nella valutazione del rischio globale includono età, sesso, abitudine al fumo, pressione sistolica (e talvolta diastolica), colesterolo totale (e talvolta LDL), HDL e, in alcuni algoritmi, diabete. Le persone con diabete o rischio a 10 anni ≥ 20% possono essere considerate a un livello di rischio simile a quello di un paziente con coronaropatia nota (equivalente di coronaropatia) • Sono disponibili anche equazioni per il calcolo di rischio di stroke a 10 anni

Tabella III

Guida alla prevenzione primaria della malattia cardiovascolare e dello stroke: valutazione del rischio secondo le linee guida dell'American Heart Association [19]

l'algoritmo di stima del rischio cardiovascolare più noto e diffuso. Pur nella continua ricerca di nuovi fattori di rischio in grado di affinare le capacità di previsione, quelli "classici" (fumo, dislipidemia, diabete, obesità addominale, ipertensione arteriosa, stile di vita con dieta scorretta e bassi livelli di attività fisica, fattori psicosociali) possono essere considerati responsabili di più del 90% degli infarti miocardici acuti [11].

All'atto del ricovero il nostro soggetto presentava un rischio CV ovviamente elevato, essendo evidenziabili:

- copresenza di quasi tutti i fattori di rischio valutati dall'*Interheart Study* (7 su 9) e in particolare il fumo di sigaretta e lo sfavorevole rapporto ApoB/ApoA1, da soli responsabili dei 2/3 del rischio attribuibile alla popolazione (PAR) [11];
- rischio a dieci anni 23% (equivalente ischemico) secondo l'algoritmo del progetto Cuore in prevenzione primaria [12];
- presenza con tutti gli algoritmi diagnostici (Tabella II) di sindrome metabolica (SM): ciò comporta un aumento di rischio di circa 2 volte per mortalità CV, di circa 1,5 volte per mortalità per tutte le cause [16,17], tra 2,9 e 4,2 volte per mortalità da coronaropatia [16]. Tali dati sono sostanzialmente confermati da una recente vasta metanalisi, che ha mostrato un incremento di 1,5 volte della mortalità per tutte le cause e di circa 2 volte della probabilità di presentare eventi CV (malat-

tia CV, mortalità CV, infarto miocardico acuto, stroke) [18].

In questa situazione l'atteggiamento nei confronti del soggetto è ben chiaro (trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio), ma resta da capire se sarebbe stato in qualche modo possibile un intervento realmente efficace di prevenzione primaria. L'approccio corretto alla prevenzione primaria prevede la ricerca e il controllo dei vari fattori di rischio a partire da età ben più precoci di quella del soggetto del caso clinico. Le linee guida dell'*American Heart Association* [19] consigliano lo screening dei fattori di rischio a partire dall'età di 20 anni e la valutazione del rischio CV globale a partire dall'età di 40 anni (Tabella III). Un recente documento delle società cardiologiche americane ribadisce l'opportunità di determinare il rischio CV dall'età di 20 anni nei soggetti asintomatici, sottolineando l'importanza del calcolo del rischio globale e della valutazione della storia familiare di malattia CV aterosclerotica (raccomandazione classe I, livello di evidenza B) [20].

Nei maschi a partire dalla mezza età l'utilizzo degli algoritmi di calcolo del rischio (pur con i limiti presentati da tali metodiche [1]) ne consente la quantificazione oggettiva, cosa altrimenti non agevole dal momento che circa il 70% dei soggetti a rischio elevato presenta multipli fattori di rischio [21,22] che interagiscono sinergicamente fra loro in modo moltiplicativo [11,21,22] e che la maggior parte degli eventi si verifica in sog-

getti con incrementi anche solo modesti ma riguardanti più fattori di rischio contemporaneamente [1].

La valutazione della storia familiare e lo screening dei fattori di rischio nei soggetti giovani consente, invece, di evidenziare patologie, in genere a trasmissione genetica, capaci di aumentare in modo rilevante un singolo fattore di rischio. Anche se l'incremento isolato di un singolo fattore di rischio è un'eventualità relativamente rara [23,24], quando si verifica può essere associata a un importante incremento del rischio CV tale da produrre eventi vascolari precoci: ciò avviene nelle alterazioni genetiche del metabolismo lipidico. Tra queste, alcune – quelle che producono incremento di frazioni lipidiche aterogene o riduzione di HDL – sono solo relativamente rare (prevalenza nella popolazione adulta di origine europea: ipercolesterolemia poligenica 20-80%, iperlipemia familiare combinata 1,0%, ipercolesterolemia familiare eterozigote 0,2% [25]) e vanno considerate e cercate in caso di eventi precoci. In particolare, valutando l'assetto lipidico del soggetto in esame, se l'ipertrigliceridemia con HDL ai limiti inferiori della norma può far parte del fenotipo lipidico della sindrome metabolica, i livelli di colesterolo totale misurati e di LDL calcolati andrebbero spiegati diversamente.

La valutazione corretta di un'alterazione dell'assetto lipidico necessita di [26]:

Valori misurati	Risultati di 2 anni prima (mg/dl)	Risultati di 5 anni prima (mg/dl)
Colesterolo totale	237	265
Trigliceridi	302	299
HDL	39	42
Colesterolo non-HDL	198	223
LDL-equivalente	168	193

- attenta anamnesi familiare, per evidenziare la presenza nei parenti stretti di alterazioni lipidiche e di eventi vascolari avvenuti precocemente;
- anamnesi personale, per evidenziare stili di vita scorretti, patologie, terapie in atto che possano essere responsabili di alterazioni secondarie del profilo lipidico e per valutare esami precedenti e attuali che possano indirizzare verso forme primitive o secondarie;
- esame fisico completo, volto a cercare segni di aterosclerosi, possibili cause di iperlipemie secondarie (obesità addominale, ecc.) o segni fisici compatibili con iperlipemie genetiche (xantomi piani e tendinei, xantomi tuberolo-eruttivi, strie palmari, arco corneale, ecc.);
- dosaggi a digiuno, anche ripetuti, dei lipidi (colesterolo totale, HDL, trigliceridi) e delle lipoproteine plasmatiche.

Nel nostro soggetto è stata ricostruita la storia familiare (Figura 3) con riscontro di

Tabella IV
Risultati dei test effettuati al paziente 2 e 5 anni prima del ricovero

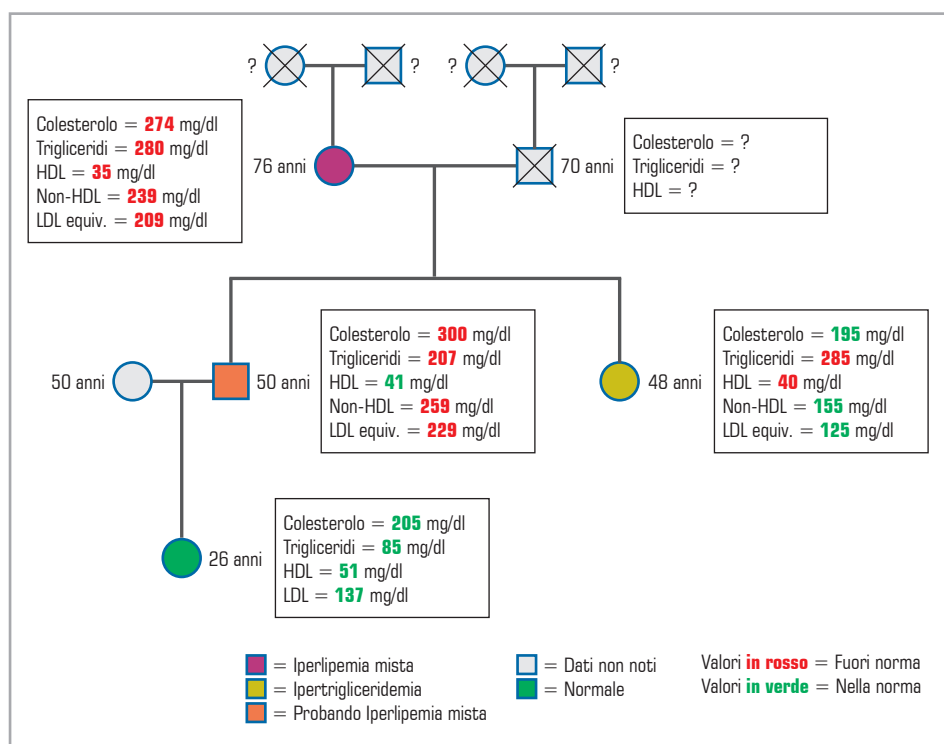


Figura 3
Albero genealogico della famiglia del probando

Diagnosi di primo livello	Diagnosi di secondo livello (solo in laboratori specializzati)	Casi specifici
<p>Nel probando</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenza di iperlipoproteinemia primitiva (LDL > 160 mg/dl e/o trigliceridi > 200 mg/dl) <p>più</p> <p>Nel probando e in almeno uno dei membri della famiglia</p> <ul style="list-style-type: none"> • variabilità primitiva del fenotipo lipidico (aumento di colesterolo, di trigliceridi, di entrambi, o persino un fenotipo "normale") valutata sulla base di almeno tre controlli consecutivi (cadenza bimestrale). La ripetizione del dosaggio dei lipidi prima di porre diagnosi di dislipidemia è in accordo con le linee guida internazionali (ATP III [7]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dei livelli plasmatici di Apo B100 (preferibilmente con metodo immunoturbidimetrico) • Riscontro di particelle LDL piccole e dense (sd-LDL o LDL pattern B) (non vi è ancora un metodo standardizzato) • Test genetici per escludere forme simili più rare di dislipidemia familiare, quando indicato (situazioni non chiare, quadri clinici e laboratoristici suggestivi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Se non sono disponibili dati sulla famiglia, la presenza di un fenotipo tipo IIb non spiegato ("primitivo") (cioè non correlabile, per esempio, a importanti cambi nelle abitudini alimentari o incremento ponderale, o all'evidente presenza di una doppia eterozigosi per ipercolesterolemia familiare e per ipertrigliceridemia familiare) è suggestiva per la diagnosi • La presenza di aterosclerosi a inizio precoce (compreso aumento dell'<i>Intima-Media Thickness</i>) e/o di complicanze cliniche (cerebrovasculopatia, coronaropatia, arteriopatia periferica) nel probando e/o nei familiari non è strettamente diagnostica di FCH, ma potrebbe suggerire la presenza di una dislipidemia aggressiva • Anormalità lipidiche (inclusa l'evidenza di sd-LDL) in presenza di diabete non controllato vanno giudicate con cautela e devono essere rivalutate dopo adeguato controllo del diabete

Tabella V
Criteria diagnostici per iperlipemia familiare combinata. Modificato da [28]

assetto lipidico (iperlipemia mista) simile a quello del probando nella madre (pure colpita da evento vascolare precoce) e di ipertrigliceridemia con basso HDL nella sorella riferita sana. I pochi esami precedenti del probando disponibili, di 2 e 5 anni antecedenti al ricovero, evidenziano i valori riportati in Tabella IV.

Il soggetto presentava possibili cause di iperlipemia secondaria (obesità, sindrome metabolica, elevato consumo di alcol, carboidrati semplici e lipidi animali, insufficienza renale cronica stadio 2, terapia con β-bloccanti) ma in grado di produrre solo ipertrigliceridemia. Le valutazioni della storia familiare, dell'andamento nel tempo dell'assetto lipidico nel probando, dei valori di Apo B elevati, del verificarsi di evento vascolare precoce (50 anni) hanno fatto porre diagnosi di iperlipemia familiare combinata (FCH, o dislipidemia tipo IIb di Fredrickson [27]).

L'iperlipemia familiare combinata è uno dei più diffusi disordini lipidici genetici, con una prevalenza di 0,5-2% nella popolazione generale [25,28], ed è associata a un importante incremento del rischio CV essendo riscontrabile in circa il 10% dei soggetti affetti da coronaropatia, nel 30% dei sopravvissuti a infarto miocardico acuto (IMA) [29], ma nel 38% se consideriamo quelli di età inferiore a 40 anni [30]. La modalità di trasmissione genetica, ritenuta di tipo monogenico autosomico co-dominante, non è in realtà ben chiara essendo stata ipotizzata un'ereditarietà più complessa per spiegare la variabilità del fenotipo lipidico [28]; è da

rimarcare che l'interazione geni/ambiente può influenzare in maniera significativa i rilievi laboratoristici e clinici. I parametri biochimici sono caratterizzati dall'incremento di trigliceridi e/o colesterolo, con un'alta prevalenza di particelle VLDL e/o LDL di piccole dimensioni dovuta principalmente agli aumentati livelli plasmatici di Apo B100; alcuni soggetti possono presentare bassi livelli di HDL, inversamente correlati ai valori di trigliceridi [28]. I criteri di diagnosi, utilizzati in parte anche nella nota 13 AIFA [6], sono riassunti nella Tabella V. Altri Autori, che considerano il fenotipo di questa dislipidemia come una iperapoB ipertrigliceridemia [30], propongono la diagnosi con trigliceridi > 1,5 mmol/l o 132 mg/dl + Apo B > 120 mg/dl [31,32]. Non sempre agevole risulta distinguere tra FCH e sindrome metabolica, perché il quadro clinico può essere spesso sovrapponibile: in particolare hanno in comune ipertrigliceridemia e/o basso HDL, frequente associazione con fattori di rischio non-lipidici (ipertensione, obesità addominale, disglicemia), forte incremento del rischio CV. Non a caso la SM è presente nel 65% dei soggetti con FCH [28].

Tipici della FCH sono i livelli elevati di Apo B e spesso di LDL, l'evidenza di ereditarietà, la precocità di insorgenza del danno vascolare; tipici della SM i valori di LDL sostanzialmente normali, la maggior importanza dello stile di vita sulle manifestazioni cliniche e sulla prognosi, la presenza di infiammazione di basso grado e di stato procoagulativo. Il criterio migliore

per distinguere le due sindromi sembrerebbe, però, la marcata variabilità del fenotipo non giustificata da modificazioni di dieta o di peso corporeo [28]. Poiché la FCH causa aterosclerosi precoce, la diagnosi corretta è importante perché impone trattamento adeguato (pur senza dati solidi, statine *in primis*, fibrati, omega-3, acido nicotinico da valutare in base ai trigliceridi [28,30]), ma anche l'obbligo di screening nei familiari (nel caso clinico: la sorella ha "solo" ipertrigliceridemia? La figlia ha davvero assetto lipidico "normale"?).

generale (coadiuvato da specialisti del settore) non solo nella diagnosi, ma anche nel motivare i pazienti ad assumere farmaci *quoad vitam* "senza avere una malattia". La terapia di un soggetto ad alto rischio può essere onerosa economicamente per il SSN, e spesso non differisce da quella assunta dai soggetti dopo l'evento vascolare. La differenza fondamentale tra le due situazioni è proprio "l'evento", che pesa alla società come costi di ricovero e procedure diagnostico/terapeutiche, ma pesa soprattutto al soggetto e ai familiari che lo vivono nell'acuto e spesso ne pagano a lungo il peso psicologico.

CONCLUSIONI

L'incremento di prevalenza dei fattori di rischio [1,2] impone la necessità di screening attento e precoce. In tale ottica riveste un ruolo fondamentale il medico di medicina

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol* 2010; 105 [suppl]: 3A-9A
2. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic disease: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004; 291: 2616-20
3. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 68-78
4. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation on obesity. Geneva: WHO Technical Report Series 894. WHO, 2000
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
6. AIFA. Le note AIFA 2007 per l'uso appropriato dei farmaci. Nota 13. *BIF* 2006; 6: 254-8
7. 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. *Circulation* 2002; 106: 3143-421
8. Greenberg H. The global impact of the Framingham Heart Study: editor's introduction. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 1-2
9. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 10-4
10. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47
11. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al; on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52
12. Istituto Superiore di Sanità. Progetto Cuore. Calcolo punteggio individuale. Disponibile su: <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp> (ultimo accesso gennaio 2011)
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53

14. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62
16. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16
17. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7
18. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32
19. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91
20. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2182-99
21. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269-82
22. Wilson PM, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9
23. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insuline resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-600
24. Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10: 223S-229S
25. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717-31
26. Gotto AM Jr, Pownall HJ. Considerations in the clinical evaluation of dyslipidemia. In *Manual of lipid disorders. Reducing the risk for coronary heart disease. Third edition.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 221-2
27. Fredrickson DS, Lees RS. Editorial: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31: 321-7
28. Gaddi A, Cicero AFG, Odofo FO, Poli AA, Paoletti R. On behalf of the Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 877-86
29. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68
30. Wiesbauer F, Blesberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (≤ 40 years of age). *Eur Heart J* 2009; 30: 1073-9
31. Sniderman AD, Cabezas MC, Ribalta J, Carmena R, de Bruin TWA, de Graaf J et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia – Third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the Scientific Sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 71-3
32. 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