

Un caso di ipercolesterolemia familiare

Augusto Zaninelli¹

Abstract

We report a case of a 50-year-old woman with familial hypercholesterolemia (FH). Patients with FH have an increased incidence of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). Lifestyle measures, including fat-modified diets, and pharmacotherapy, particularly with statins, can substantially decrease the risk of CVD. FH fulfils all the WHO criteria for disease screening: to avoid cardiovascular events, screening is one of the most important features, but regrettably this is not practiced regularly at present. Healthcare systems must implement well-organized screening strategies, supported by an efficient disease management program. These initiatives will require optimization of primary care, because general practitioners are in first line in the overall prevention of CVD.

Keywords: familial hypercholesterolemia, screening, anticipatory care
A case of familial hypercholesterolemia. CMI 2008; 2(2): 55-62

¹ Medicina Generale, Università degli Studi di Firenze

CASO CLINICO

La signora Elena, di 50 anni, si presenta al medico di medicina generale lamentando una sintomatologia correlabile a una condizione depressiva insorta dopo la morte improvvisa del fratello più giovane (47 anni), sopravvenuta per un infarto miocardico acuto.

Erano 4 anni che la paziente, che oggi presenta anamnesi generale e cardiovascolare assolutamente negativa, non veniva in ambulatorio.

Dall'anamnesi risulta che Elena, professoressa di matematica, è piuttosto stressata per il lavoro. Dopo la morte improvvisa del fratello per infarto miocardico acuto, è caduta in una condizione depressiva caratterizzata da insonnia, affaticabilità e perdita di concentrazione. È ormai entrata in menopausa e la data delle ultime mestruazioni risale a due anni fa.

La paziente non ha mai fumato, è sempre stata normotesa, nega alterazioni della glicemia e ricorda solo livelli piuttosto alterati di colesterolo totale (non ricorda il valore preciso) a un esame eseguito alcuni anni prima.

Dal colloquio emerge inoltre che la madre della paziente è morta a 60 anni per scompenso cardiaco dopo essere stata colpita, un anno prima, da un esteso infarto della parete anteriore. Uno zio materno è deceduto per morte improvvisa a 55 anni.

Dall'esame obiettivo emerge quanto segue:

- cuore: azione cardiaca ritmica, toni validi, assenza di soffi;

Perché descriviamo questo caso?

Per stimolare la conoscenza delle dislipidemie familiari da parte del medico di medicina generale, consentendogli quindi di incrementare l'attività di prevenzione e di esercitare al meglio la gestione in ambito ambulatoriale

Corresponding author
Prof. Augusto Zaninelli
zaninelli@interac.it



Figura 1
Rx torace della paziente

- torace: murmure vescicolare normotrasmeso, assenza di stasi e bronco stenosi;
- pressione arteriosa = 120/70 mmHg;
- indice di massa corporea (BMI) nei limiti di norma, circonferenza addominale anch'essa nella norma;
- assenza di soffi vascolari.

Viene inoltre rilevato, a livello del tendine di Achille di destra, un rigonfiamento di consistenza dura di circa 1,5 cm di diametro.

Il medico approfitta del fatto che la signora si è recata presso il suo studio per sottoporla a ulteriori accertamenti in senso preventivo (secondo la cosiddetta "medicina d'opportunità").

Vengono quindi prescritti gli esami ematochimici di routine, T3, T4, TSH, una radiografia del torace e l'elettrocardiogramma (ECG).

La radiografia del torace risulta nella norma (Figura 1), così come l'ECG (Figura 2).

Agli esami ematochimici di routine si rilevano:

- glicemia = 90 mg/dl;
- trigliceridi = 105 mg/dl;
- colesterolo totale = 275 mg/dl;
- colesterolo-LDL = 230 mg/dl;
- colesterolo-HDL = 30 mg/dl;
- nella norma il dato di emocromo, elettroliti, funzionalità renale, tiroidea ed epatica.

Il medico decide inoltre di valutare il rischio cardiovascolare sulla base del calcolo del punteggio individuale della paziente (Tabella I): da tale calcolo emerge un rischio piuttosto basso, pari all'1,4%. Del resto, valutando l'entità del rischio dalle carte (Figura 3), emerge che la donna risulta in un'area "verde", ossia di rischio basso.

Domande da porsi

- Prescrivere un placebo (es. melatonina 3 mg la sera)?
- Posso approfittare del fatto che la signora è venuta in studio per sottoporla a ulteriori accertamenti in senso preventivo (medicina d'opportunità)?
- Prescrivere un SSRI (inibitore selettivo del re-uptake della serotonina)?
- Prescrivere una visita psichiatrica?

Che fare a questo punto?

- Prescrivere una dieta a basso contenuto di colesterolo e rivedere la paziente dopo un mese, per un nuovo controllo del profilo lipidico?
- Inviare la paziente allo specialista?
- Prescrivere una statina in forma non rimborsabile dal SSN?
- Prescrivere una statina in modo rimborsabile?

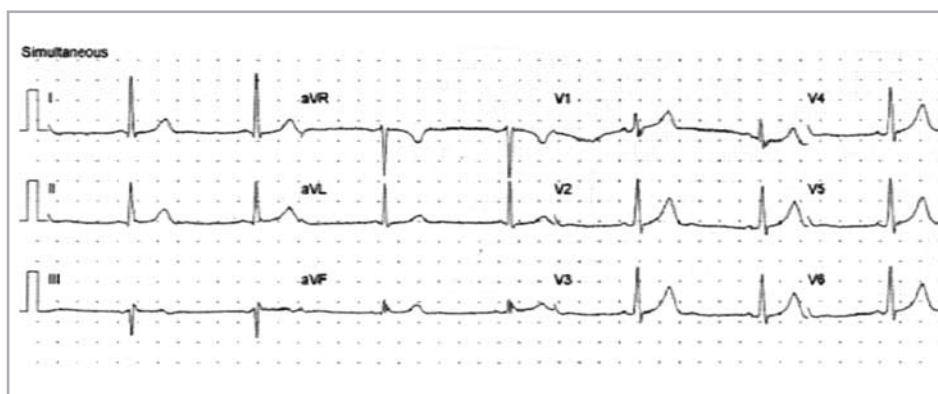
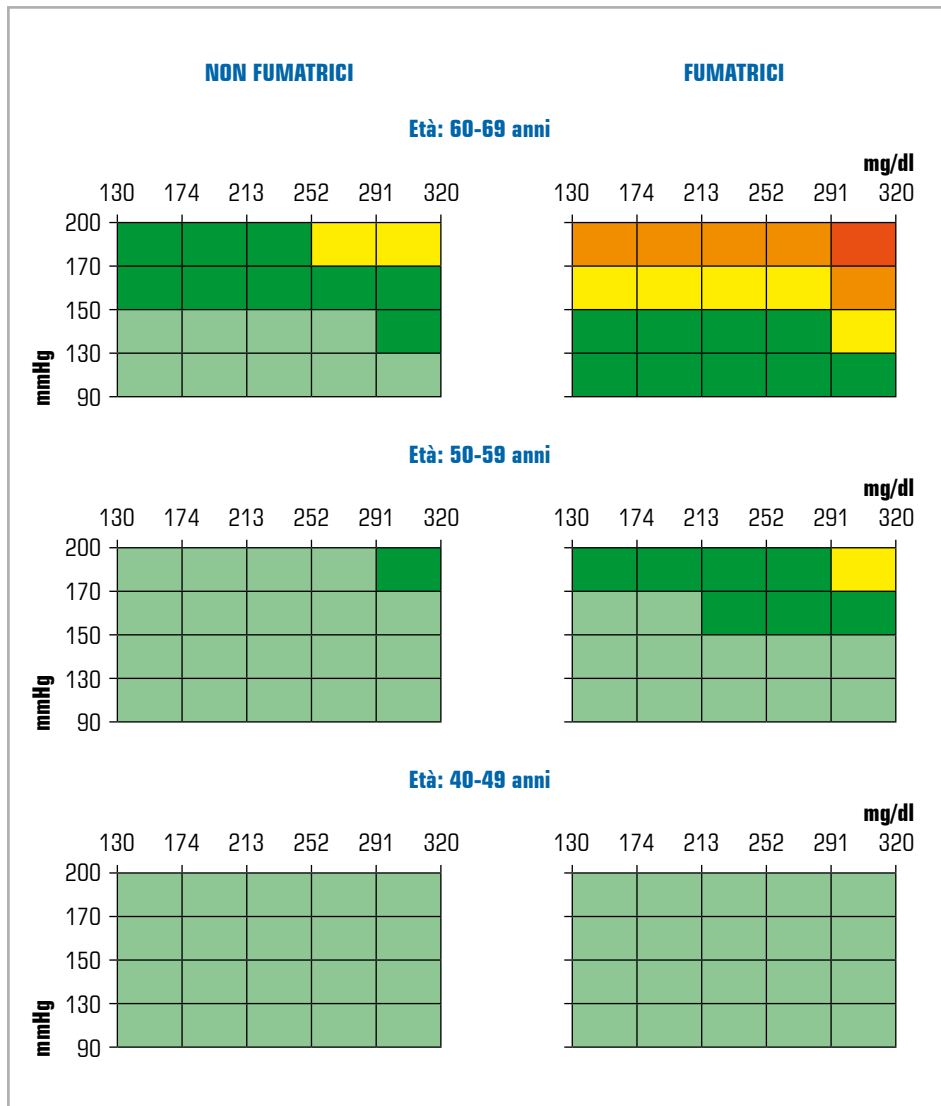


Figura 2
ECG della paziente

**Figura 3**

Stima del rischio cardiovascolare secondo la carta del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità. Donna diabetica. Disponibile su <http://www.cuore.iss.it/valutazione/donne-non.asp>

L'analisi dei dati anamnestici (eventi cardiovascolari gravi in parenti di primo grado) e l'esame obiettivo (la presenza di xantoma tendineo) orientano il medico curante a considerare la paziente affetta da una forma eterozigote di **ipercolesterolemia familiare**: di conseguenza si tratta di un soggetto ad alto rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari anche in età relativamente precoce. Si ritiene quindi necessario impostare una terapia aggressiva di riduzione dei livelli di colesterolo LDL con statine.

Il medico quindi decide di prescrivere una statina in modo rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale, indirizzando poi la paziente a uno specialista.

DISCUSSIONE

La paziente risulta affetta da una forma eterozigote di ipercolesterolemia familiare

Sesso	Donna
Età	50 anni
Fumatore	No
Pressione arteriosa sistolica	120 mmHg
Colesterolo totale	275 mg/dl
Colesterolo-HDL	30 mg/dl
Diabete	No
Uso farmaci anti-ipertensivi	No
Risultato	1,4% nei prossimi 10 anni Questo significa che, su 100 persone con queste caratteristiche, 1,4 saranno colpite da un evento cardiovascolare maggiore (es. infarto o ictus) nei 10 anni successivi

ed è, quindi, ad alto rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari anche in età relativamente precoce. La presenza di cardiopatia ischemica precoce tra i familiari di primo grado (si considera precoce un evento occorso prima dei 55 anni nei maschi e prima

Tabella 1

Stima del rischio cardiovascolare secondo il calcolo individuale del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità

dei 65 nelle femmine), associata a xantomatosi tendinea (responsabile della nodosità osservata al tendine di Achille) e a valori di LDL al di sopra del 90° percentile della distribuzione della popolazione (posto a 190 mg/dl), depongono per una diagnosi certa di ipercolesterolemia familiare (vedi *score* a pag. 61).

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche. Tali patologie sono fattori di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari (MCV). È quindi quanto mai necessaria un'identificazione precoce e in quest'ottica il medico di medicina generale è certamente in prima linea, sia nella diagnosi che nell'identificazione di trattamenti adeguati [1].

La diagnosi non è sempre semplice, ma sono segni indicativi la presenza di xantomi (sono accumuli cutanei di colesterolo di colore giallo-arancio che possono essere localizzati ai gomiti, alle ginocchia o negli spazi interdigitali), i valori di colesterolo totale e/o trigliceridi, uno o più familiari di I grado con lo stesso problema e/o con cardiopatie precoci.

Per valutare la probabilità di essere colpiti da un evento cardiovascolare maggiore, il Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità ha elaborato le carte del rischio cardiovascolare [2]. Si tratta di uno strumento che permette di calcolare, conoscendo il valore di sei fattori di rischio (sesso, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia) il rischio di insorgenza di evento cardiovascolare nei 10 anni successivi. Il rischio cardiovascolare è espresso in sei categorie di rischio MCV (da I a VI): la categoria di rischio MCV indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche potrebbero ammalarsi nei 10 anni successivi.

Nel caso della signora Elena, esaminando la carta del rischio relativa, ossia quella riferita a soggetto di sesso femminile, non diabetico, non fumatore, con valori di pressione sistolica pari a 120 mmHg, si nota che rientra in un valore di rischio piuttosto basso (Figura 3). Tale dato può essere confermato con maggior precisione mediante il calcolo del rischio individuale (Tabella I).

Tuttavia, benché estremamente utili in molti casi, nel caso di soggetto affetto da ipercolesterolemia familiare i valori di rischio forniti dalle carte non sono sempre da prendere alla lettera. L'ipercolesterolemia familiare, infatti, rappresenta un alto rischio in sé, indipendentemente da fattori di rischio

concomitanti, quali una pressione elevata o l'abitudine al fumo, che vengono invece considerati nel calcolo.

Gli aspetti normativi. La nota 13

La terapia delle ipercolesterolemie familiari è regolamentata dalla nota 13 dell'AIFA (Tabella II) [3]. Per quanto riguarda lo specifico ambito delle ipercolesterolemie familiari il testo della nota, dopo aver fornito una definizione della patologia, dice che «la rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare».

Il testo di questa nota è stato soggetto di numerose perplessità all'interno della comunità medica, principalmente a causa della non sempre chiara e univoca interpretazione del testo.

Innanzitutto il riferimento al tipo di dislipidemie familiari è piuttosto vago e sembra quindi che l'estensore della nota lasci ampia libertà per quanto riguarda la scelta della classificazione delle "dislipidemie familiari". Inoltre, il "fare ricorso ai centri specialistici" nel caso di ipotesti di dislipidemia familiare è fornito come "suggerimento": non è quindi chiaro se si tratti di un obbligo, per il medico di medicina generale, indirizzare il paziente a uno specialista o se sia solo una procedura consigliata. Infine si afferma che i farmaci citati sono in fascia A solo per i pazienti con diagnosi "accertata" di dislipidemia familiare, ma non è chiaro se come diagnosi accertata si possa intendere anche quella basata su criteri clinici (esame obiettivo, anamnesi) condotta dal MMG, o debba essere sostenuta da una visita in un centro specializzato e dalla successiva emissione di uno specifico certificato.

Se questo fosse l'atteggiamento prevalente ci si troverebbe di fronte a numerosi problemi:

- identificare centri qualificati con esperienza nella "classificazione e inquadramento genetico" delle forme familiari;
- avere un quadro di riferimento classificativo uniforme per tutte le strutture;
- gestire l'invio di migliaia di pazienti, visto che la prevalenza di forme familiari che comportano elevato rischio CV non è bassissima;
- evitare l'invio a "puro scopo cautelare" a semplice visita cardiologica, internistica,

<p>Ipolipemizzanti Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezafibrato • fenofibrato • gemfibrozil <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atorvastatina • fluvastatina • lovastatina • pravastatina • rosuvastatina • simvastatina • simvastatina + ezetimibe <p>Altri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omega 3 etilesteri 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dislipidemie familiari <i>bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe, omega 3 etilesteri;</i> • ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta: <ul style="list-style-type: none"> • o in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni \geq 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) (prevenzione primaria); • o in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria) <i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe;</i> • o in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria) <i>omega 3 etilesteri;</i> • iperlipidemie non corrette dalla sola dieta: <ul style="list-style-type: none"> • o indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi); • o in pazienti con insufficienza renale cronica <i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, omega 3 etilesteri</i>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ecc presso qualsiasi ospedale/servizio ambulatoriale, generalmente inutile per una diagnosi “di certezza” e foriero di induzione di spesa non necessariamente utile (esami, visite ripetute, ecc.).

La medicina anticipatoria

Qual è il ruolo del medico di medicina generale? Caratteristiche peculiari della medicina generale sono:

- è un'assistenza di “primo contatto” che funge da punto di ingresso dei pazienti nel sistema sanitario;
- ha carattere continuativo, poiché si occupa degli individui, malati o sani, per un lungo periodo di tempo;
- si fonda su un approccio globale e al tempo stesso altamente personalizzato, intrinseco alla relazione medico-paziente;
- svolge una funzione di coordinamento sanitario.

Al medico di famiglia, dunque, non spetta esclusivamente la cura di patologie già accertate, ma anche la prevenzione. Questo concetto è racchiuso nella definizione di “medicina anticipatoria”.

Si definisce **medicina anticipatoria** l'insieme della “medicina di iniziativa”, rivolta alle persone sane, che si realizza nell'ambito di programmi di *screening* di popolazione e si basa su manovre di prevenzione e diagnosi precoce, e della “medicina di opportunità”, in cui il medico intraprende azioni di prevenzione individuale o di educazione sanitaria nei riguardi di un paziente che si rivolge a lui per altri motivi.

Ma qual è la situazione italiana in merito alla conoscenza e all'applicazione della “medicina anticipatoria” da parte dei medici di medicina generale?

Alcuni dati a questo proposito ci vengono forniti dall'indagine *General Practitioners. Quality of Life (GPQoL)*, volta a sondare la

Tabella II
Nota 13 AIFA

Medicina di opportunità. Le ragioni del no

- *Mananza di tempo*
- *Difficoltà organizzative*
- *Aggiornamento scientifico e culturale*
- *Problemi economici*

Altre variabili

- *Problema nuovo ↔ problema vecchio*
- *Ambulatorio in città ↔ ambulatorio in campagna*
- *Medico donna ↔ medico uomo*
- *Minori contatti giornalieri ↔ maggiori contatti giornalieri*
- *Paziente donna ↔ paziente uomo*
- *Paziente anziano ↔ paziente giovane*

Paese	Durata in minuti	Deviazione standard
Germania [5]	7,6	4,3
Spagna [5]	7,8	4,0
Regno Unito [5]	9,4	4,7
Olanda [5]	10,2	4,9
Belgio [5]	15,0	7,2
Svizzera [5]	15,6	8,7
Stati Uniti [6]	16,3	9,7
Italia [7]	8,2	4,3

Tabella III

Durata media di una visita

percezione della qualità della vita del MMG e dei suoi familiari. In questa indagine era stato inviato un questionario a oltre 46.000 medici di medicina generale italiani, ricevendo 3.237 risposte valide (6,8%, ritenuto dagli esperti un buon successo). Dall'analisi dei risultati era emerso che la proporzione di medici italiani di medicina generale che usa la medicina di anticipazione è pari al 16%, mentre il 49% dei medici generali dichiara di non conoscerne il significato [4].

Questa mancata conoscenza può essere ricondotta a diversi fattori, tra cui il mancato insegnamento universitario (pur con qualche eccezione), il difficile momento professionale, la demotivazione, anche derivante dall'eccesso di burocrazia, il "servizio di polizia farmaceutica" e i carichi di lavoro routinari elevati. Del resto non è sempre detto che non conoscere questo termine equivalga a non applicarla, nella pratica.

Si può quindi dire che, in Italia, i medici di medicina generale lavorano in larga misura in termini di "medicina di attesa", cioè vengono chiamati a rispondere al bisogno espresso dal paziente svolgendo in tal modo un ruolo prevalentemente passivo, utile per numerosi altri aspetti della pratica clinica quotidiana, ma generalmente insufficiente all'azione preventiva, dal momento che la medicina di attesa risponde soltanto al bisogno percepito.

La medicina di iniziativa consiste nel richiamare i pazienti, che non si presentano normalmente in studio, secondo interventi o controlli programmati. Il problema potrebbe essere risolto chiarendo questo concetto nel "patto" iniziale, ossia nel momento in cui il paziente si reca per la prima volta dal proprio medico per presentarsi.

Un altro fattore critico della medicina di iniziativa è insito nell'obiettivo proprio della prevenzione: evitare l'instaurarsi di una malattia.

Il medico di medicina generale è la figura professionale più adatta per attuare una con-

creta prevenzione primaria. Tuttavia appare necessario migliorare la conoscenza, da parte di tutti i medici, di questi aspetti, miglioramento che deve prevedere anche un'inversione di tendenza nella distribuzione delle risorse economiche, che ancora oggi sono troppo sbilanciate sul versante ospedaliero, trascurando, di fatto, il ruolo e l'importanza del medico di famiglia nella prevenzione.

Il medico di medicina generale: agente di polizia farmaceutica?

Un anno dopo il caso descritto, il medico viene convocato da un funzionario dell'ASL a giustificare la spesa di statine indotta dalle prescrizioni alla signora Elena, in quanto da controlli incrociati effettuati, secondo il funzionario la paziente non aveva diritto al farmaco in regime di rimborsabilità.

Il medico era quindi stato accusato di essere responsabile di una prescrizione non corretta e gli si richiedeva di rimborsare l'ASL.

L'indagine che seguì confermò che il medico aveva prescritto la statina in modo appropriato e si concluse con le scuse del funzionario. Dal caso descritto emerge l'esigenza, da parte del medico, di preparare con cura e conservare tutta la documentazione atta a dimostrare che la sua è una prescrizione consapevole e appropriata: tutti gli elementi, che potranno essere usati sia per scopi clinici sia per altre eventuali necessità, vanno conservati in archivio, tramite la cartella clinica computerizzata.

CONCLUSIONI

L'ipercolesterolemia familiare è causata da un difetto ereditario nella sintesi o nella funzionalità dei recettori delle LDL che ne riduce il catabolismo con il conseguente aumento della concentrazione del colesterolo nel sangue. I pazienti con ipercolesterolemia familiare mostrano un rischio più elevato di andare incontro a patologie cardiovascolari: è di conseguenza essenziale non sottovalutare questa patologia e adottare una terapia che coniughi adeguate indicazioni dietetiche a una corretta terapia farmacologica a base di statine. Nonostante l'importanza della diagnosi precoce, questa patologia rimane tuttora spesso sotto diagnosticata: la sua diagnosi precoce rappresenta una delle principali sfide della medicina preventiva. L'ipercolesterolemia familiare, infatti, sod-

disfa pienamente tutti i criteri della *World Health Organization* [8] per la necessità di screening; a tale scopo un criterio utile è fornito dai *Dutch Lipid Clinic Network Criteria* (vedi l'algoritmo di seguito riportato) che si basano sul punteggio ottenuto dal livello di colesterolo-LDL e dall'anamnesi del paziente per ciò che concerne gli even-

ti cardiovascolari. La diagnosi precoce e la conseguente corretta gestione della patologia non può prescindere dal ruolo primario dei medici di medicina generale: una migliore organizzazione e interventi atti a evidenziare l'importanza della medicina preventiva sarebbero innegabilmente utili per ottimizzare la gestione.

ALGORITMO PER LA DIAGNOSI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE [9]

Punteggio											
Storia familiare											
Presenza prematura di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine)	1										
Presenza di livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile nella parentela di 1° grado di età adulta	2										
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 18 anni</td> <td>135 mg/dl</td> </tr> <tr> <td>18-40 anni</td> <td>176 mg/dl</td> </tr> <tr> <td>41-60 anni</td> <td>195 mg/dl</td> </tr> <tr> <td>> 60 anni</td> <td>202 mg/dl</td> </tr> </tbody> </table>		95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età		< 18 anni	135 mg/dl	18-40 anni	176 mg/dl	41-60 anni	195 mg/dl	> 60 anni	202 mg/dl
95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età											
< 18 anni	135 mg/dl										
18-40 anni	176 mg/dl										
41-60 anni	195 mg/dl										
> 60 anni	202 mg/dl										
Figli di età inferiore ai 18 anni con livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile	2										
Presenza di sintomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2										
Storia personale											
Presenza prematura di malattie coronariche (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine)	2										
Presenza prematura di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine)	2										
Esame fisico											
Xantoma tendineo	6										
Arco corneale prima dei 45 anni	2										
Esame DNA											
Riscontro di mutazioni nel gene del recettore per le LDL	8										
Carenza di recettori per le LDL	8										
Livelli di colesterolo											
Colesterolo-LDL > 350 mg/dl	8										
Colesterolo-LDL = 250-319 mg/dl	5										
Colesterolo-LDL = 193-249 mg/dl	3										
Colesterolo-LDL = 155-192 mg/dl	1										
Risultati											
Punteggio 3-5 → ipercolesterolemia familiare possibile											
Punteggio 6-8 → ipercolesterolemia familiare probabile											
Punteggio > 8 → ipercolesterolemia familiare certa											

BIBLIOGRAFIA

- Filippi A, Medea G. Dislipidemie familiari: come sospettarle e diagnosticarle. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2006; 5: 24-6. Disponibile su: http://www.simg.it/servizi/servizi_riviste2006/05_2006/5.pdf
- Progetto Cuore. Disponibile su: <http://www.cuore.iss.it>

3. Nota 13 AIFA. Gazzetta Ufficiale n. 71 del 26 marzo 2007. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.it>
4. Bignamini AA. Indagine GPQoL: General Practitioners. Quality of Life. XVIII Congresso Nazionale SIMG. Firenze, 29-30 novembre 2001
5. Deveugele M, Derese A, van den Brink-Muinen A, Bensing J, De Maeseneer J. Consultation length in general practice: cross sectional study in six European countries. *BMJ* 2002; 325: 472-8
6. Blumenthal D, Causino N, Chang YC, Culpepper L, Marder W, Saglam D, Stafford R, Starfield B. The duration of ambulatory visits to physicians. *J Fam Pract* 1999; 4: 264-271
7. AA. VV. Vademecum del Medico Generale. Milano: Hyppocrates Ed, 2002
8. World Health Organisation, Human Genetics Programme (1997) Familial Hypercholesterolemia (FH): report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1997
9. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999