

CLINICAL CASE

DISLIPIDEMIA IN GIOVANE ADULTO

Severe dyslipidemia in a Young man

ENNIO SCALDAFERRI

Centro di Medicina - Treviso;
già Responsabile U.O. Dip. Malattie del Metabolismo e Diabetologia ULSS 9 Treviso

SUMMARY

The approach to dyslipidemia is usually quite simple, but with some exceptions, as in this case: a young adult is found to be affected by a severe hypertriglyceridemia with low levels of HDL. He corrects properly his lifestyle and begins to fenofibrate. Subsequently the phenotype changes from a very high hypertriglyceridemia to a mixed dyslipidemia with low HDL; moreover his blood pressure and blood sugar values go back into the range of normality. His family history is positive for ischemic heart disease (one grandfather) and dyslipidemia, not for diabetes.

What type of dyslipidemia does affect this patient and what is the optimal treatment?

Keywords: *Hypertriglyceridemia, combined hyperlipidemia, metabolic syndrome, cardiovascular risk.*

Introduzione

“The Underused Miracle...” scriveva nel 1996 W. C. Roberts “... le statine stanno all’aterosclerosi come la penicillina alle infezioni...” (1): la loro indubbia grande efficacia terapeutica, comprovata negli anni, ha finito con il semplificarci molto l’approccio alle dislipidemie nella quotidiana pratica clinica, almeno nelle situazioni non specialistiche, spingendoci direttamente alla prescrizione della terapia - una volta esaudito il compito “calcolo del rischio” - ma talvolta dimentichi dell’opportunità di perfezionare la diagnosi di tipo di dislipidemia.

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Ennio Scaldaferrì
Centro di Medicina - Treviso; già Responsabile
U.O. Dip. Malattie del Metabolismo
e Diabetologia ULSS 9 Treviso
Via Domenico Loschi, 11 - 31100 Treviso
E-mail: ennio.scaldaferrì@diabetologando.it
www.diabetologando.it

Il caso clinico di seguito descritto può essere esemplificativo delle problematiche che invece stanno dietro un semplice dato di laboratorio.

Un uomo di 32 anni chiede una valutazione per ipertrigliceridemia. Apparentemente sano, non fuma, non alcool, dieta abbastanza equilibrata, molta attività fisica.

Non familiarità diretta (genitori, fratelli) per malattia cardiovascolare precoce; la pressione arteriosa è 150/90, l’indice di massa corporea è 26,6 (con masse muscolari ben rappresentate), la circonferenza addominale è di cm 94.

Dati di laboratorio (in mg/dl): glicemia 106, colesterolo totale 201, trigliceridi 204, HDL 36, LDL 124, colesterolo non-HDL 165, ma ha smesso terapia con fibrato da 4 giorni per ipertrigliceridemia molto alta riscontrata in precedenza; tiroide e profilo renale nella norma, ferritina elevata, profilo epatico alterato con ecografia che mostra steatosi epatica; indice HOMA 3,3.

Quale gestione possiamo pensare per questo caso? Quale percorso clinico va avviato?

Tabella I - Caratteristiche generali dei familiari.

Parentela	Fratello	Madre	Padre
Età, anni	29	58	60
BMI	23,5	27,7	23
Colesterolo totale	165	239	273
Trigliceridi	122	196	117
HDL-C	75	45	85
LDL-C	65	154	165
Glicemia	84	97	89
Uricemia	3,2	5,2	3,5
HbA1c %	5,4	5,7	5,4
Note	Sportivo, esami di routine e OGTT nella norma	non fuma, fa attività, esami di routine nella norma, pressione arteriosa 145/100, non farmaci	non fuma, fa attività, esami di routine e OGTT nella norma, pressione arteriosa 145/90, non farmaci

Valori in mg/dl se non diversamente indicato.

Anamnesi familiare

Nonno paterno, grande fumatore e dislipidemico, ebbe cardiopatia ischemica a 42 a.; entrambi i genitori hanno dislipidemia e ipertensione borderline, madre in sovrappeso; non diabete (*Tabella 1*).

Anamnesi fisiologica

Non fuma, non alcool, lavoro sedentario, attività sportiva intensa, anche competitiva, sin dall'adolescenza, ma interrotta a 30 anni per momentanea inabilità conseguente a trauma stradale; atti fisiologici nella norma, alimentazione varia, però eccessivamente concentrata a cena. Vita di relazione attiva.

È stato possibile ricostruire l'indice di massa corporea sin dall'infanzia: come si vede nella vignetta seguente vi è una tendenza al sovrappeso, manifestatosi nell'adolescenza e poi corretto, ma evidenziatosi ancora nell'età adulta, questa volta per la circostanza prima accennata (trauma).

Andamento ponderale dall'età di 10 anni.

Età 10 anni:	BMI tra 50° e 85° percentile, normopeso
Età 15 anni:	BMI tra 85° e 97° percentile, sovrappeso
Età 20 - 29 anni circa:	BMI da 23,4 a 24,9 con crescita di 4-5 kg
Età 29-30 anni, post-trauma	BMI 28,0 dopo interruzione sport e scarso controllo dietetico, crescita di 9-10 kg
Età 30-31 anni	BMI diminuisce lentamente a 26,6 per regolazione dietetica e blanda attività fisica
Età 32 anni	rientro graduale a BMI 24,8 per adeguamento stile di vita

Anamnesi patologica

Non malattie degne di note se si escludono fratture da trauma.

Non sono disponibili dati fino a che, a 29-30 anni, eseguì accertamenti nell'ambito di un programma di prevenzione sul lavoro. I dati, solo riferiti non visionabili,

indicavano alterazione del profilo epatico con ipertrigliceridemia molto elevata (1300 mg/dl). Va sottolineato che era in fase di marcato sovrappeso post traumatico senza attenzione dietetica.

Restrinse un po' l'introito alimentare e nel contempo riprese una blanda attività fisica; molto gradualmente il peso diminuì, comunque fissandosi in una situazione di sovrappeso.

Il controllo successivo, anche questo riferito, mostrò un forte calo dei trigliceridi (300 mg/dl circa, ignote le altre frazioni lipidiche), tal che il problema venne archiviato, senza terapia, se non le raccomandazioni di rito sullo stile di vita.

Dal maggio 2011 in poi gli esami sono disponibili (*Tabella 2* e seguenti). Nel 2011 il controllo di laboratorio mostra colesterolo aumentato e bassi valori di HDL con ipertrigliceridemia molto elevata (trigliceridi =1810 mg/dl); l'indice di massa

corporea è 27,8. Sollecitato ad una maggiore attenzione dietetica nei mesi successivi l'indice di massa corporea tende, piuttosto modestamente però, a diminuire. Alcuni mesi dopo, il 20 marzo 2012, il valore dei trigliceridi è 1510 mg di; l'indice di massa corporea è 27,6; inizia allora terapia con fenofibrato e al controllo successivo, aprile 2012, i trigliceridi sono 870 mg/dl e l'indice di massa corporea è 27,5: potremmo dire che tale risultato è da effetto farmacologico e da attenzione dietetica, modesta, ma con scarsa attività fisica, come riferisce il paziente stesso.

A partire da questo momento sia l'attività fisica che l'attenzione all'alimentazione vengono incrementate e mantenute, tal che pochi mesi dopo l'indice di massa corporea è nella norma (24,8). Il fenofibrato viene ancora assunto per essere sospeso giusto 4 giorni prima del successivo controllo eseguito a distanza di 2-3 settimane

Tabella 2 - Andamento dei parametri di laboratorio del paziente nel periodo fra 30 e 32 anni.

Data	15/5/2011	20/3/2012	23/4/2012	7/5/2012	3/6/2012	25/8/2012	15/1/2013
Trattamento	Stile di vita	Inizio fenofibrato	fenofibrato; incrementa stile di vita	STOP fenofibrato da 4 gg (*)	Solo stile di vita	Solo stile di vita	Solo stile di vita
BMI	27,8	27,6	27,5	26,59	25,8	24,9	24,8
Circonferenza addominale cm				94		90	88
Colesterolo totale	259	261	252	201	239	194	234
Trigliceridi	1810	1510	870	204	510	320	287
HDL-C	24	30	30	36	34	27	36
LDL-C				124		103	140
Non-HDL colesterolo	235	231	222	165	205	167	198
ApoA1					119	114	
ApoB					92	105	
Apo B/ApoA1					0,77	0,92	
Glicemia	97			106	85	87	
HbA1c %					5,6	5,4	
Uricemia	5,0				5,5		

Valori in mg/dl se non diversamente indicato; (*)= data della prima osservazione.

Tabella 3 - Altri parametri di laboratorio del paziente nel periodo fra 30 e 32 anni.

Data	15/5/2011	20/3/2012	23/4/2012	03/6/2012	25/8/2012
Trattamento	Stile di vita	Inizio fenofibrato	Fenofibrato: incrementa stile di vita	Solo stile di vita	Solo stile di vita
AST	24	35		24	17
ALT	54	69	65	51	26
gGT			77	46	25
PHA			70	61	55
CPK				128	93
Proteine totali	6,8				
Ferritina				470	
TSH				2,2	
AFP				3,5	
Creatinina	1,0				
Clearance creatinina	121,0				

Valori normali: AST e ALT <40 U/L; gGT <61 U/L; PHA <129 U/L; CPK 38-174 U/L; AFP <7 ng/mL; Ferritina 30-400 ng/mL; TSH 0,35-5,0 mIU/L; Clearance creatinina stadio 1 \geq 90 mL/min/1,73 mq.

dal precedente: esso mostra un fenotipo lipidico completamente cambiato: colesterolo totale 201, trigliceridi 204, HDL 36 (Tabella 2): va annotato che questi esami sono stati certamente eseguiti dopo digiuno di 10 ore ed una cena normale-blanda; l'indice di massa corporea è passato da 27,5 a 26,6 in meno di un mese, l'attività fisica è stata intensa: anche qui potremmo commentare il risultato dicendo che esso è da effetto farmacologico, il cui peso però non è misurabile, congiunto a uno stile di vita particolarmente adeguato.

Si presenta all'osservazione clinica il 7 maggio 2012 sia per un aspetto preventivo, essendo genericamente informato sui rischi del "colesterolo", sia per definire la situazione epatica e la terapia, verso la quale è prevenuto, non accusando alcun disturbo. Sta bene; esame obiettivo negativo, non arco corneale, tendine di Achille apparentemente normale, non manifestazioni cutanee, di cui peraltro non ha mai sofferto.

Una volta informato sulle caratteristiche della dislipidemia, vengono suggeriti accertamenti e proposta la raccolta di dati familiari, inoltre viene ridiscussa l'alimentazione (dieta di 1700-1800 calorie con 45% di carboidrati da rivalutare a seconda dell'andamento del peso) e programmata una specifica attività moderata-intensa da verificare con cardiofrequenzimetro; indi controllo ad 1 mese. Resta senza terapia farmacologica.

I controlli successivi sono riassunti in Tabelle 2, 3 e 4.

Il test da carico orale di glucosio e l'emoglobina glicata sono normali, le transaminasi rientrano gradualmente; le valutazioni cardiologiche sono negative, l'ecografia addominale descrive marcata steatosi epatica.

Il paziente sta bene, cala di peso, fa molta attività fisica. La pressione arteriosa è normalizzata, la circonferenza addominale è diminuita a 88 cm. Gli ultimi dati sono del 15 gennaio 2013 con un fenotipo

Tabella 4 - OGTT e altri dati di laboratorio e strumentali del paziente.

Emocromo	Sempre normale	
Elettroforesi	Sempre normale	
Screening per HBV e HBC	Negativo	
Esame urine	Esame sempre negativo con proteinuria assente	
	03/06/2012	
OGTT	0'	120'
Glicemia mg/dl	85	105
	07/05/2012	
Insulinemia (microU/ml)	12,7	
Glicemia	106	
HOMA-IR	3,3	
HOMA secr. %	106,3	
Visita cardiologica	eseguita nell'ambito dell'attività sportiva: negativa	
Ecografia addominale	Hepar un po' ingrandito ad ecostruttura marcatamente iperriflettente da steatosi con trama grossolana	

che può rientrare in vari tipi di dislipidemia. Il rischio totale cardiovascolare calcolato, assoluto e relativo, è basso, ma se ci riferissimo ad altri fattori di rischio e al tipo di dislipidemia probabilmente la valutazione cambierebbe.

Il programma clinico è per ora solo osservazione a distanza.

Considerazioni

Alla luce di quanto descritto ci si chiede quindi che “tipo di ipertrigliceridemia” affligge il nostro paziente e quali provvedimenti siano opportuni, in aggiunta a uno stile di vita equilibrato. Non va ignorato infatti che uno dei maggiori problemi nell'approccio ad una ipertrigliceridemia è proprio lo stabilire se la terapia vada indirizzata solo verso la riduzione dei trigliceridi - potremmo dire: prevenzione della pancreatite - o se debba prevedere la modifica delle altre lipoproteine nell'ambito di una prevenzione della malattia cardiovascolare (MCV).

Se infatti la diagnosi fosse “ipertrigliceridemia familiare” teoricamente non sarebbe necessario alcun trattamento farmacologico per la prevenzione della MCV, cosa ben diversa se concludessimo per un altro tipo di dislipidemia: donde l'utilità della definizione diagnostica il più possibile corretta.

L'ipertrigliceridemia è una forma comune di dislipidemia che è associata spesso con MCV (2). Se la ipertrigliceridemia causi la MCV o sia un marker di altre anomalie delle lipoproteine più certamente implicate rimane controverso. Le linee guida del 2012 della “The Endocrine Society” si pronunciano a favore della prima ipotesi per le forme di ipertrigliceridemia

Tabella 5 - Cause di Ipertrigliceridemia (3).

Ipertrigliceridemie primarie	Suscettibilità genetica primaria	Ipertrigliceridemie secondarie
Iperlipemia familiare combinata	Sindrome metabolica	Eccesso di alcool
Ipertrigliceridemia familiare	Diabete tipo 2 trattato	Farmaci
Disbetalipoproteinemia familiare		Diabete non trattato
Ipoalfalipoproteinemia familiare		Malattie endocrine
Chilomicronemia familiare		Malattie renali Malattie epatiche Gravidanza Malattie autoimmuni

lievi e moderate (3, 4). Nello stesso modo si esprimono le “ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia” del 2011 (5). Certo è che l’ipertrigliceridemia appare fortemente correlata con la presenza di particelle LDL piccole e dense e con la riduzione della componente HDL2 delle HDL, alterazioni associate a MCV (6, 7).

In realtà quando diciamo ipertrigliceridemia non indichiamo una alterazione univoca (8), poiché essa può essere causata da varie alterazioni genetiche oltre che da numerosi fattori secondari (diabete scompensato, obesità centrale, vari farmaci, etc.) (Tabella 5). Alcune ipertrigliceridemie da specifiche cause genetiche provocano MCV (9): fra queste sono la iperlipidemia familiare combinata, la dislipidemia residua in pazienti con diabete mellito tipo 2 ben controllato, e la ipotalipoproteinemia familiare, disturbi che condividono varie caratteristiche della sindrome metabolica (10).

Al contrario, la ipertrigliceridemia monogenica familiare, quando non si accompagna ad obesità centrale, non è associata a MCV (11); tale disturbo colpisce fino a 1% della popolazione e deve essere distinto da altre alterazioni nel prendere decisioni sul trattamento.

La valutazione di un paziente con ipertrigliceridemia appare quindi complessa: vale per tutte, ad esempio, la considerazione che la combinazione di un elevato livello di trigliceridi e di una circonferenza vita molto aumentata (12), possibile marker di resistenza all’insulina e di rischio di MCV, potrebbe orientare verso una iperlipidemia diversa dalla ipertrigliceridemia familiare - relativamente innocua, questa - specie se vi è familiarità per MCV.

Nel procedere alla valutazione di una ipertrigliceridemia, dunque, i dati familiari - presenza di MCV, di dislipidemie

o di altre alterazioni metaboliche - sono pressoché imprescindibili, così come la disamina delle varie cause secondarie. L’altrettanta attenta valutazione del paziente sul piano anamnestico ed obiettivo, la ricerca di aterosclerosi precoce, la valutazione del profilo lipidico fatto in condizioni standard, oltre che della “storia” dello stesso, e di alcune altre frazioni lipidiche (apolipoproteina B) servono a completare il quadro.

Come concludere nel nostro caso?

Le informazioni di cui disponiamo sono molteplici, ma pur tuttavia non credo sia facilissimo formulare una diagnosi di certezza.

Riepilogando, il paziente ha scoperto di essere affetto da una grave ipertrigliceridemia per caso ed in un momento della sua vita in cui le sue abitudini erano marcatamente cambiate per interruzione dell’attività fisica e netto aumento ponderale da relativa iperalimentazione. Non conosciamo la situazione clinica precedente; la dislipidemia ha risposto alla rettifica dello stile di vita con miglioramento del profilo lipidico fino a raggiungere valori di trigliceridi non rischiosi per pancreatite e normalizzazione del profilo epatico. Sembra che la somministrazione di fibrato sia stata efficace, ma solo quando l’attività fisica è stata incrementata e l’alimentazione particolarmente controllata; le HDL restano basse con qualsiasi valore di trigliceridi, con o senza fibrato; l’apoB è nei limiti di normalità, il rapporto apoB/apoA1 è però nel range del rischio elevato (13).

Nella valutazione del rischio cardiovascolare vanno focalizzati i seguenti punti: non vi è familiarità diretta per MCV, è vero, ma il nonno paterno, fumatore, con dislipidemia dalle caratteristiche igno-

te, ebbe cardiopatia ischemica precoce; il padre, normopeso, ha ipercolesterolemia moderata (non definita, ma forse dovremmo chiederci quanto pesi questa parte di eredità nel determinare il fenotipo del paziente (14)); la madre ha lieve ipertrigliceridemia con leggera riduzione delle HDL.

Non vi sono altri fattori di rischio tal che si potrebbe concludere che il rischio cardiovascolare, assoluto e relativo, sia basso, ma in realtà esso dipende da come valutiamo il profilo lipidico: se stabiliamo di essere di fronte ad una iperlipemia combinata stante il fenotipo ultimo disponibile (ma va sottolineato che non vi è riscontro di apoB elevata), o se dessimo peso alla sporadica iperglicemia e alla tendenza alla ipertensione - che ci sposterebbero verso la sindrome metabolica, come ci indicherebbe anche la epatosteatosi (15) -, o se considerassimo il basso valore di HDL con rapporto apoB/apoA1 alterato, allora il piano di valutazione del rischio del paziente si innalzerebbe. Purtroppo non disponiamo della descrizione/osservazione del plasma nella fase di marcata ipertrigliceridemia.

In base a quanto descritto è possibile proporre una conclusione diagnostica?

Ritenendo poco probabile una forma combinata dato il livello normale di apoB, dal momento che la caratteristica principale è quella di una ipertrigliceridemia fluttuante che ha raggiunto la massima espressione nel periodo di marcato sovrappeso, si potrebbe pensare ad una ipertrigliceridemia familiare da mutazione del gene della lipasi lipoproteica o di qualche altro gene coinvolto nel metabo-

lismo dei trigliceridi nei chilomicroni o nelle VLDL.

Sono associati bassi livelli di HDL come spesso appare in queste forme: ma qui colpisce che le HDL non rispondono né ai farmaci né alla corretta alimentazione e soprattutto alla intensa attività fisica, considerazione questa che potrebbe indirizzare verso la coesistenza di una forma di ipoalfalipoproteinemia su base genetica. Il caso qui presentato è emblematico della difficoltà che talvolta si incontra nell'incasellare una ipertrigliceridemia dalle caratteristiche sopradescritte in una precisa cornice diagnostica. Escludendo con certezza una forma secondaria, essa appare compatibile ma non interamente, con diversi quadri fenotipici:

- a) Iperlipidemia familiare combinata in soggetto con alcune stigmati della sindrome metabolica.
- b) Ipertrigliceridemia familiare con ipoalfalipoproteinemia secondaria.
- c) Ipertrigliceridemia familiare e ipoalfalipoproteinemia familiare.

Ho preso accordi con il Prof. S. Calandra dell'Università di Modena - che ringrazio fin d'ora per la sua preziosa collaborazione - per un approfondimento diagnostico volto alla valutazione dei geni che controllano la cascata metabolica delle VLDL, nella fattispecie: della lipasi lipoproteica, delle apolipoproteine CII, CIII, A5 e di alcuni altri geni (16).

Con l'augurio che i risultati di queste analisi possano spiegare appieno l'eziopatogenesi della dislipidemia descritta, sarà mia cura chiedere alla rivista di pubblicarli in un prossimo numero per una più completa informazione ai lettori.

RIASSUNTO

L'approccio alle dislipidemie può essere relativamente semplice, ma talvolta l'inquadramento diagnostico e la scelta della terapia sono piuttosto complessi, come dimostra il caso clinico illustrato di seguito: un giovane adulto che scopre relativamente tardi di essere affetto da una grave ipertrigliceridemia con bassi valori di HDL, essendo in una fase della sua vita caratterizzata dall'abbandono di un corretto stile di vita. L'intervento farmacologico (assunzione di fenofibrato) e la correzione delle abitudini di vita modificano la dislipidemia nei mesi successivi. Conseguentemente il fenotipo passa da una ipertrigliceridemia molto elevata ad una dislipidemia mista, sempre con HDL basse; si normalizzano invece sia la pressione arteriosa che la glicemia, prima definibile come alterata glicemia a digiuno.

Esiste una indiretta familiarità (nonno) per cardiopatia ischemica, familiarità per dislipidemia, ma non per diabete. Ci si chiede che tipo di dislipidemia affligga il paziente e quale sia il trattamento ottimale, accanto al corretto stile di vita.

Parole chiave: Ipertrigliceridemia, iperlipidemia combinata, sindrome metabolica, rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 377-378.
2. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003; 108: 519-523.
3. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goidberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AFH. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989.
4. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehholdt SM, Ouweland W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634-1639.
5. 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.
6. Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motufsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1289-1294.
7. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106: 2137-2142.
8. Brunzell JD. Clinical practice: Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1009-1017.
9. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein A1 and premature coronary artery disease. *J Intern Med* 2006; 259: 473-480.
10. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601-2607.
11. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation* 2000; 101: 2777-2782.
12. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al.

- Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-184.
13. Walldius G, Jungner I. Is there a better marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and A-I e new risk factors and targets for therapy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 565e571c.
 14. Jarvik GP, Brunzell JD, Motulsky AG. Editorial comment: Frequent detection of familial hypercholesterolemia mutations in familial combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1554-1556.
 15. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS; NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 272-278.
 16. Calandra S, Priore Oliva C, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17(2): 122-127.