DOCUMENTO DI CONSENSO SIBIOC-SISA-SIMG-ANMCO

LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE DISLIPIDEMIE

SIBioC-SISA-SIMG-ANMCO

Consensus Document on the laboratory diagnostics for dyslipidemia

**MARIA STELLA GRAZIANI¹, FERRUCCIO CERIOTTI², MARTINA ZANINOTTO³,
ALBERICO LUIGI CATAPANO^{4,5}, GERARDO MEDEA⁶, DAMIANO PARRETTI⁷,
MICHELE GULIZIA⁸, MAURIZIO AVERNA⁹, MARCELLO CIACCIO¹⁰**

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona;

²Laboratorio di Standardizzazione, Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Raffaele, Milano;

³Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova

⁴Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

⁵IRCCS, Multimedica, Milano;

⁶Responsabile Nazionale Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale;

⁷Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare, Società Italiana di Medicina Generale;

⁸Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania;

⁹Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo;

¹⁰Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche, Sezione di Biochimica Clinica e Medicina Molecolare Clinica - U.O.C. Medicina di Laboratorio, Università degli Studi di Palermo

SUMMARY

Dyslipidemias represent a major contributor to cardiovascular risk in Western countries, including Italy and are a modifiable risk factor. After examining the familial dyslipidemias and describing the essential issues for clinical and laboratory diagnostics, the paper considers the laboratory testing in detail. The pre-analytical sources of variability are reviewed (biological, sample collection and handling) and essential indications to reduce them are given. The following section is about the analytical variability; the paper examines the analytical methods routinely used for measuring the basic lipid parameters (total, LDL and HDL cholesterol, triglycerides and apolipoproteins A-I and B) and describes the state of art of the standardization of these analytes. The last section of the document deals with the reporting of the laboratory results. The main indications of the document are the following:

1. report the desirable values established by the European guidelines besides the measured concentrations;
2. make always clear that the reported values as decisional cut points and not reference values;
3. add a note stating that the reported desirable values refer to individuals at low risk;
4. report as critical values lipids concentrations deserving rapid clinical attention: total cholesterol ≥ 8.00 mmol/L (310 mg/dL); LDL cholesterol ≥ 4.90 mmol/L (190 mg/dL); triglycerides ≥ 10.0 mmol/L (880 mg/dL).

Key words: Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, measuring of lipid parameters, laboratory diagnostic

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di mortalità nei Paesi occidentali. È stato calcolato che il numero di decessi annui attribuibili a cause CV è almeno due volte maggiore di quelli associati a malattie oncologiche (1).

Una pluralità di fattori di rischio, correlati o meno allo stile di vita, contribuisce all'insorgenza di malattia CV. Tra quelli modificabili, possiamo elencare il fumo di sigaretta, la poca attività fisica, abitudini alimentari errate, l'ipertensione, il diabete mellito di tipo 2 e la presenza di dislipidemie. È da osservare come sia l'incidenza che la prevalenza di quest'ultimo fattore di rischio siano in forte aumento: un recente studio epidemiologico ha evidenziato come il 35% della popolazione italiana presenti qualche forma di dislipidemia, un valore circa tre volte maggiore di quanto riportato per il diabete (2). Inoltre, tra i diversi fattori di rischio CV, la presenza di dislipidemia rappresenta quello più strettamente associato all'insorgenza di infarto miocardico (3).

Il termine "dislipidemia" copre un'ampia gamma di condizioni correlate a un metabolismo lipidico non ottimale. Per quanto concerne la loro classificazione, si possono avere dislipidemie correlate ad altre patologie (dislipidemie secondarie), a specifiche mutazioni (dislipidemie familiari) o ancora dovute all'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali (4, 5).

La ricerca clinica nel trattamento delle dislipidemie si è focalizzata sulla diminuzione del colesterolo totale (CT) e di

quello LDL (C-LDL), grazie alla possibilità di ridurre la concentrazione plasmatica di questi metaboliti mediante intervento farmacologico e/o modifiche dello stile di vita. Forti evidenze mostrano come la riduzione di CT e C-LDL possa prevenire l'insorgenza di malattia CV (6, 7); l'avvento di nuovi farmaci (8, 9) ha ulteriormente migliorato il trattamento di questi pazienti, specialmente di coloro con forme severe di ipercolesterolemia.

Tra le diverse forme di dislipidemia, le iperlipidemie familiari sono spesso sotto-diagnosticate e non adeguatamente trattate (10, 11) e meritano pertanto una breve discussione.

Le iperlipidemie familiari

Le principali iperlipidemie familiari sono elencate in *Tabella 1*; un piccolo numero di dislipidemie sono determinate dal difetto di un unico gene e sono pertanto definite monogeniche [ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH); disbetalipoproteinemia familiare], mentre la maggior parte dipendono da varianti genetiche multiple, che combinandosi possono produrre importanti effetti sulle concentrazioni plasmatiche lipidiche e lipoproteiche [iperlipidemia familiare combinata (FCH), ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), deficit familiare di lipoprotein-lipasi].

Iperlipidemia familiare combinata

È la forma familiare più frequente e una importante causa di malattia CV, anche se spesso è misconosciuta. È caratterizzata dall'aumento del C-LDL o dei trigliceridi (TG) o da entrambi. Il fenotipo presenta considerevoli sovrapposizioni con il diabete di tipo 2 e con la sindrome metabolica; inoltre è variabile tra i membri della stessa famiglia e anche all'interno dello stesso individuo nel tempo a parità di condizioni

Indirizzo per la corrispondenza

Maria Stella Graziani
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona
Piazzale Stefani, 1
37126 Verona
E-mail: mariastella@graziani.eu

Tabella I - Iperlipidemie familiari.

Iperlipidemia	Prevalenza	Lipoproteine coinvolte	Geni coinvolti
Iperlipidemia familiare combinata (FCH)	1:100/200	LDL, ↑ VLDL, ↑ apo B	↑ <i>USF1</i> + geni modificatori
Ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)	1:500 1:217 ^a	LDL ↑	<i>LDLR</i> ; <i>PCSK9</i> ; <i>APO B</i>
Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)	1:10 ⁶	LDL ↑↑	<i>LDLR</i>
Disbetalipoproteinemia familiare	1:5000	IDL ↑↑, remnants dei CH	<i>APO E</i>
Deficit familiare di lipoprotein-lipasi o apo CII	1:10 ⁶	CH ↑, VLDL ↑↑	<i>LPL</i> ; <i>APO C2</i>

CH, chilomicroni; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa. Secondo stime recenti (12).

cliniche (4). Secondo la nota 13 della l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), i criteri diagnostici sono: concentrazioni di C-LDL >4,15 mmol/L (160 mg/dL) e/o TG >2,25 mmol/L (200 mg/dL) associati alla presenza in un familiare di I o II grado con fenotipo variabile e/o di eventi CV precoci (13). Tali criteri sono confermati nel documento di consenso del 2011 sulla diagnosi delle dislipidemie familiari in Medicina Generale preparato dalla Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (14).

Ipercolesterolemia familiare eterozigote e omozigote

Nella popolazione Europea, l'HeFH è presente con una frequenza 1:500, anche se recenti stime sulla popolazione danese riportano una prevalenza nettamente più elevata (1:217) (12). È frequentemente associata a eventi CV, a causa della esposizione dei soggetti affetti per tutta la vita a elevate concentrazioni di C-LDL; se non trattati, questi pazienti sviluppano malattia coronarica precoce (intorno ai 50 anni). Una diagnosi precoce e un trattamento adeguato consentono loro di mantenere un rischio di eventi CV simile a quello osservato nella popolazione generale (10, 11). Tuttavia, alcune evidenze indicano che una importante quota di questi pazienti non vie-

ne diagnosticata o è comunque sotto-trattata (10, 11); di qui la necessità di attivare precise strategie per il miglioramento del percorso diagnostico all'interno del quale il laboratorio clinico gioca un ruolo chiave.

La HeFH è causata da mutazioni dei geni che codificano per proteine chiave coinvolte nelle vie metaboliche che riguardano il recettore delle LDL e il suo ciclo metabolico, con conseguente decremento dei processi di internalizzazione cellulare delle LDL e aumento delle concentrazioni plasmatiche del C-LDL. L'endocitosi delle LDL, che utilizza il legame con l'apolipoproteina B da parte delle cellule periferiche e degli epatociti, avviene attraverso il recettore LDL (*LDLR*). Un altro importante ruolo nel metabolismo delle LDL è svolto dalla proteina convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (*PCSK9*), che complessata con il recettore, ne impedisce il riciclo favorendone la degradazione e riducendo così il numero di recettori presenti sulle membrane cellulari (10, 11). Le mutazioni che causano HeFH interessano il gene *LDLR*, con perdita di funzione, il gene *APOB*, con alterazioni del dominio di legame con l'apolipoproteina B, ed il gene *PCSK9* con guadagno di funzione (11, 15).

Il percorso diagnostico per HeFH è alquanto complesso e richiede criteri clinici,

biochimici e genetici; una sua dettagliata trattazione è al di là dello scopo di questo documento. In Italia, i criteri diagnostici previsti nella nota 13 di AIFA (13) includono un valore di C-LDL >4,9 mmol/L (190 mg/dL) accompagnato dalla dimostrazione della trasmissione verticale della malattia documentata da analoga alterazione biochimica nei familiari del probando. In assenza di tale informazione, il sospetto diagnostico è particolarmente forte se tale valore di C-LDL è accompagnato dalla presenza di xantomatosi tendinea nel probando o da un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o dalla presenza di grave ipercolesterolemia nei figli in età prepubere. Nel già citato documento di consenso (14) viene definito un algoritmo diagnostico a punti che include criteri clinici e biochimici (Tabella 2). A livello internazionale, vengono generalmente suggeriti i criteri "Dutch Lipid Clinic Network", riportati in Tabella 3 (10, 11). I criteri biochimici sono sempre presenti in questi algoritmi, e includono la determinazione del CT e di C-LDL; la misura di questi parametri è quindi essenziale a fini diagnostici e di trattamento.

HoFH è una condizione molto più rara e molto più severa; se non trattati adeguatamente, i soggetti affetti sviluppano aterosclerosi e subiscono eventi CV in età giovanile. È causata da mutazioni in omozigosi, o più spesso da mutazioni in eterozigosi composta, dei geni *LDLR* e *low density lipoprotein receptor adaptor protein 1*, più comunemente noto come *ARH*, che codifica per una proteina adattatore coinvolta nel meccanismo di endocitosi delle LDL. Le concentrazioni plasmatiche di CT sono particolarmente elevate (12-30 mmol/L; 460-1160 mg/dL) (10, 11). Il per-

Tabella 2 - Ipercolesterolemia familiare eterozigote negli adulti: criteri per la diagnosi in Medicina Generale dal documento italiano di consenso (14).

Storia familiare	Punti
a) Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
b) Presenza di concentrazioni di C-LDL >4,9 mmol/L (190 mg/dL) nella parentela di 1° grado di età adulta	2
c) Figli di età inferiore ai 16 anni con concentrazioni di C-LDL >3,5 mmol/L (135 mg/dL)	2
d) Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
Storia personale	Punti
a) Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
b) Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche.	1
Esame fisico	Punti
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale non senile	2
Risultati biochimici (C-LDL)	Punti
a) Colesterolo-LDL >8,29 mmol/L (320 mg/dL)	8
b) Colesterolo-LDL 6,48-8,28 mmol/L (250-319 mg/dL)	5
c) Colesterolo-LDL 5,00-6,47 mmol/L (193-249 mg/dL)	3
d) Colesterolo-LDL 4,01-4,99 mmol/L (155-192 mg/dL)	1
Valutazione finale	
Punteggi >4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare	

corso diagnostico e il trattamento richiedono competenze di pertinenza di centri specializzati.

Disbetalipoproteinemia familiare

È una forma rara che si manifesta nei portatori in omozigosi della isoforma apo E2 della apolipoproteina E; questa isoforma si lega in modo poco efficace ai recettori epatici che garantiscono la clearance dei chilomicroni e delle lipoproteine a densità intermedia (IDL). Non tutti i soggetti E2/E2 sviluppano la patologia, per motivi non ancora chiariti. La disbetalipoproteinemia familiare comporta un rischio elevato di aterosclerosi che richiede un trattamento intensivo (16). Biochimicamente

Tabella 3 - Ipercolesterolemia familiare eterozigote negli adulti: criteri per la diagnosi adattati dal "Dutch Lipid Clinic Network" (adattati da IO).

Storia familiare	Punti
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
b) Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/L (310 mg/dL) (o >95° percentile del Paese di appartenenza)	1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
Storia clinica	Punti
a) Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
b) Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	Punti
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)	Punti
a) >8,5 mmol/L (325 mg/dL)	8
b) 6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
c) 5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
d) 4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA	Punti
a) Mutazione causativa nota nei geni	8
Diagnosi "certa" con un punteggio >8 punti. Diagnosi "probabile" con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi "possibile" con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi "improbabile" con un punteggio tra 0 e 2 punti.	

è caratterizzata da concentrazioni elevate sia di CT (>10 mmol/L; 400 mg/dL) sia di TG (>4,5 mmol/L; 400 mg/dL) come pure da valori bassi di colesterolo HDL (C-HDL), come indicato sia nella nota 13 sia nel documento Italiano di consenso citato (13, 14). Non sono disponibili metodi praticabili e accurati per la determinazione dei "remnants" delle lipoproteine ricche in TG (chilomicroni e IDL) in laboratorio (17); un buon indice surrogato è un rapporto apo B/CT <0,15 (quando apo B è espresso in g/L e CT in mmol/L) o <0,38 (quando apo B e CT sono entrambi espressi in mg/dL), che riflette l'anomalo arricchimento in colesterolo delle particelle "remnants", caratterizzante questa condizione (16).

Il percorso diagnostico e il trattamento richiedono competenze di pertinenza di centri specializzati.

Deficit familiare di lipoprotein-lipasi o apo CII

È una dislipidemia molto rara caratterizzata da un grave deficit del metabolismo delle lipoproteine ricche in TG (VLDL e chilomicroni) dovuto a mutazioni relative al gene codificante per la lipoprotein lipasi o della apo CII. I TG sono particolarmente elevati (~10 mmol/L; 880 mg/dL) e l'aspetto del siero lattescente; la possibile associazione della concentrazione elevata dei TG con pancreatite richiede un trattamento pronto ed adeguato (4, 14). Come per le condizioni precedenti, il percorso diagnostico e il trattamento richiedono competenze di pertinenza di centri specializzati.

La diagnostica di laboratorio

Il profilo lipidico di base include la determinazione di CT, C-LDL, C-HDL e TG.

Il colesterolo non-HDL è un parametro utile a quantificare le lipoproteine aterogeniche: si ottiene semplicemente sottraendo, dal valore del CT, il C-HDL (il solo colesterolo non aterogenico). È opportuno che tale parametro venga aggiunto al referto ogni volta che i TG siano $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dL), in quanto anche le lipoproteine ricche in TG veicolano un potenziale aterogenico non trascurabile (4, 5).

Le apolipoproteine A-I e B (apo B e apo A-I), pur rivestendo teoricamente un ruolo fondamentale nella diagnostica delle dislipidemie (in modo particolare la apo B), non sono mai entrate nella pratica clinica e di laboratorio per una serie di motivazioni ben riassunte nel terzo report del "National Cholesterol Education Program" (NCEP) (18). Restano quindi per ora classificate come esami di secondo livello da utilizzare

in casi selezionati. La apo B fornisce informazioni sulla totalità delle lipoproteine aterogeniche; è riconosciuto un suo possibile ruolo quale marcatore di rischio alternativo nelle dislipidemie combinate, nella sindrome metabolica e nel diabete: in pratica nelle condizioni cliniche nelle quali ci sia un aumento delle lipoproteine ricche in TG (4, 5). L'apo A-I fornisce informazioni sulle apolipoproteine non-aterogeniche, che risultano peraltro sovrapponibili a quelle fornite dal C-HDL. Per questo motivo, le indicazioni per la sua misura sono più sfumate rispetto a quelle dell'apo B; potrebbe essere utile nel calcolo del rapporto fra lipoproteine aterogeniche e non aterogeniche (Apo B/Apo A-I) (4, 5).

Per l'apolipoproteina (a) le indicazioni sono ancora minori; attualmente il suo ruolo nella diagnostica e nel monitoraggio delle dislipidemie è molto ridotto anche per le obiettive difficoltà di una sua misurazione accurata (4, 5).

Indicazioni per la misura dei parametri del profilo lipidico

Variabilità pre-analitica

Per ridurre al minimo questa fonte di variabilità, è necessario la standardizzazione delle sue diverse componenti (19).

Se la misura del parametro viene richiesta per la valutazione del rischio CV, è necessario che il paziente sia in uno stato metabolico stabile e che la determinazione venga eseguita a più di tre mesi da un infarto miocardico e in assenza di stati infiammatori, in quanto le citochine inducono una diminuzione significativa della concentrazione del colesterolo (19).

Il prelievo venoso per la determinazione dei parametri lipidici segue le usuali norme di buona pratica di laboratorio (20). In particolare, il soggetto deve essere mantenuto in posizione seduta per

almeno 5 minuti prima di procedere, in quanto l'ortostatismo può indurre aumento della concentrazione plasmatica degli analiti a causa del passaggio di fluidi nel compartimento extravascolare (che si stima attorno al 10% per le sostanze ad alto peso molecolare, come le lipoproteine). Il laccio deve essere mantenuto solo per il tempo strettamente necessario al prelievo, per evitare eventuali fenomeni di emocostrazione (19, 20). Il campione venoso può essere indifferentemente costituito da sangue in toto o eparinato (19).

La variabilità intraindividuale dei principali parametri del profilo lipidico, ricavata dai dati disponibili (21), oscilla fra il 5 e l'8% per il CT, C-LDL e C-HDL, mentre è circa del 20% per i TG. Questi dati sono necessari, assieme ai dati della precisione analitica, per il calcolo delle differenze significative tra valori successivi dello stesso paziente (19).

Metodi di misura

- **Colesterolo Totale.** Per il CT è implementata, a livello internazionale, una gerarchia di materiali e metodi che sono in grado di assicurare il controllo della accuratezza della misura (22). Presso i "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) statunitensi è operativo il "Cholesterol Reference Method Laboratory Network" (CRMLN), che mantiene attivo il metodo di riferimento e rilascia alle ditte produttrici i certificati che attestano la precisione e l'esattezza del sistema diagnostico (analizzatore+ reagente). Per essere in grado di misurare l'analita con una qualità adeguata, i valori ottenuti dai singoli laboratori non si devono discostare dal valore del metodo di riferimento per più del 3% e devono avere una imprecisione (espressa come coefficiente di variazione, CV) inferiore al 3%. L'errore totale deve essere <8,9% (23). Il laboratorio deve quindi

sorvegliare la qualità analitica del dato in termini sia di precisione sia di esattezza. Il metodo utilizzato nei laboratori clinici è uniformemente il metodo enzimatico (CHOD/POD/Trinder) (22).

- **Colesterolo LDL.** Il CRMLN rilascia ai produttori la certificazione dello scostamento dalla procedura di riferimento e della imprecisione del sistema analitico (23, 24). I goal analitici definiti sono 4% per il bias e 4% per l'imprecisione, con un errore totale del 12% (23). Il valore del C-LDL viene calcolato attraverso la formula di Friedewald (FF) che tiene conto del contenuto in colesterolo delle lipoproteine HDL e di quelle ricche in TG; la sua stima include pertanto la variabilità della misura dei tre parametri presenti nella formula (CT, C-HDL e TG) (23-25). In più, sono presenti in letteratura varie modifiche rispetto alla sua formulazione originale¹ (26, 27) che comportano una certa disomogeneità nei risultati. Tali discrepanze non sono tali tuttavia da compromettere l'utilizzo clinico del dato se non per valori molto bassi di C-LDL (<1,8 mmol/L; <70 mg/dL); l'uso di queste formule alternative non viene pertanto al momento suggerito (26-28). Da alcuni anni sono poi disponibili metodi che consentono la misura diretta del C-LDL (29). È necessario tenere presente che negli studi epidemiologici dei decenni passati l'analita è stato determinato mediante la FF. Pertanto, è fondamentale che i risultati forniti dai metodi diretti siano sovrapponibili a quelli forniti dalla FF, pena la inadeguatezza dell'utilizzo dei valori desiderabili e degli obiettivi terapeutici ricavati da quegli studi. Tuttavia, non sempre questo è verificato, specialmente se consideriamo pazienti con TG $\geq 4,50$ mmol/L (≥ 400

mg/dL) (30). Le prestazioni analitiche dei metodi diretti sembrano superiori alla FF soprattutto in termini di precisione (31). Tuttavia non è evidente un reale vantaggio dell'utilizzo di tali metodi nei pazienti con TG $\geq 4,50$ mmol/L (≥ 400 mg/dL), valore che limita l'utilizzo sia della FF sia dei metodi diretti. In questi casi, come riportato precedentemente, è opportuno l'utilizzo del colesterolo non-HDL.

- **Colesterolo HDL.** Analogamente al CT e C-LDL, anche per questo parametro il CRMLN rilascia ai produttori la certificazione dello scostamento dalla procedura di riferimento e della imprecisione del sistema analitico (32). I goal analitici definiti sono 5% per il bias e 4% per l'imprecisione, con un errore totale del 13% (23). Nei laboratori clinici, i metodi omogenei (o diretti), relativamente variabili tra loro (33), hanno ormai soppiantato del tutto i metodi precipitanti utilizzati negli studi epidemiologici mirati a definire i valori desiderabili. È pertanto fondamentale che i risultati forniti da questi metodi siano sovrapponibili a quelli forniti dai metodi utilizzati negli studi epidemiologici, analogamente a quanto segnalato per il C-LDL. Studi recenti hanno verificato che non è sempre così, specialmente quando si esaminano pazienti affetti da patologie diverse, perché la composizione in lipidi e apolipoproteine delle singole lipoproteine si modifica nel corso di diversi stati morbosi (34). I margini di azione del singolo laboratorio in questo campo non sono ampi, ma è necessario che il problema venga tenuto presente.

- **Trigliceridi.** La standardizzazione della misura dei TG non è allo stesso livello di quella degli altri analiti; la complessità del percorso dipende in parte dal fatto che i TG sono una miscela di analiti e quindi l'impossibilità di una accurata definizione dell'analita rende il processo più difficoltoso (35). Inoltre, la variabilità biologica dei TG è

¹C-LDL = CT - C-HDL-TG/2,22 se i risultati sono espressi in mmol/L.

C-LDL = CT - C-HDL-TG/5 se i risultati sono espressi in mg/dL.

particolarmente elevata; di conseguenza, il contributo della variabilità analitica alla variabilità totale è ridotto. I goal analitici definiti sono 5% sia per il bias che per l'imprecisione, con un errore totale del 15% (23). Nel laboratorio clinico, si utilizzano metodi enzimatici che misurano il glicerolo libero prodotto dall'idrolisi dei TG. La fonte più importante di inaccuratezza è la presenza in circolo di glicerolo libero; sono stati proposti metodi di misura in grado di escludere il glicerolo libero dalla misura dei TG, ma sono poco presenti sul mercato italiano. In genere si ritiene che per la valutazione del rischio CV possa essere adeguata una determinazione dei TG senza sottrazione del glicerolo libero (35, 36).

- Apolipoproteine A-I e B. I metodi disponibili sono di natura immunometrica (nephelometrici o turbidimetrici). La standardizzazione della misura delle due apoproteine è basata sulla disponibilità dei materiali di riferimento internazionale (WHO-IFCC International Reference Reagents) che devono essere utilizzati dai produttori di sistemi diagnostici per l'assegnazione del valore ai calibratori (37).

Indicazioni per la standardizzazione e l'armonizzazione della misura dei parametri del profilo lipidico

- Si suggerisce di verificare che il proprio sistema analitico abbia ottenuto la certificazione CRMLN (CT, C-LDL e C-HDL).
- Si suggerisce di verificare che i calibratori commerciali siano tracciabili al materiale di riferimento internazionale (TG, apo A-I e B).
- Si raccomanda di partecipare regolarmente e attivamente ai programmi di Verifica Esterna di Qualità.
- Si suggerisce di inserire la presenza di queste caratteristiche nei capitolati di gara.

Indicazioni per la refertazione dei parametri del profilo lipidico

La refertazione è la parte conclusiva del processo di produzione del dato di laboratorio ed è mirata, oltre che a mettere a disposizione i risultati degli esami eseguiti, a fornire un ausilio all'interpretazione degli stessi.

Il referto di laboratorio si compone quindi di tre parti: la prima riguarda la presentazione dei risultati (tipo di materiale analizzato, denominazione dell'analita, unità di misura, numero significativo di cifre) (38), la seconda è relativa al sistema di confronto che consenta una corretta interpretazione dei risultati forniti (39), la terza, conclusiva, prevede la presenza di un commento interpretativo come aiuto alla valutazione dei dati.

Presentazione dei risultati

In *Tabella 4* è presentato un esempio di refertazione relativo ai parametri che devono necessariamente essere presenti nel referto di laboratorio: tipo di materiale analizzato, definizione dell'analita, unità di misura e numero significativo di cifre.

Sistema di riferimento

I criteri utilizzati per l'interpretazione dei risultati analitici sono:

- Confronto con gli intervalli di riferimento.
- Confronto con valori clinicamente significativi (valori decisionali).
- Confronto con valori precedenti dello stesso soggetto (differenza critica).
- Confronto con valori di allerta (valori panico o valori critici).

I *valori di riferimento* consentono di confrontare un valore misurato con quelli ottenuti in una popolazione di confronto, dalla quale proviene il soggetto (40). Considerate le elevate concentrazioni degli

Tabella 4 - Modalità di refertazione degli esami dell'assetto lipidico (esempio). Siero o plasma eparinato sono materiali equivalenti sui quali è possibile misurare questi analiti. Le unità di misura scelte (tradizionali o S.I.), dipendono dai modelli culturali ed organizzativi adottati nei singoli laboratori. Le cifre significative sono tre in entrambi i casi (due decimali nel caso delle unità S.I. e numero intero per le unità tradizionali), tranne che per il C-HDL, TG e apolipoproteina B (unità tradizionali).

Sistema	Componente	Unità di misura S.I.	Unità di misura tradizionali
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo totale	5,05 mmol/L	195 mg/dL
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo LDL	2,59 mmol/L	100 mg/dL
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo non-HDL	3,50 mmol/L	135 mg/dL
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo HDL	1,55 mmol/L	60 mg/dL
S-(siero) P-(plasma)	Trigliceridi	0,84 mmol/L	75 mg/dL
S-(siero) P-(plasma)	Apolipoproteina A-I	1,50 g/L	150 mg/dL
S-(siero) P-(plasma)	Apolipoproteina B	0,90 g/L	90 mg/dL

analiti relative ai lipidi presenti nel mondo occidentale, non è consigliabile adottare questo criterio per la valutazione di un parametro lipidico, perché non sarebbe possibile apprezzare il livello di rischio cui il soggetto è sottoposto (41).

I *valori decisionali*, come indicato dal termine, sono valori sulla base dei quali vengono adottate decisioni cliniche (39). Nell'ambito delle dislipidemie, tali valori definiscono l'entità del rischio CV associato a una determinata concentrazione o gli obiettivi terapeutici. Rappresentano quindi un valore "desiderabile" che è opportuno raggiungere o non superare in modo da mantenere il rischio CV entro limiti accettabili. Questi valori sono stati fissati dalle diverse linee guida e raccomandazioni statunitensi (18) ed europee (4, 5) emanate nel tempo, ma non sono uniformi per tutti i soggetti e/o pazienti in quanto dipendono dalle caratteristiche cliniche del singolo (prevenzione primaria, presen-

za di co-morbidità quali diabete, ipertensione ecc.) e dalla presenza di altri fattori di rischio (familiarità, abitudine al fumo, sedentarietà, ecc.). Tali informazioni non sono di norma conosciute dal laboratorio che esegue e referta gli esami. Inoltre, le più recenti linee guida statunitensi hanno eliminato gli obiettivi terapeutici basati sui valori del C-LDL (42). In questo scenario, diventa estremamente complicato riportare i valori decisionali sul referto. Di conseguenza, si ritiene opportuno raccomandare una modalità semplificata di refertazione, basata sui valori desiderabili come definiti dalle linee guida europee. È opportuno altresì che tale modalità di refertazione sia accompagnata da una nota esplicitiva che chiarisca come i valori desiderabili riportati si riferiscano a soggetti/pazienti a rischio basso/moderato e che pertanto possono essere più elevati dei valori desiderabili per i pazienti a rischio elevato o molto elevato. Questo approccio

è in linea con quanto raccomandato nel recente documento congiunto della “European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine” e della “European Atherosclerosis Society” (43), che utilizza valori ottenuti in studi epidemiologici condotti su popolazioni europee - quindi con caratteristiche simili a quella italiana - e suggerisce una modalità semplice ed uniforme di refertazione, adottabile sul territorio nazionale. I valori ed il commento suggerito sono riportati in *Tabella 5*.

Il *confronto con valori precedenti* dello stesso soggetto serve a verificare se il valore osservato è realmente diverso da un valore precedente, per esempio per effetto di un intervento terapeutico o di modifica degli stili di vita, o se lo sia per gli effetti combinati della variabilità biologica ed analitica del parametro in questione (39). La differenza critica per i singoli analiti lipidici, calcolata sulla base della stima della variabilità biologica ricavata dalle basi di dati disponibili (21) e di una variabilità analitica media, è circa del 18% per il CT, del 25% per il C-LDL, del 22% per il C-HDL e del 60% per i TG. Solo se la differenza tra il valore osservato e il valore precedente supera il valore della differenza critica,

potremo affermare che i due valori sono effettivamente diversi l'uno dall'altro, con una probabilità del 95%. Questa modalità di refertazione è utilizzata solitamente per i marcatori di neoplasia, con vantaggi per la gestione clinica del paziente (44); non è tuttavia dimostrato se questa sia una modalità di effettiva utilità anche per i parametri lipidici. Di conseguenza, la decisione di inserire nel referto i valori della differenza critica è lasciata al singolo laboratorio. A questo proposito, sarebbe comunque auspicabile che il referto contenesse almeno i due risultati precedenti.

I *valori critici* sono risultati inattesi che vanno segnalati con tempestività al clinico perché necessitano di attenzione e azioni immediate (45). Si utilizzano solitamente per parametri di laboratorio (come ad esempio il glucosio, il potassio, l'emoglobina, le troponine cardiache), per i quali una deviazione importante dal risultato atteso può costituire un pericolo immediato per la salute del paziente. Nell'ambito delle dislipidemie, il concetto di segnalazione tempestiva può applicarsi a valori di CT e C-LDL indicativi di ipercolesterolemia familiare (nell'adulto, rispettivamente $\geq 8,00$ mmol/L; ≥ 310 mg/dL); e $\geq 4,90$ mmol/L,

Tabella 5 - Valori desiderabili e relativo commento da inserire nel referto secondo le Linee-Guida Europee (4, 5, 43).

	Valore desiderabile		
	mmol/L	mg/dL	g/L
Colesterolo totale	$\leq 5,00$	≤ 190	
Colesterolo LDL	$\leq 3,00$	≤ 115	
Colesterolo non-HDL	$\leq 3,80$	≤ 145	
Colesterolo HDL	$\geq 1,00$ (maschi) $\geq 1,20$ (femmine)	≥ 40 (maschi) ≥ 45 (femmine)	
Trigliceridi	$\leq 1,70$	≤ 150	
Apolipoproteina A-I		≥ 125	$\geq 1,25$
Apolipoproteina B		≤ 100	$\leq 1,00$

Commento: i valori desiderabili riportati si riferiscono a soggetti a rischio CV basso/moderato. Per i soggetti a rischio alto o molto alto, i valori desiderabili possono essere inferiori.

(≥ 190 mg/dL) (5, 11, 46) e a valori di TG indicativi di rischio di pancreatite acuta ($\geq 10,0$ mmol/L; ≥ 880 mg/dL) (47). Tali valori vanno segnalati in modo appropriato sul referto, eventualmente con una nota specifica e possibilmente comunicati al clinico di riferimento.

Refertazione

1. Si suggerisce di esprimere i valori dei parametri lipidici secondo le modalità presentate in *Tabella 4*.
2. Si suggerisce di impiegare, quale sistema di confronto, i valori decisionali, rappresentati dai valori desiderabili definiti nelle linee guida europee e presentati in *Tabella 5*. È opportuno che tali valori siano accompagnati dal commento esplicativo pure indicato in *Tabella*. Si raccomanda di evidenziare chiaramente nel referto che il riferimento è costituito da valori decisionali e non da valori di riferimento.
3. Si suggerisce di evidenziare nel referto, accompagnandoli eventualmente con una nota esplicativa, e di segnalare al clinico tempestivamente i valori di

CT e C-LDL indicativi di ipercolesterolemia familiare e i valori di TG associati a rischio di pancreatite acuta. Esempi di note di accompagnamento:

- CT, $\geq 8,00$ mmol/L; ≥ 310 mg/dL. Valore che necessita di valutazione clinica per ipercolesterolemia familiare.
- C-LDL, $\geq 4,90$ mmol/L; ≥ 190 mg/dL. Valore che necessita di valutazione clinica per ipercolesterolemia familiare.
- TG, $\geq 10,0$ mmol/L; ≥ 880 mg/dL. Valore che necessita di valutazione clinica per possibile rischio di pancreatite acuta.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr Luca Giacomelli, per l'assistenza editoriale fornita per conto di EDRA; tale assistenza è stata supportata da Sanofi.

Bibliografia

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2696-705.
2. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group.

RIASSUNTO

Le dislipidemie rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare modificabile nei Paesi occidentali. Dopo avere passato in rassegna le dislipidemie familiari e aver descritto le principali problematiche cliniche e laboratoristiche, questo articolo si sofferma in dettaglio sulla diagnostica di laboratorio. In particolare, vengono analizzate le principali fonti di variabilità pre-analitica (variabilità biologica, raccolta e gestione del campione) e vengono fornite indicazioni essenziali alla loro riduzione.

L'articolo esamina poi la variabilità analitica, presentando i metodi comunemente utilizzati per la misurazione dei principali parametri lipidici (colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi e apolipoproteine A-I e B), e descrive lo stato dell'arte nella standardizzazione di tali analiti. L'ultima sezione del documento affronta la refertazione dei risultati di laboratorio, fornendo alcune indicazioni principali:

1. riportare, accanto ai valori misurati, i valori desiderabili secondo le raccomandazioni delle Linee Guida Europee;
2. chiarire sempre che i valori riportati rappresentano valori soglia decisionali e non valori di riferimento;
3. aggiungere una nota per esplicitare come i valori desiderabili si riferiscano a pazienti a basso rischio;
4. indicare come valori critici alcune concentrazioni lipidiche meritevoli di particolare e tempestiva attenzione clinica: colesterolo totale $\geq 8,00$ mmol/L (310 mg/dL); colesterolo LDL $\geq 4,90$ mmol/L (190 mg/dL); trigliceridi $\geq 10,0$ mmol/L (880 mg/dL).

Parole chiave: Colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, apolipoproteina A-I, apolipoproteina B, misurazione dei parametri lipidici, diagnostica di laboratorio.

- Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22 (Suppl. 2): 9-37.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-52.
 4. Reiner Z, Catapano AL, De BG et al. 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). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-818.
 5. Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
 6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
 7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-97.
 8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1489-99.
 9. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1500-9.
 10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-90a.
 11. Averna M, Brignoli O, Bucci M et al. Linee Guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. *Giorn It Ateroscl.* 2013; (Suppl. 1).
 12. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J.* 2016; in press.
 13. Agenzia Italiana per il Farmaco. Nota 13 del Luglio 2014. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota13_GU156_08072014.pdf (ultimo accesso Aprile 2016).
 14. Catapano AL, Medea G, Filippi A. La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale. http://www.sitecs.it/upload/AU2011_s1_2.pdf (ultimo accesso Aprile 2016).
 15. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet.* 2012; 76: 387-401.
 16. Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2015; 26: 292-7.
 17. Havel RJ. Determination and clinical significance of triglycerides-rich-lipoprotein remnants. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 565-80.
 18. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report on the National Cholesterol Education Program expert panel (ATPIII). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
 19. Rifai N, Dufour R, Cooper GR. Preanalytical variation in lipid, lipoprotein and apolipoprotein testing. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 161-87.
 20. Lippi G, Mattiuzzi C, Banfi G et al. Proposta di una "checklist" per il prelievo di sangue venoso. *Biochim Clin.* 2013; 37: 312-7.
 21. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (ultimo accesso Aprile 2016).
 22. Artiss JD, Zak B. Measurement of cholesterol concentration. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 189-205.
 23. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Executive Summary. *Clin Chem.* 1995; 41: 1414-20.
 24. Bachorik PS. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 245-63.
 25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
 26. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Com-

- parison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013; 310: 2061-8.
27. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, et al. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem*. 2014; 60: 1519-23.
 28. Stein EA. Measuring LDL Cholesterol: for Old and New Calculations, Is There an Optimal Formula? *Clin Chem*. 2014; 60: 1466-8.
 29. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002; 48: 236-54.
 30. Miida T, Nishimura K, Okamura T. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 208-15.
 31. Miller WG, Myers G, Sakurabayashi I et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*. 2010; 56: 977-86.
 32. Nauck M, Wiebe D. Measurement of high-density-lipoprotein cholesterol. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 221-44.
 33. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem*. 2001; 47: 1579-96.
 34. Miida T, Nishimura K, Okamura T et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis*. 2014; 233: 253-9.
 35. Cole TG, Klotzsch SG. Measurement of triglycerides concentration. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 207-19.
 36. Stein EA, Myers GL. National Cholesterol Education Program Recommendations for Triglyceride Measurement: Executive Summary. *Clin Chem*. 1995; 41: 1421-6.
 37. Bhatnagar D, Durrington PN. Measurement and clinical significance of apolipoproteins A-I and B. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH eds. In *Handbook of lipoprotein testing 2° edition* Washington DC: AACC Press. 2000: 287-310.
 38. Olesen H. Properties and units in the clinical laboratory sciences. I. Syntax and semantic rules (recommendation 1995). International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) and International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995; 33: 627-36.
 39. Spandrio L, Pagani F, Panteghini M. Criteri interpretativi per l'utilizzo ottimale degli esami di laboratorio. In Panteghini M ed. *Interpretazione degli esami di laboratorio*. Padova: Piccin Nuova Libreria. 2008: 25-46.
 40. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Approved guideline - Third Edition CLSI Document EP28-A3c. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010.
 41. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986; 256: 2823-8.
 42. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guidelines on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2935-59.
 43. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw152.
 44. Sölétormos G, Duffy MJ, Hayes DF, et al. Design of tumor biomarker-monitoring trials: a proposal by the European Group on Tumor Markers. *Clin Chem*. 2013; 59: 52-9.
 45. Lippi G, Caputo M, Banfi G, et al. Raccomandazioni per l'identificazione e la gestione dei valori critici nei laboratori clinici. *Biochim Clin*. 2008; 32: 209-16.
 46. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2146-57.
 47. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 655-66.