Original article

Terapia con statine in pazienti siciliani affetti da iperlipidemia familiare combinata

Statin therapy in Sicilian patients affected by familial combined hyperlipidemia

Summary
Familial combined hyperlipidemia (FCHL) is the most frequent genetic hyperlipidemia. FHCL is associated with high prevalence of cardiovascular disease. In this study we selected 208 patients affected by FHCL and evaluated the efficacy of the lipid-lowering statin therapy using different statins available in the market. The results show that the percent of patients reaching the therapeutic goal ranges from 19.7 % (LDL-C <100 mg/dL) to 50.9% (LDL-C <130 mg/dL) and from 16.9 % (non HDL-C <130 mg/dL) to 46.6 % (non HDL-C <160 mg/dL) according to the different ATPIII-NCEP-guidelines cut offs. In conclusion the statin monotherapy is only partly effective in the management of FCHL therapy.

Noto D, Pomilla M, Fertitta E, et al. Statin therapy in Sicilian patients affected by familial combined hyperlipidemia. Trends Med 2007; 7(2):123-129.
© 2007 Pharma Project Group srl

Davide Noto, Marina Pomilla, Emanuela Fertitta, Maria Concetta Gueli, Floriana Di Bella, Alessandra Foresta, Francesca Fayer, Maria Rita Rinella, Salvatore Amato, Carlo M. Barbagallo, Angelo B. Cefalù, Alberto Notarbartolo, Maurizio R. Averna
Dipartimento di Patologia Clinica e delle Patologie Emergenti Università di Palermo

Key words:
statin
familial combined hyperlipidemia
therapy

Maurizio R. Averna
Dipartimento di Medicina Interna
Policlinico "Paolo Giaccone"
Via del Vespro 141
90127 Palermo
e-mail: avernam@mbox.unipa.it
Telefax: ++ 39 091 6552936

Introduzione

L'iperlipemia familiare combinata (FCHL) è un disordine ereditario[1] caratterizzato da variabilità intraindividuale ed intrafamiliare del fenotipo lipidico e da un incrementato rischio di malattia cardiovascolare (MCV) prematura[2,3]. Le anomalie lipoproteiche caratteristiche sono rappresentate dall'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo e di trigliceridi (4), da elevati livelli di Apolipoproteina B (ApoB)[4] e dal riscontro di LDL piccole e dense[5]. Diversi studi hanno dimostrato che il difetto metabolico principale è costitiuto dall'aumentata secrezione epatica di VLDL, responsabile dell'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi e di Apo B. I criteri diagnostici per la FCHL sono oggetto di notevoli discussioni a causa della mancanza di un marker specifico della malattia. Attualmente la diagnosi procede attraverso l'esclusione di iperlipidemie secondarie, la valutazione della variabilità fenotipica familiare e la documentazione della variabilità fenotipica intraindividuale in un determinato intervallo di tempo[6]. La genetica del FCHL è multigenica ed e caratterizzata una eterogenicità fenotipica anche nell'ambito della stessa famiglia. Le analisi di linkage su pazienti affetti da FCHL hanno dimostrato un associazione significati-

va con diversi loci, fra i quali i più importanti sono contenuti nelle regioni cromosomiche 1q21-23[7], 11p14.1-q12.1 e 16q22-24.1[8], benchè tali associazioni non siano state confermate. Esistono molteplici evidenze sul ruolo dei "clusters" di geni APOA1/C3/A4/A5 nella trasmissione della FCHL[8,9]. Anche il polimorfismo dell'Apolipoproteina E è associato al rischio cardiovascolare e ai livelli lipidici nella FCHL. Nei pazienti con elevati livelli di colesterolo LDL i farmaci di prima scelta sono le statine, inibitori competitivi reversibili dell'enzima HMG-CoA-reduttasi, che riducono colesterolo totale ed LDL[10]. La riduzione della sintesi di colesterolo determina una riduzione della sua concentrazione intracellulare, e ciò provoca un aumento della espressione (upregulation) dei recettori che legano le lipoproteine contenenti Apo B o Apo E, aumentando la rimozione delle VLDL ed LDL dal circolo[11]. In questo studio abbiamo valutato l'efficacia terapeutica, in monoterapia, delle statine di comune utilizzo in una vasta casistica di più di 200 pazienti affetti da FCHL.

Materiali e metodi

Casistica

I pazienti sono stati selezionati al Centro Regionale di Diagnosi e Cura delle Dislipidemie Genetiche" istituito dalla Regione Sicilia presso il "Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti" del Policlinico di Palermo. Da un archivio di circa 2000 cartelle cliniche che si riferiscono a pazienti dislipidemici seguiti ambulatorialmente, circa il 50% delle cartelle sono state esaminate per classificare i soggetti affetti da FCHL. La diagnosi di Iperlipemia familiare combinata è stata posta con il riscontro di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia in almeno due membri di una stessa famiglia senza che fossero presenti cause secondarie in grado di giustificare la presenza di tale dislipidemia[12]. Soggetti con alterazioni della funzionalità renale, tiroidea o con diabete mellito (a meno che la storia clinica dimostrasse essere conseguenza dello sviluppo della dislipidemia), sono stati esclusi dallo studio. Alla fine di questa fase dello studio sono stati individuati 208 soggetti affetti da FCHL, raccolti in 179 nuclei familiari. Dei 179 nuclei familiari solo 23 presentavano più di un membro seguito dal nostro ambulatorio, 157 erano costituiti da un singolo membro che ha esibito gli esami dei familiari.

Analisi dei dati di archivio

Una cartella clinica elettronica è stata costruita allo scopo di inserire tutti i dati dei pazienti utili a determinare: 1) storia familiare e familiarità per fattori di rischio associati alle dislipidemia; 2) storia clinica del soggetto tesa ad individuare i fattori di rischio, modificabili e non modificabili; 3) ricostruzione dell' albero genealogico per evidenziare la trasmissione ereditaria della dislipidemia; 4) valutazione dei livelli dei principali parametri ematochimici utili alla diagnosi di dilipidemia genetica: assetto lipico completo, ormoni tiroidei, funzionalità renale ed epatica; 5) valutazione delle indagini strumentali registrate in cartella allo scopo di individuare la presenza di patologia aterosclerotica o di malattia cardiovascolare quali: elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, ecografia doppler tronchi sovraaortici (Eco TSA) o degli arti inferiori, eventuali indagini più approfondite quali coronarografia o scintigrafia miocardica perfusionale; eco addome allo scopo di valutare la presenza di steatosi epatica; 6) la storia clnica della dislipidemia è stata inoltre codificata in termini di interventi terapeutici effettuati e di risultati terapeutici ottenuti nel corso delle visite ambulatoriali successive alla prima visita; 7) l'intervento terapeutico è stato codificato considerando le seguenti possibili alternative terapeutiche: a) dietoterapia; b) omega 3; c) fibrati; d) statine (indicando il tipo di statina ed il dosaggio utilizzato); e) associazione di omega 3 e statine; f) associazione di acidi grassi poliinsaturi omega 3 e fibrati; g) associazione di statine e fibrati. Nel presente studio sono presentati i dati relativi ai pazienti in dietoterapia e in monoterapia con sole statine. L'associazione di statine più omega 3 e statine più fibrati non sono stati considerati in quanto il numero di casi e la differente posologia non consentiva la determinazione di gruppi omogenei.

Obiettivi terapeutici

La scelta dei livelli lipidici che rappresentano l'obbiettivo terapeutico sono stati valutati secondo le linee guida ATPIII-NCEP[13]. Sono stati considerati due possibili obbiettivi. Il primo, più severo, deriva dalla equiparazione della FCHL alla ipercolesterolemia familiare (FH), ponendo i pazienti con FCHL in prevenzione

"secondaria"; pertanto il livello plasmatico ottimale di colesterolo LDL (LDL-C) è stato fissato a valori < 100 mg/dL ed il colesterolo non HDL (non-HDL-C) è stato fissato a 130 mg/dL. Il secondo obbiettivo considera la FCHL come somma dei fattori di rischio connessi alla patologia, in tal caso il livello soglia di LDL-C è stato posto a 130 mg/dL ed il non-HDL-C a 160 mg/dL.

Analisi statistica

Le differenze nelle prevalenze sono state valutate con il test χ^2. Tutti le variabili numeriche sono state testate per la distribuzione normale tramite il test di Shapiro Wilks ed espresse come medie ± deviazione standard. Le differenze tra medie sono state valutate con il T-test per campioni indipendenti. La riduzione percentuale dei parametri lipidici sotto terapia è stata valutata con il test ANOVA dopo aggiustamento per età e sesso e per i valori lipidici pre-terapia, al fine di correggere eventuali differenze nella severità della dislipidemia nell'approccio al trattamento con diverse statine. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software statistico CRUNCH 4.0 (Oakland, CA, U.S.A.).

Risultati

Le caratteristiche della casistica sono evidenziate nella tabella 1. I pazienti sono stati suddivisi in relazione al sesso. Le pazienti affette da FCHL erano significativamente più anziane e presentavano livelli di trigliceridi ed HDL colesterolo più elevati rispetto ai maschi. I principali fattori di rischio cardiovascolare (CV), la diffusione della malattia cardiovascolare e la storia clinica familiare sono illustrati nella tabella 2. Gli uomini presentavano un peggiore

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e biochimiche del campione in esame.

	Maschi	Femmine	T-test*
Numero casi	110	98	
Età (anni)	52.5 ± 14	57.8 ± 13.2	0.002
BMI (kg/m²)	26.4 ± 7.8	26.8 ± 9.3	n.s.
Colesterolemia Totale (mg/dl)	269 ± 57	273 ± 47	n.s.
Trigliceridemia (mg/dl)	362 ± 264	270 ± 166	0.01
HDL-Colesterolemia (mg/dl)	36 ± 10	44 ± 12	0.0001
LDL-Colesterolemia (mg/dl)	185 ± 43	186 ± 40	n.s.
Non HDL-Colesterolemia (mg/dl)	234 ± 58	224 ± 46	n.s.

*test T di Student per campioni indipendenti; maschi vs. femmine

Tabella 2. Prevalenza e familiarità per i fattori di rischio e diffusione della malattia cardiovascolare nella popolazione studiata.

	Maschi	Femmine	χ^2 test (p)
Alcool	31.6%	13%	0.001
Fumo	59.6%	35.4%	0.0001
Attività fisica (s/m/d)[1]	51/32/17%	47/39/14%	n.s.
Diabete mellito	11.4%	12.4	n.s.
Ipertensione arteriosa	26.3%	55.8%	0.0001
Statosi epatica	46.5%	38.2%	n.s
Eco-TSA (no/imt/pl)[2]	41/24/35%	22/42/36%	n.s.
Infarto miocardico	13.4%	2.6%	0.002
Ictus cerebri	3.7%	2.6%	n.s.
Familiarità CV	87.1%	90.2%	n.s.
Familiarità DM	65.7%	62.3%	n.s.

[1]=sedentario/modesta attività/discreta attività fisica. [2]=normale/ispessimento medio-intimale/presenza di placca; Eco TSA=Eco-doppler tronchi sovra-aortici.

Tabella 3. Livelli dei lipidi pre-terapia in relazione al tipo di statina utilizzato.

	N° casi	Colesterolemia Totale	Trigliceridemia	HDL Colesterolemia	Non HDL Colesterolemia
Dieta	63	256±46	264±146	39±12	210±37
Atorvastatina	48	285±50**	300±225 **	40±12	244±49**
Simvastatina	45	280±40**	260±131	40±12	257±45**
Pravastatina	4	284±28	268±148	45±25	227±40
Rosuvastatina	10	285±62	337±286	45±11	239±65
Fluvastatina	7	298±52*	212±66	46±10	253±55*
Tutti[1]	208	275±52	3[illegible]7±240	40±102	233±52

T-test per campioni indipendenti *=p di significatività vs Dietoterapia < 0.05; **=p di significatività vs Dietoterapia <0.005; [1]=177 pz. in monoterapia con statine, 31 pz in terapia combinata (omega-3 + statine)

profilo di stile di vita con una maggiore propensione all'alcool ed al fumo di sigaretta. Le donne presentavano una più elevata prevalenza di ipertensione arteriosa (55.8%) rispetto agli uomini (26.3%). In entrambi i sessi era notevole la prevalenza di steatosi (uomini 46.5%; donne 36.3%). La MCV era prevalente negli uomini in termini di pregresso IMA (uomini 13.4%; donne 2.6%), mentre la presenza di placche carotidee era riscontrabile nel 35% di tutti i pazienti. Particolarmente elevata, come ipotizzabile dalla trasmissione familiare della FCHL, era la familiarità CV (uomini 87.1%, donne 90.2%) e la familiarità per diabete mellito (uomini 65.7%, donne 62.3%).

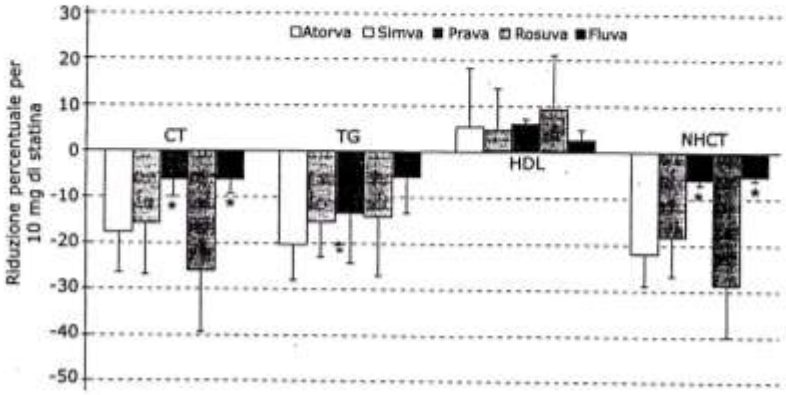
La tabella 3 presenta i livelli di lipidi pre-terapia con statine in relazione al tipo di statina utilizzata, al fine di escludere una predilezione per l'uso di alcune statine in relazione alla gravità del quadro clinico. I risultati mostrano che il livelli di partenza dei parametri lipidici erano pressoché sovrapponibili per ogni statina, sebbene la significatività statistica nei confronti del gruppo posto a dieta alimentare si è raggiunta solo per atorvastatina e simvastatina ed in parte per fluvastatina. Come misura della efficacia terapeutica sono stati considerati due parametri: il raggiungimento dell'obbiettivo terapeutico e la riduzione percentuale di lipidi x 10 mg di ogni statina utilizzata. Il primo parametro è presentato nella tabella 4. Considerando la FCHL come una patologia ad alto rischio, equivalente alla prevenzione secondaria, i limiti sono posti a LDL-C < 100 mg/dL ed non-HDL-C < 130 mg/dL (vedi metodi). In questo caso il 17.9% dei pazienti hanno raggiunto l'obiettivo LDL-C e 16.9% l'obiettivo non-HDL-C; se invece si considera la FCHL come somma dei fattori di rischio ad essa associati il 50.6% dei pazienti hanno raggiunto

Tabella 4. Percentuale dei pazienti che hanno raggiunto il goal terapeutico massimale (colonne di sinistra) o sub-massimale (colonne di destra) fissate dall'ATP-III.

	LDL-C<100[1] (mg/dL)	nonHDL-C <130[1] (mg/dL)	LDL-C<130[2] (mg/dL)	nonHDL-C<160[2] (mg/dL)
Dieta	8.9%	6.5%	25.6%	23.9%
Atorvastatina	14.3%	11.9%	48.8%*	47.6%*
Simvastatina	31%*	29.5%*	70.7%*	65.9%*
Pravastatina	0%	0%	0%	0%
Rosuvastatina	50%*	50%*	83.3%*	66.7%*
Fluvastatina	28.6%*	14.3%	57.1%*	57.1%*
Tutti	17.9%	16.9%	50.6%	46.6%

[1]=obiettivo primario (LDL-C) e secondario (nonHDL-C) della terapia della FCHL (patologia considerata come equivalente cardiovascolare). [2]=obiettivo primario (LDL-C) e secondario (nonHDL-C) della terapia della FCHL (patologia considerata come somma dei fattori di rischio; vedi metodi). *=χ^2 test vs. soggetti in Dietoterapia. P di significatività <0.05.

Figura 1. Riduzione percentuale dei parametri lipidici per 10 mg di statina somministrata.



CT=colesterolemia totale; TG=trigliceridemia; HDL=Colesterolemia HDL; NHCT=non HDL colesterolemia.
*ANOVA test. Test post-hoc di Bonferroni, $p < 0.05$ *vs* gli altri gruppi.

l'obiettivo LDL-C e 46.6% l'obiettivo non-HDL-C. L'analisi per tipo di statina somministrata mostra che: nessun paziente trattato con pravastatina ha raggiunto alcun obbiettivo terapeutico. Rosuvastatina e simvastatina, insieme alla fluvastatina (per il solo LDL-C), ma non atorvastatina, hanno mostrato di raggiungere l'obbiettivo più severo rispetto alla sola dieta, anche l'atorvastatina si differenzia dalla sola dieta quando si considera l'obiettivo meno severo.

La potenza delle statine nel loro effetto ipolipemizzante è mostrato nella figura 1 dove è mostrata la riduzione percentuale di lipidi x 10 mg di statina somministrata. In tale figura si nota che ad eccezione di pravastatina e fluvastatina i cui effetti sono significativamente più deboli, tutti i parametri lipidici sono stati ridotti in misura simile da atorvastatina, simvastatina e rosuvastatina, non mostrando fra loro differenze significative.

Discussione

L'Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL) è la più comune dislipidemia genetica nell'uomo, ed è associata a cardiopatia ischemica prematura[2,3]. La terapia dell'FCHL si fonda essenzialmente sulla terapia farmacologica. Per ridurre il colesterolo LDL e i trigliceridi le classi di farmaci oggi disponibili sono le statine, le resine sequestranti gli acidi biliari, l'acido nicotinico, i fibrati, gli acidi grassi polinsaturi omega 3, e l'ezetimibe. In questo studio sono presentati i dati relativi all'utilizzo delle statine in monoterapia. L'analisi della nostra casistica mostra una notevole diffusione della malattia cardiovascolare. Nella tabella 2 si evidenzia un'alta prevalenza di pregresso infarto miocardico, che nei maschi circa 10 volte maggiore rispetto ad una "popolazione normale" sovrapponibile per età[14,15]. I nostri dati sono simili, almeno per il sesso maschile, a dati pubblicati su pazienti selezionati per MCV precoce che hanno mostrato in pazienti affetti da FCHL prevalenze di MCV fra 11 e 14%[12,16]. Per quanto riguarda l'incidenza di Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2) non abbiamo riscontrato una prevalenza più elevata rispetto ad altri studi su popolazioni generali siciliane[14,15]. Anche se la prevalenza di DMT2 non sembra elevata, un'altissima percentuale di pazienti presenta familiarità positiva per diabete (tabella 2). Questo dato è in accordo con l'ipotesi che la Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL) e la Sindrome Metabolica condividano una suscettibilità genetica comune. L'elevata prevalenza di malattia cardiovascolare della FCHL si evince anche dal riscontro di un'elevata familiarità per malattie cardiovascolari: infatti l'88,7% dei pazienti con FCHL ha mostrato di avere un'anamnesi familiare positiva per MCV. L'FCHL presenta anche una elevata correlazione con la steatosi epatica, la cui prevalenza globale nella nostra casistica era pari al 42,6%. Questo dato è in linea con preceden-

ti osservazioni, anche se prevalenze superiori al 70 % sono state riportate in letteratura[17].

L'analisi di efficacia delle diverse statine nella terapia della FCHL è partita dalla considerazione che la scelta della statina da utilizzare prescindeva dai livelli lipidici da trattare, come si evince dalla tabella 3. La tabella 4 sintetizza i risultati ottenuti in termini di goal terapeutico, che rappresenta la misura più attendibile della efficacia della terapia ipolipemizzante. Infatti, la valutazione dei livelli iniziali di LDL-C non è sempre possibile in quanto in molti pazienti gli elevati livelli di trigliceridi impediscono il calcolo delle LDL-C. Le linee guida ATPIII NCEP[13], che stabiliscono i livelli lipidici da considerare come goal terapeutico, sono poco chiari per quanto riguarda la FCHL. Infatti, mentre è codificato che la ipercolesterolemia familiare (FH) vada considerata come una equivalente cardiovascolare, considerando di fatto la terapia della FH pari alla prevenzione secondaria, ciò non è vero per la FCHL sebbene essa sia associata ad un elevato rischio di malattia cardiovascolare precoce. Nella nostra analisi abbiamo voluto considerare i due possibili scenari, considerando un target più severo ed equiparando la FCHL alla FH, ed un target meno severo considerando solo i fattori di rischio che la FCHL riassume. Per le iperlipidemie miste, le linee guida prevedono un obiettivo primario, rappresentato dal colesterolo LDL, che deve essere inferiore a 100 mg/dL (obiettivo massimale) o 130 mg/dL (obiettivo sub-massimale), ed un obbiettivo secondario[13] teso alla riduzione dei valori di trigliceridi, utilizzando però una misura surrogata dei livelli di lipoproteine VLDL circolanti, cioè il colesterolo non-HDL (non-HDL-C). Quest'ultimo parametro deve essere inferiore a 130 mg/dL (obiettivo massimale) o 160 mg/dL (obiettivo sub-massimale). Da questa analisi emerge che la rosuvastatina è stata la molecola più efficace nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico; seguono in ordine decrescente d'efficacia la simvastatina, la fluvastatina, l'atorvastatina ed infine la pravastatina che ha ottenuto risultati molto modesti, sebbene i pochi casi trattati con pravastatina limitino la significatività del risultato.

La minore efficacia di atorvastatina è dovuta probabilmente alla predilezione per dosaggi ridotti, visto che a parità di dosaggio è fra le statine più potenti (vedi oltre). Infatti la figura 1 mostra la potenza delle singole statine tramite la valutazione della riduzione percentuale dei parametri lipidici per 10 mg di statina somministrata. Questa analisi mostra che la rosuvastatina produce le maggiori riduzioni della colesterolemia totale e colesterolemia non-HDL rispetto alle altre statine. In questo caso la pravastatina non si discosta molto dalla fluvastatina mostrando a una potenza significativamente inferiore rispetto alle altre statine. Per quanto riguarda il colesterolo HDL, la statina che ha prodotto il maggiore incremento di questo parametro è stata la rosuvastatina, seguita dalla pravastatina, invece la fluvastatina si è rivelata meno potente, anche se non in misura significativa. La fluvastatina dimostra inoltre di essere significativamente meno potente sulla trigliceridemia. Il nostro studio conferma, in un campione con dislipidemia genetica, i dati ottenuti dallo studio STELLAR[18], che ha mostrato in soggetti con ipercolesterolemia una maggiore efficacia della rosuvastatina seguita dall'atorvastatina e dalla simvastatina, mentre la pravastatina si è dimostrata molto meno potente. Il nostro risultato è anche in accordo con un trial del DISCOVERY study group[19], condotto su pazienti con ipercolesterolemia e ad alto rischio di CHD: anche questo studio ha affermato la superiorità della rosuvastatina rispetto all'atorvastatina nel ridurre i livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL. Inoltre il DISCOVERY study ha ottenuto un incremento dell'HDL-C significativamente maggiore con la rosuvastatina rispetto all'atorvastatina[20].

In conclusione, la mono-terapia con statine nel controllo dei valori lipici della iperlipidemia familiare combinata risulta solo parzialmente efficace, infatti anche utilizzando i livelli soglia più permissivi delle linee guida ATPIII-NCEP, solo il 50% circa dei pazienti raggiunge l'obbiettivo terapeutico. Le statine di nuova generazione sembrano, a parità di dosaggio, esercitare effetti più rilevanti sul controllo dei parametri lipidici. TiM

Bibliografia

1. Porkka KVK, Nuotio I, Pajukanta P, *et al.* Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis 1997; 133:245-253.
2. Cabezas MC, de Bruin TW, Jansen H, *et al.* Impaired chylomicron remnant clearance in familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb 1993; 13:804-814.

3. **Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, *et al.*** Coronary Artery Disease Risk in Familial Combined Hyperlipidemia and Familial Hypertriglyceridemia. *Circulation* 2003; 108:519.
4. **Eurlings PMH, van der Kallen CJH, Geurts JMW, *et al.*** Identification of differentially expressed genes in subcutaneous adipose tissue from subjects with familial combined hyperlipidemia. J Lipid Research 2002; 43:930-935.
5. **Allayee H, Aouizerat BE, Cantor RM, *et al.*** Families with familial combined hyperlipidemia and families enriched for coronary artery disease share genetic determinants for the atherogenic lipoprotein phenotype. JHum Genet.1998.63(2): 577–585.
6. **Aguilar-Salinas CA, Barrett PHR, Pulai J, *et al.*** A familial combined hyperlipidemic kindred with impaired apolipoprotein B catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997*; 17:72-82.
7. **Pei W, Baron H, Muller-Myhsok B, *et al.*** Support for linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23 in Chinese and German families. Clin Genet 2000; 57:29-34.
8. **Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP.** Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. Hum Molec Genet 2004; 13:149-160.
9. **Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, *et al.*** Familial combined hyperlipidaemia linked to the apolipoprotein AI- CIII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. Nature 1991; 349:161-164.
10. **ter Avest E, Abbink EJ, Holewijn S, *et al.*** Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in pazients with familial combined hyperlipidemia. Eur J Clin Invest 2005; 35:558-564.
11. **Brown MS, Goldstein JL.** Multivalent feedback regulation of HMG-CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid syntesis and cell growth. J Lipid Res 1980; 21:505-517.
12. **Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WT, *et al.*** Hyperlipidemia in coronary heart disease. II: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inhereted disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52:1544-1568.
13. **National Cholesterol Education Program (NCEP)** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106:3143-3421.
14. **Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M, *et al.*** Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality: the Ventimiglia di Sicilia project. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:185-190.
15. **Barbagallo CM, Polizzi F, Severino M, *et al.*** Distribution of risk factors, plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in a small Mediterranean island: the Ustica Project. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12:267-274.
16. **Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, *et al.*** Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85: 2025-2033.
17. **de Bruin TW, Georgieva AM, Brouwers MC, *et al.*** Radiological evidence of nonalcoholic fatty liver disease in familial combined hyperlipidemia. Am J Med 2004; 116:847-849.
18. **McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, *et al*; STELLAR Study Group.** Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. Curr Med Res Opin 2003; 19:689-698.
19. **Strandberg T, Feely J, Sigurdsson E.** Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: A DISCOVERY study. Clinical Therapeutics 2004; 26:1821-1833.
20. **Fonseca F, Ruiz A, Cardona-Muñoz E, *et al.*** The DISCOVERY PENTA study: a DIrect Statin COmparison of LDL-C Value - an Evaluation of Rosuvastatin therapY compared with atorvastatin. Current Medical Research and Opinion 2005; 21:1307-1315.