

## DISLIPIDEMIE: REALTÀ NELLA REGIONE SARDEGNA

**Paolo Pintus**

Centro per le Malattie Dismetaboliche e l'Arteriosclerosi, Dipartimento Internistico, Az. Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

### LDL-Apheresis in Sardinia, Italy

*A steady increase in mean serum cholesterol levels has been observed in the Sardinian population over the past three decades, probably related to modifications in the diet such as the introduction of fast food; however, the mean serum values are still lowest compared with the other Italian regions. These data clearly contrast with the presence in our area of five LDL-apheresis centers where, in 20 years of activity, over 16,000 treatments were performed in 60 patients, accounting for 30% of LDL-apheresis-treated patients in Italy. The contrast is even more surprising when one considers that Sardinia has a population of only 1.6 million, i.e., 2.8% of the Italian population. A recessive form of familial hypercholesterolemia, called ARH, was recently discovered and studied in the Sardinian population. It has a prevalence of about 1:38,000-40,000 for homozygous and double heterozygous subjects, who show clinical features similar to those of classical homozygous familial hypercholesterolemia, a disease characterized by autosomal dominant transmission.*

Conflict of interest: None

Financial support: The author received no financial support for the preparation of this article.

### KEY WORDS:

ARH,  
FH,  
Hypercholesterol-  
emia,  
LDL apheresis

### PAROLE CHIAVE:

ARH,  
FH,  
Ipercolesterole-  
mia,  
LDL-Aferesi

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Pintus  
Direttore Centro per le Malattie  
Dismetaboliche e l'Arteriosclerosi  
Dipartimento Internistico  
Az. Ospedaliera G. Brotzu  
P.le Ricchi 1  
09134 Cagliari  
e-mail: paolopintus@aob.it

### LDL-AFERESI IN SARDEGNA

Nel corso del progetto CNR "ATS-RF2" del 1978 i valori medi di colesterolemia rilevati in Sardegna erano risultati decisamente più bassi (M 189/F 183 mg/dL) rispetto ad altre regioni italiane (1), verosimilmente per l'alimentazione prevalentemente povera di grassi e incentrata particolarmente sul consumo di carboidrati.

Un decennio più tardi, il progetto regionale ATS-Sardegna (2, 3) evidenziava un aumento della colesterolemia di oltre 10 mg/dL in entrambi i sessi (M 204/F 196 mg/dL) e tale tendenza, molto probabilmente legata a modificazioni negative dello stile di vita, come, per esempio l'introduzione nella dieta dei "fast foods", è stata confermata nel 2002 dai dati del Progetto Cuore (4) condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (M 209/F 207 mg/dL) (Fig. 1), che, tuttavia, confermano la più bassa colesterolemia media del

gruppo SUD/ISOLE rispetto alle altre regioni italiane e alla media nazionale (Fig. 2).

Questi dati contrastano in modo evidente con la presenza nella nostra regione (Fig. 3) di ben 5 centri in cui si pratica la terapia di LDL-Aferesi, nei quali, in oltre 20 anni di attività (il CMDA di Cagliari è partito nel 1986), sono stati praticati ben 16.000 trattamenti su oltre 60 pazienti, che rappresentano il 30% del numero dei soggetti in trattamento in ambito nazionale; il contrasto appare ancora più sorprendente se si considera che la Sardegna ha una popolazione di soli 1.600.000 di abitanti, pari al 2.8% degli italiani.

Tra le indicazioni alla terapia di LDL-Aferesi (5), recentemente riviste nell'ultima *Consensus Conference Italiana* che si è tenuta a Roma nel Maggio del 2009 (Fig. 4), si può trovare la spiegazione di tale contrasto: le ipercolesterolemie ereditarie monogeniche comprendono una forma recessiva, denominata ARH, individuata e studiata recentemente nella popolazione

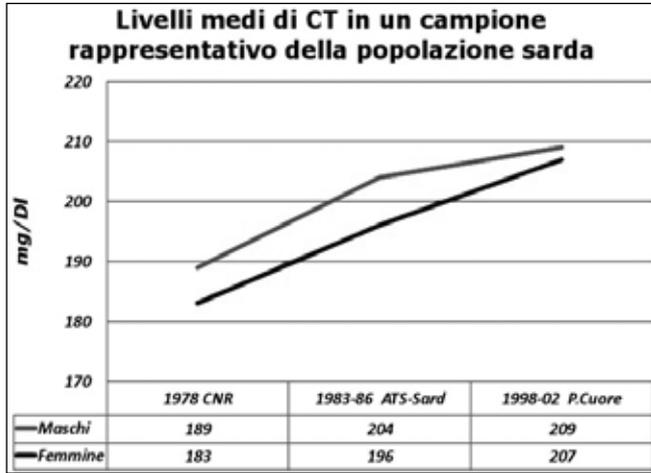


Fig. 1 - Livelli medi di colesterolemia totale in un campione rappresentativo della popolazione sarda.

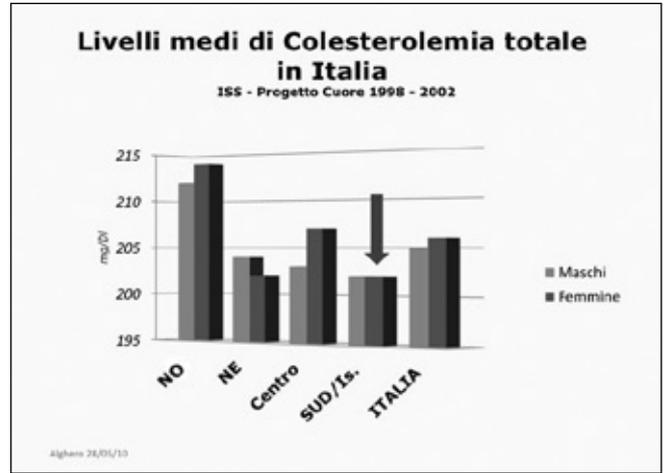


Fig. 2 - Livelli medi di colesterolemia totale in Italia (ISS - Progetto Cuore 1998-2002).

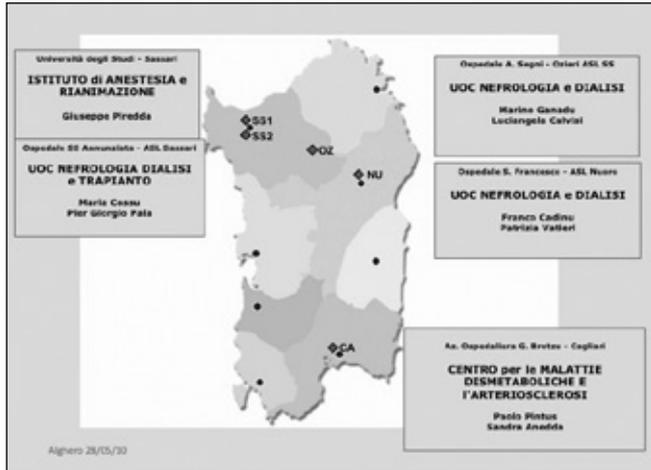


Fig. 3 - Centri di LDL-Aferesi in Sardegna.



Fig. 4 - Indicazioni alla terapia di LDL-Aferesi.

sarda (6), dove è stata stimata una prevalenza di circa 1:38.000-40.000 per gli individui con omozigosi o con doppia eterozigosi, corrispondente a circa 1:120-130 abitanti portatori di singola eterozigosi.

Il gene responsabile di ARH è stato individuato nel cromosoma 1 p35, dove sono state identificate 8 mutazioni a carico degli 8 esoni; la funzionalità recettoriale per LDL è normale o solo moderatamente ridotta nei fibroblasti, mentre è gravemente alterata a livello epatico e linfocitario per un difetto nell'espressione di una proteina necessaria per l'internalizzazione delle particelle LDL (7). Il paziente affetto (omozigote o con doppia eterozigosi) ha un fenotipo clinico molto simile a quello dell'ipercolesterolemia familiare (FH) omozigote, con livelli di LDL-C molto elevati,

xantomatosi e malattia coronarica prematura (8).

I pazienti sardi affetti da ARH trattati con terapia aferetica (circa 40) rappresentano, pertanto, oltre i 2/3 del totale, seguiti da 13 soggetti con FH eterozigote, da 1 con FH omozigote e da 9 con altre dislipidemie (Tab. I).

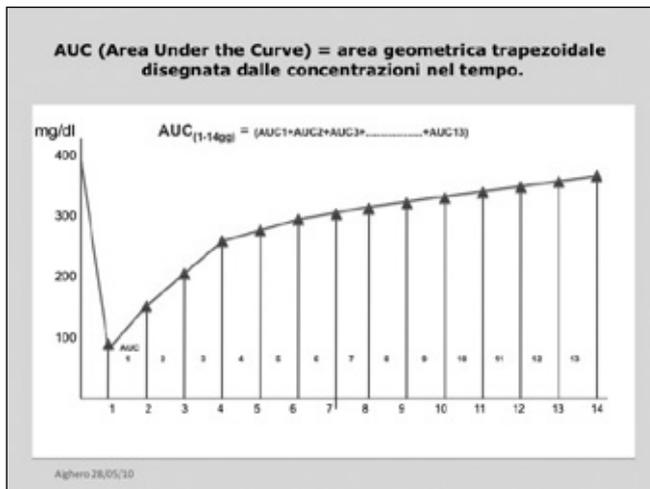
I dati dell'anno 2009 riferiti ai sistemi utilizzati (Tab. II) variano a seconda dei centri, così come la frequenza media di trattamento, che, per vari motivi, tra i quali anche la compliance dei pazienti, non sempre è possibile mantenere nei termini ideali, in modo che l'esposizione media ai livelli di colesterolemia sia la più bassa e favorevole per un migliore controllo del rischio cardiovascolare (Fig. 5).

**TABELLA I - PATOLOGIE DEI PAZIENTI IN TERAPIA DI LDL-AFERESI IN SARDEGNA NELL'ANNO 2009**

	SS1	SS2	OZ	NU	CA	
ARH	16	6	2	2	14	40
FH	1	-	-	-	-	1
HeFH	4	1	-	-	8	13
Altre dislip.	3	1	-	-	5	9
TOT.	24	8	2	2	27	63

**TABELLA II - SISTEMI UTILIZZATI NEI CENTRI DI LDL-AFERESI IN SARDEGNA NELL'ANNO 2009**

	SS1	SS2	OZ	NU	CA	
Fresenius DALI	23%	-	-	-	20%	197
Kaneka LIPOSORBER	59%	100%	100%	100%	27%	616
BBraun HELP	18%	-	-	-	53%	366
# Trattamenti	346	189	46	22	576	1179

**Fig. 5 - Esposizione media ai livelli di colesterolemia in un paziente in terapia aferetica con frequenza quindicinale.**

## RIASSUNTO

I dati esistenti relativi ai valori medi di colesterolemia nella regione Sardegna degli ultimi tre decenni mostrano un costante aumento, legato verosimilmente a modificazioni negative delle abitudini di vita, come, per esempio, l'introduzione dei fast foods nella dieta; tuttavia, tali valori rimangono comunque tra i più bassi rispetto alle altre regioni italiane. Questi dati contrastano in modo evidente con la presenza, nella nostra regione, di ben 5 centri in cui si pra-

tica la terapia di LDL-Aferesi, nei quali, in oltre 20 anni di attività, sono stati praticati ben 16.000 trattamenti su oltre 60 pazienti, che rappresentano il 30% del numero dei soggetti in trattamento in ambito nazionale; il contrasto appare ancora più sorprendente se si considera che la Sardegna ha una popolazione di soli 1.600.000 di abitanti, pari al 2.8% degli italiani. È presente, infatti, nell'isola, una forma recessiva di ipercolesterolemia familiare, denominata ARH, individuata e studiata recentemente proprio nella popolazione sarda, in cui si è rilevata una prevalenza di circa 1:38.000-40.000 per gli individui con omozigosi o con doppia eterozigosi, forme sovrapponibili clinicamente alla classica FH omozigote a trasmissione dominante.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council.
2. Distribution of some risk factors for atherosclerosis in nine Italian population samples. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 338-46.
3. Gruppo di ricerca ATS-Sardegna. I fattori di rischio dell'arteriosclerosi in Sardegna. *Giorn Arterioscl* 1987; 12: 115-91.
4. Muntoni S, Pintus F, Mascia P, et al. Mean Levels and Distribution of Some Risk Factors for Atherosclerosis In Sardinia: The ATS Sardegna Survey. *Eur J Epidemiol* Vol. 7 n. 1, January 1991, p. 39-47.
5. Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, et al. Distribuzione del rischio cardiovascolare globale nella popolazione italiana: risultati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. [Distribution of the global cardiovascular risk in the Italian population: results from the cardiovascular epidemiologic observatory]. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 279-84.
6. Stefanutti C. LDL Aferesi nelle dislipidemie II Consensus Conference Italiana sulla LDL-Aferesi, Roma 15 Maggio 2009.
7. Zuliani G, Pacifico A, Ciccarese M, et al. Familial recessive hypercholesterolemia (FRH): Characterization of 10 homozygotes and 9 obligate heterozygotes. *Atherosclerosis* 2000 Vol. 151 n. 1 p. 267 (ThP16:W30)
8. Arca M, Zuliani G, Wilund K, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359 (9309): 841-5.
9. Fellin R, Zuliani G, Arca M, et al. Clinical and biochemical characterisation of patients with autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 278-86.