

# Uso appropriato degli interventi disponibili per portare a target la colesterolemia dei soggetti adulti in Italia: focus sui fitosteroli

Manuela Casula<sup>1</sup>, Luca Catapano<sup>1</sup>, Elena Tragni<sup>1</sup>, Alberico L. Catapano<sup>1</sup>, Andrea Poli<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup> Nutrition Foundation of Italy, Milano

## PAROLE CHIAVE

Fitosteroli  
Colesterolo LDL  
Target terapeutico  
Prevenzione  
cardiovascolare

## Sommario

**SCOPO DELLO STUDIO** Definire il numero di soggetti della popolazione italiana adulta che potrebbero raggiungere il proprio target terapeutico della colesterolemia LDL mediante interventi di natura non farmacologica, e specificamente mediante il consumo di alimenti arricchiti in fitosteroli.

**PAZIENTI E METODI** Sono stati esaminati i dati relativi a un campione randomizzato della popolazione italiana adulta (studio CHECK). Dei soggetti non in trattamento con statine al momento del rilievo (N = 4.721) è stato calcolato il target terapeutico per la colesterolemia LDL, secondo le linee guida ATP-III, versione 2004. Per i soggetti con colesterolemia LDL oltre il proprio target è stata quindi calcolata la distanza dal target stesso (in altre parole, la riduzione percentuale della colesterolemia LDL necessaria per raggiungere tale valore).

**RISULTATI** Il 42,3% dei soggetti non a target distava dal proprio target terapeutico per la colesterolemia LDL meno del 15%. In questi soggetti sarebbe possibile raggiungere il target mediante l'uso di alimenti arricchiti in fitosteroli, in aggiunta a un'appropriata alimentazione. Su scala nazionale tale valore corrisponde a circa 3,83 milioni di soggetti. Di questi, in particolare, circa 2,3 milioni potrebbero essere riportati a target semplicemente aggiungendo alla propria dieta alimenti arricchiti in fitosteroli. Un uso sistematico e appropriato di tali alimenti permetterebbe di evitare, in Italia, circa 1.200 eventi vascolari annui.

**CONCLUSIONI** Oltre 2 milioni di soggetti, nel nostro Paese, potrebbero raggiungere l'obiettivo terapeutico per la colesterolemia LDL mediante un uso regolare di alimenti arricchiti in fitosteroli. Un impiego sistematico di questi prodotti eviterebbe circa 1.200 eventi vascolari annui; tale risultato comporterebbe anche un consistente risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale e per la società.

## Introduzione

Il controllo della colesterolemia, e specificamente della frazione legata alle lipoproteine a bassa densità (LDL), rappresenta un intervento di documentata efficacia in prevenzione cardiovascolare. Elevati livelli della colesterolemia LDL, infatti, si associano a un aumento del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari (specie l'infarto miocardico), mentre la riduzione della colesterolemia LDL stessa, ottenuta mediante interventi di natura sia farmacologica sia dietetica, induce una diminuzione del rischio cardiovascolare [1,2].

Al fine di razionalizzare gli interventi di controllo della colesterolemia, fin dagli anni Novanta del secolo scorso le linee guida internazionali sull'argomento hanno definito

\* Corrispondenza: Andrea Poli, Nutrition Foundation of Italy, v.le Tunisia 38, 20124 Milano, e-mail: poli@nutrition-foundation.it

**La riduzione della colesterolemia di un paziente al di sotto del suo "valore target" va considerata, allo stato attuale, l'intervento caratterizzato da maggiore "appropriatezza" nelle strategie di controllo del rischio cardiovascolare del paziente stesso.**

obiettivi terapeutici specifici (i cosiddetti "valori target") per la colesterolemia LDL, da raggiungere nell'ambito degli interventi di carattere preventivo. La riduzione della colesterolemia di un paziente al di sotto del suo "valore target" va considerata, allo stato attuale, l'intervento caratterizzato da maggiore "appropriatezza" nelle strategie di controllo del rischio cardiovascolare del paziente stesso [1].

I "valori target" decrescono al crescere del livello di rischio cardiovascolare globale; nelle linee guida statunitensi essi variano in un intervallo molto ampio (da 70 mg/dL per i soggetti ad altissimo rischio cardiovascolare, fino a 160 mg/dL per i soggetti con un rischio molto basso), mentre nelle linee guida europee la distanza tra gli estremi del target suggerito per i soggetti ad alto e a basso rischio è più limitata (80-115 mg/dL) [1-3]. È evidente che raggiungere il target terapeutico implica, sul piano clinico pratico, l'adozione di strategie differenti a seconda della distanza tra il valore di partenza della colesterolemia LDL di un paziente e il suo target. Gli interventi, infatti, dovranno essere tanto più efficaci quanto maggiore è la distanza tra i valori basali e i valori "di arrivo". Attualmente, gli interventi farmacologici di controllo della colesterolemia LDL costituiscono una rilevante fonte di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nonostante alcuni farmaci della categoria delle statine (i più impiegati in questo ambito) siano ormai generici e, quindi, i loro costi di mercato si siano nettamente ridotti. Gli ipocolesterolemizzanti sono, infatti, tra le classi di farmaci maggiormente prescritte.

In tale contesto, appare quindi opportuno definire in modo preciso gli ambiti di utilizzazione appropriata dei vari strumenti disponibili per ridurre la colesterolemia, con l'obiettivo di ottimizzarne l'uso e (ove possibile) di contenere i corrispondenti costi a carico del SSN.

Le informazioni relative alla distribuzione dei soggetti con vari livelli di rischio nella popolazione italiana sono tuttavia piuttosto scarse. È poco nota, di conseguenza, anche la distribuzione, nella popolazione, dei corrispondenti livelli target per la colesterolemia LDL. Recentemente, utilizzando i dati dello studio CHECK [4], abbiamo definito la distribuzione del target per il colesterolo LDL, e la distanza individuale dal target stesso, in un campione di circa 5.500 soggetti rappresentativi della popolazione italiana adulta (Tabb. 1 e 2, Fig. 1).

Obiettivo della presente analisi è la modellizzazione degli effetti di differenti strategie di controllo della colesterolemia LDL in un campione rappresentativo della popolazione italiana adulta, e la definizione, in particolare, dei soggetti che possono raggiungere il proprio target terapeutico mediante interventi di carattere non farmacologico o, invece,

**Tabella 1**  
Criteri di categorizzazione del rischio cardiovascolare globale e corrispondenti target terapeutici per il colesterolo LDL utilizzati nello studio CHECK

Classi di rischio cardiovascolare	Criteri di categorizzazione del rischio	Target colesterolo LDL
Basso	RCVG < 10%	160 mg/dL
Medio	10% " RCVG < 20%	130 mg/dL
Alto	Malattia coronarica conclamata o equivalenti coronarici (diabete, ICP, AOP) o RCVG ≥ 20%	100 mg/dL
Molto alto	Malattia coronarica conclamata + diabete, o fumo, o SM, o ipertensione non controllata	70 mg/dL

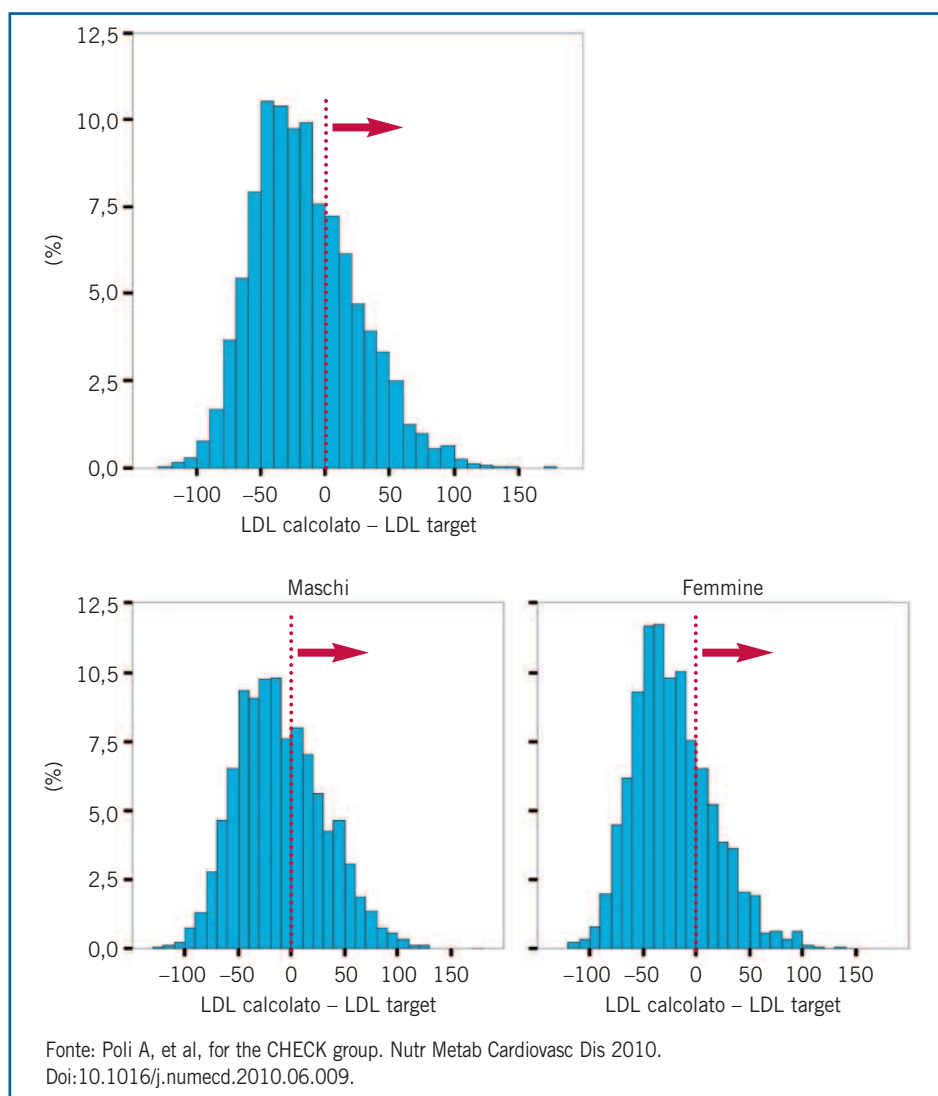
Legenda: RCVG = rischio cardiovascolare globale; ICP = ictus cerebrale progressivo; AOP = arteriopatia obliterante periferica; SM = sindrome metabolica.  
Fonte: Poli A, et al, for the CHECK group. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010. Doi:10.1016/j.numecd.2010.06.009.

**Tabella 2**  
Classificazione dei soggetti del campione CHECK in base al rischio cardiovascolare

Classi di rischio cardiovascolare	Totale (N = 5.459)		Maschi (N = 2.722)		Femmine (N = 2.737)	
	N	%	N	%	N	%
Basso	3.558	65,2	1.429	52,5	2.129	77,8
Medio	575	10,5	396	14,5	179	6,5
Alto	999	18,3	662	24,3	337	12,3
Molto alto	327	6,0	235	8,6	92	3,4

Fonte: Poli A, et al, for the CHECK group. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010. Doi:10.1016/j.numecd.2010.06.009.

**Figura 1**  
Distanza (in mg/dL) tra LDL calcolato e LDL target per i soggetti dell'intero campione (sopra) e, separatamente, per i soggetti di sesso maschile e femminile (sotto). Le linee tratteggiate e le frecce definiscono l'area dei soggetti con colesterolo LDL superiore al proprio target terapeutico e, quindi, candidati a un intervento correttivo della colesterolemia LDL



*L'impiego di alimenti arricchiti in fitosteroli, nell'ambito delle strategie di controllo della colesterolemia, è consolidato.*

mediante interventi terapeutici di maggiore efficacia e costo (essenzialmente, i farmaci della categoria delle statine).

Tra gli interventi di carattere non farmacologico, si porrà un focus specifico sui fitosteroli. L'impiego di alimenti arricchiti in fitosteroli, nell'ambito delle strategie di controllo della colesterolemia, è infatti consolidato e numerose evidenze hanno definito efficacia, sicurezza, relazione dose-risposta di alimenti arricchiti con i fitosteroli in rapporto alla loro capacità di ridurre la colesterolemia [5-7].

## Pazienti e metodi

Nello studio CHECK [4], i 400 medici di Medicina Generale partecipanti allo studio hanno estratto dagli elenchi dei loro assistiti, mediante una procedura randomizzata, 16 soggetti di età compresa tra 40 e 79 anni. È importante sottolineare che, in Italia, l'intera popolazione residente è iscritta negli elenchi della Medicina Generale: i pazienti della Medicina Generale stessa coincidono, quindi, in prima approssimazione con l'universo della popolazione italiana (sono infatti escluse solamente le persone irregolarmente presenti nel Paese).

Ogni soggetto della coorte complessiva così ottenuta (N = 5.459) è stato sottoposto a una valutazione anamnestica e clinica standardizzata da parte del proprio medico e a un prelievo di sangue a digiuno, sul quale un unico laboratorio centralizzato (Fleming SpA, Brescia) ha effettuato la determinazione di alcuni parametri di natura biochimica

---

*La popolazione reclutata ha mostrato una distribuzione dell'età, delle principali caratteristiche antropometriche e dei principali marker di rischio cardiovascolare analoga a quella dei dati pubblicati dall'ISTAT e da altri studi di coorte nazionali, confermando la correttezza della procedura di randomizzazione e di estrazione del campione.*

---

rilevanti ai fini della stima del rischio cardiovascolare (colesterolemia totale, LDL e HDL, trigliceridemia, livelli sierici dell'apolipoproteina B, glicemia).

La popolazione reclutata ha mostrato una distribuzione dell'età, delle principali caratteristiche antropometriche e dei principali marker di rischio cardiovascolare analoga a quella dei dati pubblicati dall'ISTAT e da altri studi di coorte nazionali, confermando la correttezza della procedura di randomizzazione e di estrazione del campione.

È stato quindi calcolato, per ogni individuo della coorte, il livello del rischio cardiovascolare globale, mediante la combinazione di dati di natura clinica e l'uso, ove opportuno, dell'algoritmo di stima del rischio cardiovascolare elaborato dall'Istituto Superiore di Sanità a partire da coorti italiane [8]. Per ogni individuo della coorte è stato poi definito l'appropriato livello target per la colesterolemia LDL; è stata in conclusione stimata, secondo la formula  $(\text{LDL osservato} - \text{LDL target})/\text{LDL osservato}$ , la distanza dal target di ogni singolo individuo, espressa come percentuale rispetto al valore basale. Le distanze dal target dei singoli individui sono state quindi raggruppate in classi del 2,5%.

I soggetti già in trattamento con statine al momento dell'arruolamento sono stati, a questo punto, esclusi dall'analisi, essendo la stessa finalizzata a definire l'uso ottimale dei fitosteroli nella popolazione studiata; i soggetti non in trattamento con statine al momento dell'arruolamento (N = 4.721) sono stati classificati in gruppi di trattamento ottimale secondo criteri predefiniti.

I soggetti con una distanza dal proprio target < 15%, in particolare, sono stati attribuiti al gruppo di trattamento "dieta e fitosteroli", sulla base dell'effetto massimale teoricamente ottenibile sulla colesterolemia LDL mediante l'adozione combinata di questi interventi di natura non farmacologica, mentre i soggetti con una distanza dal proprio target > 20% sono stati attribuiti al gruppo di trattamento con statine.

Nell'ambito del gruppo di trattamento con dieta e fitosteroli, sono poi stati definiti differenti sottogruppi, come segue:

- distanza dal target < 5% (area delle indicazioni dietetiche isolate);
- distanza dal target < 10% (area dei fitosteroli "da soli");
- distanza dal target < 15% (area dieta + fitosteroli).

## Risultati

Un terzo dei soggetti della popolazione esaminata è risultato "non a target". Il 42,3% dei soggetti "non a target" è risultato avere una distanza dal proprio target < 15%, mentre il 46,3% aveva invece una distanza dal target > 20%. Nell'ambito del gruppo con distanza dal target < 15%, in particolare, il 16,8% distava dal proprio target meno del 5% e il 30,1% meno del 10%. La distribuzione dei soggetti del campione risultati "non a target" in termini di distanza dal target stesso è presentata nella **Fig. 2**.

Le percentuali così ottenute sono state proiettate alla popolazione italiana di età corrispondente a quella del campione (40-79 anni; N = 29,01 milioni). Con queste assunzioni, si ottiene la stima della distribuzione delle classi di distanza dal target (e quindi di uso appropriato delle differenti strategie ipocolesterolemizzanti prima citate) presentata nella **Tab. 3**.

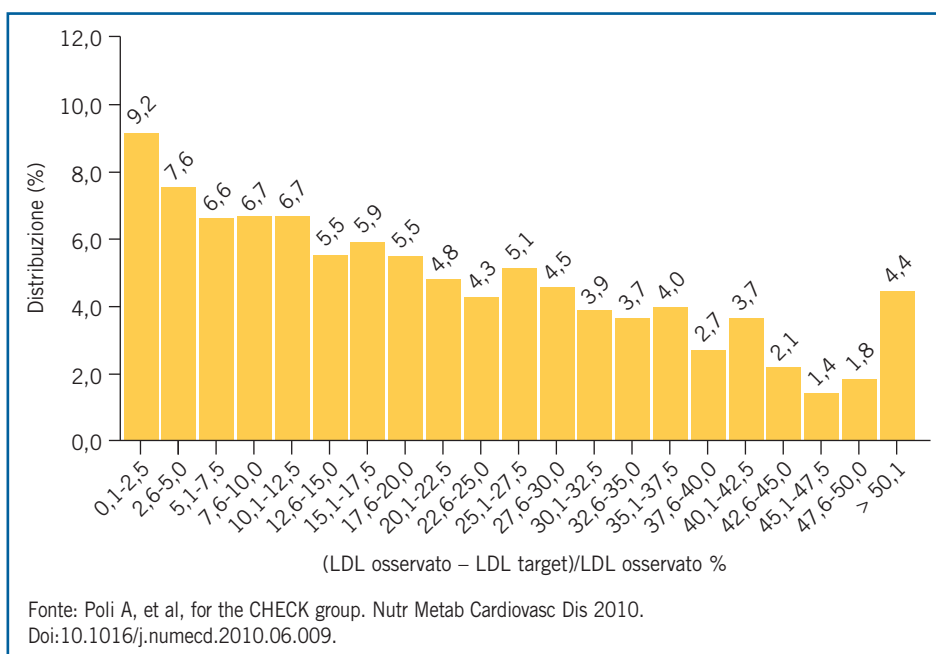
I soggetti adulti che in Italia potrebbero raggiungere il proprio target terapeutico per la colesterolemia LDL impiegando alimenti arricchiti in fitosteroli, associati o no a interventi di natura dietetica (per la loro distanza dal proprio target < 15%), sono quindi complessivamente 3,83 milioni; di questi, 1,52 milioni potrebbe raggiungere il target grazie a una semplice correzione dietetica e 2,3 milioni aggiungendo alla loro dieta un alimento arricchito di fitosteroli.

## Discussione

In una popolazione a basso rischio di eventi cardiovascolari, come quella italiana, circa due terzi dei soggetti adulti hanno una colesterolemia appropriata al proprio livello di rischio, e sono quindi "a target". I soggetti "non a target" sono 9,05 milioni.

Un'elevata percentuale di soggetti "non a target", sulla base dei risultati raccolti nel campione dello studio CHECK, potrebbe riportare la propria colesterolemia LDL entro i

**Figura 2**  
Distanza percentuale  
dal proprio target dei soggetti  
“non a target” del campione  
CHECK



**Tabella 3**  
Candidati a trattamenti  
ipocolesterolemizzanti di varia  
efficacia nel nostro Paese,  
sulla base della relativa  
distanza dal target  
di colesterolo LDL appropriato  
al rispettivo livello di rischio  
cardiovascolare

Gruppi di popolazione	Valore (%)	Subtotale (%)	Totale (milioni)
• Popolazione residente in Italia, di età 40-79 anni			29,01
• “Non a target”	31,2		9,05
Di cui, area “dieta”		16,8	1,52
Di cui, area “fitosteroli”		25,5	2,3
Di cui, area “dieta + fitosteroli”		42,3	3,83
Di cui, area “statine o altri farmaci ipolipidemizzanti”		46,3	4,19

valori del target stesso mediante interventi di correzione di natura non farmacologica, che non comportano costi per il SSN.

I soggetti che potrebbero beneficiare di un uso corretto di prodotti arricchiti in fitosteroli, in questo ambito, sono circa 3,83 milioni, di cui 1,20 milioni (la cui distanza dal proprio target è compresa fra il 5% e 10%) semplicemente aggiungendo un prodotto arricchito in fitosteroli alla loro dieta abituale e 1,11 milioni (con distanza dal target tra il 10% e il 15%) combinando tale integrazione dietetica con una correzione delle caratteristiche generali della dieta stessa. L'impatto salutistico di questi interventi, a livello della sanità pubblica del nostro Paese e dei costi corrispondenti, sarebbe potenzialmente molto elevato.

Limitando l'analisi ai 2,3 milioni di soggetti con distanza dal proprio target compresa tra il 5% e il 15% (anche per sottolineare la corretta sequenza degli interventi di controllo della colesterolemia, che devono iniziare dalla correzione dietetica e aggiungere ulteriori step terapeutici qualora l'intervento non abbia sortito i risultati desiderati), e tenendo conto che il rischio di eventi cardiovascolari maggiori a 10 anni nella coorte CHECK è pari, in media, al 5,2%, si può innanzitutto calcolare (mediante l'algoritmo CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità) che questi soggetti, se non trattati, andrebbero incontro a circa 120.000 eventi cardiovascolari (infarti cardiaci o ictus cerebrali, fatali e non fatali) nei 10 anni successivi, e quindi, in prima approssimazione, a 12.000 eventi annui. Si può inoltre stimare, sulla base della correlazione 1%:1% tra la riduzione della colesterolemia LDL e degli eventi cardiovascolari desunta dai trial di intervento [9], che la riduzione della colesterolemia LDL ottenibile in questi soggetti mediante un uso sistematico di alimenti arricchiti in fitosteroli, pari in media al 10%, si tradurrebbe in una riduzione del 10% di tali eventi, per un totale di circa 12.000 eventi in 10 anni. Circa 1.200 eventi, in prima approssimazione, potrebbero essere evitati ogni anno.

*La riduzione della colesterolemia LDL ottenibile in questi soggetti mediante un uso sistematico di alimenti arricchiti in fitosteroli, pari in media al 10%, si tradurrebbe in una riduzione del 10% di tali eventi, per un totale di circa 12.000 eventi in 10 anni.*

Tale riduzione, sulla base dei DRG attualmente utilizzati per rimborsare i costi di ospedalizzazione per eventi vascolari come l'infarto miocardico o l'ictus cerebrale (pari, sia per l'infarto sia per l'ictus, a circa 3.500 euro per caso) [10], si tradurrebbe in minori costi immediati, per il SSN, superiori a 4 milioni di euro su base annua. Qualora, tuttavia, si tenga conto dei costi derivanti dal passaggio di questi soggetti (circa 1.200 ogni anno, come si ricordava) dalla condizione di "soggetti sani portatori di un fattore di rischio" alla condizione di "malato vascolare cronico", si concluderà che il costo reale della loro gestione complessiva, per il SSN, sarà nettamente maggiore. La sola indicazione all'assunzione cronica di una statina, di un beta-bloccante, di un antiaggregante e di un ACE-inibitore (che rappresentano la terapia cronica di base standard per tali pazienti) comporta costi nell'ordine di centinaia di euro annui, cui andranno aggiunti i costi delle visite specialistiche, delle indagini di laboratorio e strumentali, della perdita di giornate di lavoro.

Un uso mirato e intelligente dei fitosteroli, nella classe di pazienti con appropriata distanza dal target, può quindi permettere di evitare un numero rilevante di eventi cardiovascolari; oltre a tradursi in un importante effetto protettivo sulla salute di molte persone, l'impiego di questi prodotti potrà tradursi in risparmi significativi per il SSN.

## Bibliografia

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
- [3] Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- [4] Poli A, Tragni E, Casula M, et al, for the CHECK group. How many patients need statin treatment in a low cardiovascular risk country? LDL-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010. Doi:10.1016/j.numecd.2010.06.009.
- [5] Chen SC, Judd JT, Kramer M, Meijer GW, Clevidence BA, Baer DJ. Phytosterol intake and dietary fat reduction are independent and additive in their ability to reduce plasma LDL cholesterol. *Lipids* 2009;44(3):273-81.
- [6] Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R. Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on a high-fat diet. *Int J Food Sci Nutr* 2008;59(5):357-67.
- [7] Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res* 2010;61(3):193-9.
- [8] Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(4):393-9.
- [9] Poli A, Corsini A. Reversible and non-reversible cardiovascular risk in patients treated with lipid lowering therapy: analysis of SEAS and JUPITER trials. *Eur J Intern Med* 2010. In press.
- [10] Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. Tariffa unica convenzionale per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Regole e tariffe valide per l'anno 2009. Roma, 27 gennaio 2010.