

UPDATE SULLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE: DALLE EVIDENZE ALLE LINEE GUIDA

SINTESI E ASSORBIMENTO DEL COLESTEROLO: UN BILANCIO FISIOLOGICAMENTE RILEVANTE

ALBERTO CORSINI

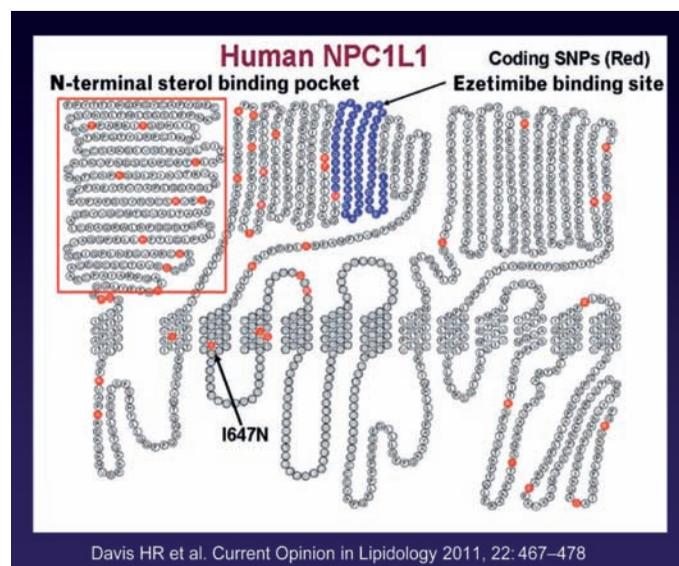
Università degli Studi di Milano

I processi di sintesi e assorbimento del colesterolo sono fondamentali in termini fisiologici, per il ruolo che il colesterolo riveste a livello strutturale e metabolico nel corpo; in termini patologici, per le conseguenze degli squilibri che possono innescare l'aterogenesi; e in termini farmacologici, in quanto la conoscenza e la comprensione di questi processi sono requisiti fondamentali per la scelta dell'approccio terapeutico ottimale.

Il colesterolo nell'organismo è distinguibile in tre pool: un pool miscibile, più mobile, presente nel plasma e a livello di fegato e intestino; un secondo pool, viscerale e periferico, che si equilibra col primo; un pool più stabile, caratterizzato da un lento ricambio, a livello del tessuto adiposo, connettivo e muscolare e delle pareti dei vasi. Quando si parla di sintesi e assorbimento, ci si riferisce perciò solo a una parte del colesterolo corporeo: è la parte responsabile dell'aumento del rischio cardiovascolare, quindi il target degli interventi farmacologici.

Il colesterolo assunto con la dieta viene assorbito dall'intestino. Essendo una molecola lipofila, si è sempre ritenuto che il passaggio avvenisse per diffusione passiva; in realtà, dati recenti hanno fatto ipotizzare la presenza di un trasportatore attivo che veicola la molecola dal lume intestinale all'enterocita, trasportatore identificato nella proteina NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1 protein*). Un'altra importante proteina il

cui ruolo è stato recentemente consolidato è ABCG5/G8 (*ATP-binding cassette heterodimeric transporters G5 and G8*), con funzione di escrezione della molecola lipidica nel lume intestinale. L'assorbimento intestinale netto è quindi il risultato di due contributi opposti, rappresentati dalla cattura degli steroli e dalla loro ri-escrezione; ciò consente un controllo della quantità di colesterolo effettivamente assorbito, allo scopo del mantenimento dell'omeostasi. NPC1L1 è una proteina transmembrana, con una serie di domini altamente lipofili all'interno della cellula, un sito per il riconoscimento della molecola di colesterolo e un loop extracellulare che costituisce il



target del farmaco ezetimibe. Quando non vi è necessità di assorbire colesterolo, la proteina è localizzata a livello del reticolo endoplasmatico; quando si rende necessario l'assorbimento, viene trasferita dal citoplasma dell'enterocita alla membrana. Il legame con il colesterolo comporta una variazione conformazionale che permette l'interiorizzazione della molecola lipidica. Questo trasportatore è altamente espresso a livello intestinale, ma è stato riscontrato anche nei canalicoli biliari, dove permette una ricaptazione del colesterolo presente nella bile. Il colesterolo che entra nell'enterocita e non viene escreto mediante ABCG5/G8 viene incorporato nei chilomicroni per il trasporto al fegato.

Le evidenze sperimentali mostrano una stretta associazione tra assorbimento e sintesi di colesterolo; d'altra parte, è stato osservato che la resistenza insulinica, condizione tipica del paziente diabetico o dismetabolico, è associata ad un aumento della sintesi e a una riduzione dell'assorbimento, a confermare i sistemi di interconnessione tra questi due processi.

Queste osservazioni supportano la logica di un intervento farmacologico che sia indirizzato sia alla fase di sintesi che a quella di assorbimento. Oltre a ciò, la risposta al trattamento con statine (inibitori della sintesi) mostra un'elevata variabilità interindividuale e alcuni studi hanno trovato che la scarsa risposta alla statina è associata a ridotta sintesi di colesterolo e a marcato assorbimento.

Inoltre, come è logico attendersi, in risposta a meccanismi di omeostasi, la riduzione farmacologicamente ottenuta della sintesi di colesterolo porta a una riduzione dei livelli plasmatici della molecola ma, parallelamente, a un aumento dell'assorbimento di colesterolo esogeno. Da ciò il duplice approccio della terapia farmacologica ipolipemizzante, attraverso la combinazione di un farmaco inibitore della sintesi e di

un inibitore dell'assorbimento, come scelta d'elezione per ottimizzare il controllo lipidico.

Ezetimibe è un farmaco in grado di ridurre l'assorbimento di colesterolo in modo dose-dipendente, legandosi alla proteina NPC1L1 in un sito diverso da quello del colesterolo e impedendo la variazione conformazionale necessaria per la formazione del complesso di internalizzazione. La riduzione di assorbimento ottenibile è pari al 50-60%, sia in monoterapia che in associazione. L'associazione con statine bilancia gli effetti secondari e giustifica un beneficio addizionale sulla riduzione del colesterolo LDL (15-20% di ulteriore riduzione).

La minore disponibilità lipidica postprandiale risulta in un minor numero di chilomicroni e con minore contenuto di colesterolo e trigliceridi. Tutto ciò porta a VLDL ridotte in numero e depauperate di lipidi.

Altre evidenze hanno rivelato che l'ipercolesterolemia favorisce l'accumulo di trigliceridi. Il colesterolo libero, essenzialmente di origine intestinale, stimola alcuni recettori nucleari (come LXR, *Liver X Receptors*): questo stimolo è un potente induttore della lipogenesi. La riduzione dell'assorbimento endogeno di colesterolo ha conseguenze anche su questa via.

Queste considerazioni chiariscono come ezetimibe possa controllare l'accumulo di grassi a livello epatico, con conseguenti effetti benefici su sviluppo e progressione della steatosi epatica.

La possibilità di intervenire farmacologicamente su entrambi i meccanismi di sintesi e controllo del colesterolo può incrementare la capacità di raggiungimento dei target lipidici; inoltre, le prospettive future di miglioramento della conoscenza di questi processi e delle proteine che li regolano potranno fornire nuovi obiettivi terapeutici, allo scopo ultimo di ridurre il rischio cardiovascolare dei pazienti.