

COLESTEROLO E COLESTEROLEMIA: DIETA O TERAPIA?



Alfredo Cantafora e Roberto Rivabene

Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, ISS

RIASSUNTO - Il consumo di colesterolo con la dieta e la sua efficienza di assorbimento intestinale sono due processi che contribuiscono a determinare il livello del colesterolo ematico, considerato uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare. Le modificazioni della dieta e dello stile di vita, efficaci nel trattamento delle ipercolesterolemie lievi, devono essere affiancate dalla somministrazione delle statine nelle forme più severe o familiari della malattia. Vi sono però pazienti nei quali la limitata efficacia di questo approccio impone la somministrazione di altri farmaci che agiscono con meccanismi complementari. In questa breve rassegna, dopo aver indicato le più recenti acquisizioni nel campo della fisiologia dell'assorbimento del colesterolo, a tutt'oggi ancora poco esaustiva nei suoi dettagli molecolari, si accenna alle nuove indicazioni farmacologiche e dietetiche che nel loro insieme sembrano aprire nuove e interessanti prospettive per la riduzione della colesterolemia.

Parole chiave: colesterolo, assorbimento intestinale, fitosteroli

SUMMARY (*Cholesterol and cholesterolemia: diet or therapy?*) - The amount of cholesterol in the diet and the rate by which the dietary cholesterol is absorbed are two factors which correlate with plasma cholesterol level, one of the most important cardiovascular risk factors. Whether significant modification both in diet and lifestyle appear to be sufficient in mild hypercholesterolemia treatment, this approach must be implemented with statin administration in severe or familial forms of the disease. However, there is a consistent number of hypercholesterolemic patients for which the inefficacy of statin therapy has been reported. In this case, the necessity of co-administration of drugs able to lower plasma cholesterol via complementary mechanisms is essential. In this short review, we address the most recent discoveries in the physiological pathways of cholesterol absorption, and introduce to new dietary and pharmacologic indications which seems to open new perspectives for cholesterol lowering strategy.

Key words: cholesterol, intestinal absorption, fitosteroli

cantafor@iss.it

Il Reparto di Lipidi ed Arteriosclerosi dell'Istituto Superiore di Sanità svolge da tempo studi sulle basi biochimiche e molecolari delle dislipidemie nell'ambito di progetti di ricerca volti allo sviluppo di metodologie e linee guida per la diagnosi e il trattamento di queste patologie. Queste attività sono supportate da progetti intra ed extra-murari, in collaborazione con centri clinici specialistici e con la Società Italiana di Studio dell'Arteriosclerosi (SISA).

Tra i temi studiati riveste particolare importanza quello del trattamento della ipercolesterolemia, al cui riguardo si registrano alcune novità: l'introduzione di nuovi farmaci per

inibire l'assorbimento intestinale del colesterolo e un crescendo di spot pubblicitari, di modesto livello scientifico, su prodotti naturali, aggiunti o presenti in taluni alimenti, per "combattere" il colesterolo con la riduzione del suo assorbimento intestinale.

Colesterolo e colesterolemia

Il colesterolo non è un nemico da combattere: è un costituente fondamentale delle cellule, che ne temono tanto il deficit da sintetizzarlo in modo da fronteggiare anche la sua totale assenza nella dieta. Il problema, quando esiste, non ►



riguarda genericamente il colesterolo ma il suo eccessivo aumento nel sangue, o ipercolesterolemia, che correla col rischio di malattie cardiovascolari e, in qualche modo, con le abitudini alimentari.

Tutte le cellule producono attivamente colesterolo, ma solo poche lo trasformano e lo eliminano autonomamente. Per aggirare questa limitazione l'organismo utilizza un sistema di smaltimento "centralizzato", epatico, che costringe le cellule periferiche a inviare l'eccesso di colesterolo al fegato mediante le lipoproteine plasmatiche che fungono da "traghetto" ematico di lipidi e colesterolo.

L'ipercolesterolemia è causata, in genere, da un rallentato trasferimento del colesterolo dal suo principale trasportatore ematico (la lipoproteina a bassa densità - LDL) al fegato, da cui consegue aumento della permanenza in circolo e accumulo ematico della frazione LDL.

Esistono forme gravi d'ipercolesterolemia, dette genetiche o familiari, e forme più lievi ma più frequenti, a base multifattoriale, che coinvolgono, oltre ai fattori genetici, anche stile di vita e dieta. In ogni caso, l'aumento della colesterolemia, a prescindere dalle sue cause, incrementa il rischio cardiovascolare.

Il sospetto che il colesterolo alimentare possa provocare ipercolesterolemie e sequele cardiocircolatorie fu avanzato addirittura nel 1913 dal patologo russo Nikolai Anichkov. Successivamente, diversi e autorevoli studi epidemiologici hanno

confermato la correlazione positiva tra consumo di colesterolo, la sua efficienza di assorbimento intestinale e i valori del colesterolo ematico. Tuttavia, è noto anche che all'interno della popolazione si possono osservare risposte estreme della colesterolemia al colesterolo alimentare, poiché il legame tra loro è fortemente influenzato da fattori individuali.

Assunzione del colesterolo con la dieta e sua efficienza di assorbimento

Per comprendere come il colesterolo alimentare possa indurre risposte molto diverse nella colesterolemia basta già considerare due soli tra i parametri che caratterizzano le differenze individuali: il livello d'assorbimento intestinale e la capacità di biosintesi del colesterolo.

L'assorbimento intestinale varia da individuo a individuo tra il 20 e l'80%, con un valore medio che si aggira attorno al 50%. Ciò significa che con un apporto giornaliero di 400 mg di colesterolo al giorno, il colesterolo che supera la barriera intestinale varia da 80 a 320 mg/die, con una media di 200 mg/die.

La biosintesi corporea del colesterolo è la quantità sintetizzata giornalmente da tutti i tessuti e, mediamente, in un maschio adulto, sia aggira attorno ad 1 g al giorno, ma diminuisce se l'apporto alimentare aumenta e viceversa.

Complessivamente, quindi, il bilancio totale giornaliero del colesterolo è di 1.200 mg (200 mg dalla dieta e 1.000 mg dalla biosintesi). Nel caso di un soggetto ipo-assorbitore si avrà, a parità di dieta, un minor apporto di colesterolo (80 mg invece di 200 mg) che richiederà alla biosintesi un aumento compensativo da 1.000 a 1.120 mg/die. In un soggetto iper-assorbitore, invece, il maggior apporto di colesterolo alimentare richiederà alla biosintesi una riduzione compensativa da 1.000 a 880 mg/die.

Individui con il metabolismo correttamente regolato possono compensare con una variazione del 20% della biosintesi differenze d'assorbimento dell'ordine del 60% o fronteggiare una dieta priva di colesterolo aumentando la quota di biosintesi dall'80 al 100% o contrastare un forte aumento del colesterolo alimentare con la diminuzione dell'assorbimento intestinale e della biosintesi corporea. Se in questi stessi individui non sussistono problemi nel trasferimento del colesterolo LDL al

fegato, le concentrazioni ematiche di colesterolo resteranno nella norma a fronte di ampie variazioni del regime alimentare.

Ciò accade nel 25% della popolazione generale. Una proporzione simile, al contrario, manifesta una chiara suscettibilità della colesterolemia alla dieta. Nel restante 50% c'è solo una lieve suscettibilità della colesterolemia alla dieta.

Approcci terapeutici tradizionali per la cura delle ipercolesterolemie

La terapia di forme lievi di ipercolesterolemia, come quelle dovute a problemi d'assorbimento e di biosintesi del colesterolo, può basarsi su modificazioni della dieta (ad esempio, aumento dei vegetali ricchi di fibra, riduzione dei cibi d'origine animale, ecc.) e dello stile di vita (ad esempio, aumento dell'attività fisica). A queste misure si possono utilmente affiancare gli integratori alimentari come fitosteroli, crusca, pectine ed estratti da varie piante. Non c'è, comunque, la certezza che la riduzione dell'assorbimento alimentare abbassi la colesterolemia: difetti della regolazione della biosintesi del colesterolo o del catabolismo delle LDL possono facilmente contrastare i benefici di un ridotto assorbimento alimentare.

L'ipercolesterolemia severa è d'origine genetica, comporta un forte aumento del rischio cardiovascolare e dipende da difetti nel catabolismo delle LDL. Si cura efficacemente con le statine, molecole derivate da metaboliti fungini che inibiscono la biosintesi cellulare del colesterolo interagendo con l'enzima chiave del processo, l'HMGCoA reduttasi. Iper-assorbimento e iper-responsività al colesterolo possono, in tal caso, aggravare ma non determinare il fenotipo della patologia.

In alcuni casi, però, le statine non danno buoni risultati, per la presenza di polimorfismi nel target molecolare del farmaco e per l'associazione con altri difetti metabolici. Per questo motivo e per ridurre le dosi di farmaci non sempre ben tollerati, che devono essere assunti per tutta la vita, c'è da alcuni anni grande interesse per la così detta doppia inibizione. L'inibizione cioè dell'assorbimento e della biosintesi del colesterolo che è stata molto agevolata dallo sviluppo dei farmaci basati sul 2-azetadinone (o Ezetimibe), che bloccano selettivamente l'assor-

bimento intestinale del colesterolo interagendo con il trasportatore intracellulare Niemann-Pick-C1-like1 (NPC1L1) e si associano bene alle statine nel trattamento dei casi più resistenti d'ipercolesterolemia familiare.

Per quanto strano può sembrare, si conoscono bene gli aspetti generali dell'assorbimento del colesterolo, ma sfuggono importanti dettagli dei meccanismi molecolari. Per questo sono di seguito esaminate, singolarmente, le tre fasi dell'assorbimento intestinale del colesterolo e il suo sistema d'efflusso dalle cellule.

Le fasi dell'assorbimento intestinale

Fase intraluminale

L'assorbimento del colesterolo esogeno, associato a quello dei grassi, inizia con l'idrolisi gastrica dei trigliceridi per azione delle lipasi salivari e gastriche. I prodotti d'idrolisi sono quindi trasportati in forma d'emulsione all'intestino tenue per essere miscelati con bile e succo pancreatico. Quest'ultimo contiene vari enzimi lipolitici la cui azione combinata determina l'idrolisi del colesterolo estere e la riorganizzazione dei lipidi assunti con la dieta in micelle miste. Le micelle consentono al colesterolo di diffondere attraverso il sottile film d'acqua e muco che separa il lume dell'intestino dalle membrane delle cellule duodenali e digiunali dove il colesterolo alimentare e quello biliare possono essere incorporati dagli enterociti.

Incorporazione di steroli da parte delle cellule intestinali

La seconda fase del processo d'assorbimento consiste nell'incorporazione degli steroli nel così detto orletto a spazzola della mucosa intestinale con meccanismi che sono ancora sconosciuti. ►



Si ritiene che NPC1L1 sia il target molecolare dei farmaci 2-azetidionici che, per tale via, bloccano l'assorbimento del colesterolo. Questa ipotesi, basata sia su considerazioni teoriche di genomica funzionale che su osservazioni sperimentali *in vitro*, non chiarisce, però, se NPC1L1 è il vero accettore del colesterolo o solo un intermediario nel sistema che trasferisce il colesterolo agli endosomi.

Potrebbe avere un ruolo importante nella captazione intestinale del colesterolo l'alanilaminopeptidasi-N (ANP, o CD13), una proteina trans-membrana del versante apicale dell'enterocita, che presenta due domini lipofili sull'estremità extracellulare in grado d'interagire con il colesterolo e con l'Ezetimibe. La sua localizzazione in aree dell'orletto a spazzola conosciute come "deep apical tubules", che modificano la propria morfologia a seguito di variazioni dei livelli di colesterolo di membrana, fa pensare che essa possa "catturare" il colesterolo micellare per poi trasferirlo ad altri trasportatori.

Fase intracellulare

Il colesterolo penetrato nell'enterocita può seguire due percorsi metabolici distinti. In un caso, il colesterolo è immediatamente esterificato nel reticolo endoplasmatico dall'enzima acil-



colesterolo aciltransferasi-2 (ACAT2) per entrare a far parte dei chilomicroni, lipoproteine ricche in trigliceridi, che veicolano i grassi della dieta nella linfa mesenterica.

Nell'altro caso il colesterolo libero penetrato nell'enterocita interagisce con trasportatori di membrana della famiglia degli "ATP-binding cassette transporters" (o trasportatori ABC), che consentono l'efflusso del colesterolo e di altri steroli dalla cellula. Questo secondo percorso ha una capacità di trasporto inferiore rispetto al primo, ma evita che il colesterolo libero sovraccarichi le membrane e permanga a lungo nella cellula col rischio di subire modificazioni chimiche.

L'efflusso del colesterolo

Si è detto in precedenza che molte cellule esportano il colesterolo in eccesso al fegato per eliminarlo. Alla base di questo meccanismo c'è l'efflusso cellulare del colesterolo che controbilancia i flussi in entrata da biosintesi endogena e captazione delle lipoproteine plasmatiche. L'efflusso avviene mediante particolari trasportatori di membrana della famiglia ABC, i cui membri hanno differenti caratteristiche di trasporto e distribuzione isotipo-dipendente.

I meccanismi d'efflusso sono particolarmente importanti per contenere l'assorbimento dei fitosteroli, analoghi strutturali del colesterolo, presenti negli alimenti d'origine vegetale, ma poco compatibili con le membrane delle cellule animali. Per questo l'intestino ne assorbe meno del 5% grazie alla coppia di trasportatori ABCG5/ABCG8 che restituisce al lume intestinale i fitosteroli penetrati "abusivamente" nell'enterocita assieme al colesterolo. Da difetti di questi trasportatori deriva la mancata estrusione dei fitosteroli verso il lume intestinale e la β -sitosterolemia che ha manifestazioni cliniche simili all'ipercolesterolemia familiare.

Il trasportatore ABCA1 e altri, come ABCG1, localizzati sul versante basolaterale delle cellule polarizzate, consentono l'efflusso del colesterolo libero. Affinché il colesterolo libero abbandoni definitivamente la membrana cellulare deve essere presente in superficie un idoneo accettore, come l'apolipoproteina A-I, che lo inserisce in strutture navette, come le lipoproteine ad alta densità (HDL), che lo trasportano nel sangue.

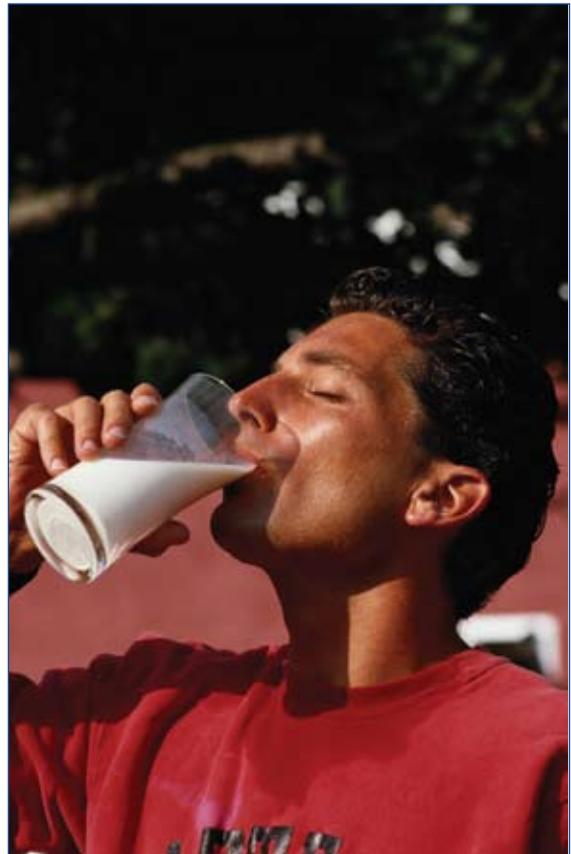
Nuovi approcci per ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo

Qualsiasi intervento per ridurre la colesterolemia con modifiche della dieta deve considerare che alla riduzione dell'apporto esogeno corrisponde una risposta compensativa della biosintesi endogena, attraverso la via della HMGCoA reduttasi, e pertanto con limitata efficacia. Bisogna, inoltre, considerare che un regime alimentare a fini di terapia, per essere più efficace, deve essere ipocalorico, perché è importante non solo ridurre l'apporto dei grassi ma anche quello dei carboidrati, per la riconosciuta capacità dell'insulina di attivare la HMGCoA reduttasi.

Oltre alle terapie prettamente farmacologiche, oggi assume particolare rilievo l'introduzione sul mercato di alimenti arricchiti in fitosteroli che contrastano l'assorbimento del colesterolo.

I fitosteroli sono, come detto prima, componenti naturali di alimenti vegetali con piccole differenze strutturali rispetto al colesterolo che bastano a ridurre drasticamente l'assorbimento intestinale. Si pensa che a elevate concentrazioni nel lume intestinale i fitosteroli formino co-cristalli col colesterolo che non sono assorbiti dall'intestino. Il meccanismo inibitorio dei fitosteroli potrebbe però essere più complesso. Studi recenti condotti nel nostro laboratorio dimostrano che piccole quantità di fitosteroli attivano negli enterociti i recettori nucleari liver X receptor (LXR) e/o farnesoid X receptor (FXR) che sovrintendono all'efflusso del colesterolo con i trasportatori ABC (1).

Recentemente sono stati introdotti nel mercato alimenti a basso contenuto di grassi, come ad esempio, latte parzialmente scremato e yogurt arricchiti con fitosteroli, che hanno dimostrato di poter ridurre la colesterolemia anche del 15%.



Questo ha offerto a un vasto pubblico sensibile ai messaggi che parlano di colesterolo alimenti di facile consumo, in linea con le attuali raccomandazioni alimentari in tema di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Bisognerebbe però fare alcune considerazioni. Nei rari portatori di difetti nel trasportatore ABCG5/ABCG8 il più elevato assorbimento di fitosteroli potrebbe essere più dannoso che benefico. Sarebbe buona norma monitorare l'andamento del trattamento, integrarlo con una dieta appropriata e prestare attenzione a possibili reazioni avverse. Infine, c'è il rischio che il martellante invito all'uso incontrollato di prodotti "naturali" che realmente agiscono sulla colesterolemia faccia sì che persone che dovrebbero essere seguite da uno specialista o che, viceversa, non avrebbero necessità di cura, si lascino tentate da un facile "fai da te". ■

Riferimenti bibliografici

1. Cantafora A, Blotta I, Rivabene R *et al.* Evaluation of RNA messengers involved in lipid trafficking of human intestinal cells by reverse-transcription polymerase chain reaction with competitor technology and microchip electrophoresis. *Electrophoresis* 2003;24:3748-54.