

L'assorbimento intestinale del colesterolo: un bersaglio farmacologico per il controllo dei livelli di colesterolo plasmatici

Alberico L. Catapano, Luca Catapano*, Renato Fellin*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Università degli Studi, Milano,
*Sezione di Medicina Interna 2, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Ferrara

Key words:
Cholesterol; Diet;
Hypercholesterolemia;
Lipoprotein.

A number of clinical studies clearly demonstrate the efficacy of hypocholesterolemic treatment in reducing incident cardiovascular events. The benefit appears to be proportional to the reduction of LDL cholesterol. Recent guidelines suggest an even more stringent target of 70 mg/dl for LDL cholesterol in high-risk subjects. Statins represent a very effective treatment of hypercholesterolemia, and the co-administration of drugs with complementary mechanisms of action, may represent an additional pharmacological tool in clinical practice to achieve the suggested targets for LDL lowering. In this short review we address the most recent discoveries in the physiological pathways of cholesterol absorption and identify the concept of dual inhibition as a therapeutic paradigm that may help in reaching the LDL cholesterol targets in clinical practice.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (10): 779-784)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Alberico L. Catapano
Dipartimento di
Scienze Farmacologiche
Università degli Studi
Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail:
alberico.catapano@
unimi.it

Introduzione

Nonostante la mole di evidenze disponibili in letteratura sulla correlazione diretta fra colesterolemia e patologie cardiovascolari si stima che più di 100 milioni di soggetti negli Stati Uniti siano ipercolesterolemici (livelli di colesterolo plasmatico totale > 200 mg/dl)¹.

Nell'ambito dell'Adult Treatment Panel III (ATP III)¹ sono stati indicati gli obiettivi lipidici "ottimali" per la popolazione generale (colesterolo totale < 200 mg/dl, trigliceridi < 150 mg/dl, colesterolo HDL > 40 mg/dl); inoltre sono stati proposti target differenti di colesterolo LDL in rapporto alla presenza di fattori di rischio per patologie cardiovascolari: LDL ≤ 160 mg/dl in soggetti con meno di due fattori di rischio ed assenza di evidenze di patologie cardiovascolari; LDL ≤ 130 mg/dl in soggetti con due o più fattori di rischio, rischio a 10 anni di sviluppare patologie cardiovascolari pari al 20% ma assenza di evidenze di patologie cardiovascolari in atto; LDL ≤ 100 mg/dl in soggetti con patologia cardiovascolare documentata o cosiddetti "equivalenti" di patologia cardiovascolare (vasculopatia cerebrale, arteriopatia periferica, diabete mellito, aneurisma dell'aorta addominale). Un recente aggiornamento delle linee guida suggerisce un obiettivo per soggetti a

rischio molto elevato < 70 mg/dl per il colesterolo LDL².

In aggiunta al ruolo centrale del colesterolo LDL nel determinare la morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari, anche valori elevati di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL contribuiscono, in quanto fattori di rischio indipendenti, al rischio cardiovascolare. Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, comunemente noti come statine, sono tutt'oggi gli agenti farmacologici più efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo LDL plasmatico. Essi inibiscono il passaggio limitante nella produzione endogena di colesterolo a livello epatico, promuovendo un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL a livello degli epatociti, e conseguentemente accelerando il catabolismo delle lipoproteine ricche in colesterolo e riducendo la sintesi di lipoproteine contenenti apolipoproteina B (VLDL) da parte del fegato.

In un elevato numero di studi clinici randomizzati sia in prevenzione primaria che secondaria il trattamento con statine ha condotto ad una riduzione dei valori di colesterolo LDL del 25-40%, con una conseguente riduzione degli eventi coronarici del 24-37% e della mortalità totale del 30% dopo 5 anni di trattamento³⁻¹³. Nonostante l'utilizzo delle statine un gran numero di soggetti non raggiunge i target lipidici proposti

nell'ATP III, sia per una scarsa compliance terapeutica sia perché in un certo numero di casi le statine, anche al dosaggio massimale possibile, non permettono il raggiungimento di questi obiettivi¹⁴. Considerato che farmaci ipolipemizzanti che agiscono secondo meccanismi diversi sembrano avere effetti additivi, l'utilizzo combinato di statine ed altri agenti ipolipemizzanti (ezetimibe, acido nicotinico, fibrati, resine a scambio ionico²) appare essere un approccio del tutto razionale. In questa breve rassegna si discuteranno le basi razionali di questo approccio farmacologico.

Fisiopatologia dell'assorbimento intestinale del colesterolo

Osservazioni epidemiologiche che hanno valutato i rapporti tra colesterolo e malattie cardiovascolari hanno permesso di chiarire la relazione esistente tra grassi saturi e colesterolo alimentare con i livelli plasmatici di colesterolo. Solo recentemente si è cominciato a far luce sui complessi meccanismi che regolano a livello intestinale l'assorbimento del colesterolo.

Il contributo giornaliero della dieta al pool di colesterolo intestinale è in media di 300 mg. Questa quantità può variare tra i vari individui o popolazioni a seconda delle differenti abitudini alimentari. Nel lume intestinale il colesterolo di origine dietetica si aggiunge ai circa 1000 mg di colesterolo che è contenuto nella bile. Mediamente il 50% della quantità totale di colesterolo presente nell'intestino (1300 mg) viene assorbito, mentre il resto viene eliminato con le feci¹⁵. Si tratta, comunque, di un sistema dinamico: nell'ambito di una notevole variabilità interindividuale nell'assorbimento del colesterolo, si passa da un modesto 20% al 75% ed oltre. Inoltre, dati sperimentali nell'animale e nell'uomo dimostrano come sia possibile modulare la capacità percentuale di assorbimento intestinale del colesterolo in funzione del colesterolo reso disponibile per l'assorbimento: maggiore è la quantità assoluta presente nell'intestino minore sarà la percentuale assorbita¹⁶. Per converso, in condizioni di deficit di colesterolo, l'organismo risponde incrementandone l'assorbimento intestinale; inoltre il colesterolo alimentare non viene immediatamente assorbito a dimostrazione che mentre l'uptake intestinale è rapido il rilascio ai chilomicroni circolanti è un processo più lento. L'insieme di questi dati suggerisce come a livello intestinale siano presenti dei fini meccanismi di regolazione¹⁶.

Nella dieta che consumiamo regolarmente, ed in particolare nei vegetali, sono contenute anche altre sostanze di natura sterolica. L'intestino umano è in grado di discriminare l'assorbimento di colesterolo da quello degli steroli vegetali o fitosteroli. Il contenuto di colesterolo e fitosteroli nella dieta è equivalente; tuttavia mentre il colesterolo, come detto, è assorbito per circa il 50%, la percentuale di fitosteroli assorbita è di norma < 2%¹⁷.

Il processo di assorbimento del colesterolo contenuto nella dieta e nella bile e degli steroli contenuti nella dieta ha dunque inizio nel lume intestinale dove gli steroli vengono solubilizzati grazie all'azione dei componenti della bile (sali biliari e fosfolipidi) in micelle.

Il colesterolo alimentare (300-500 mg) e gli steroli vegetali (150-450 mg) nel lume intestinale subiscono l'azione della bile e degli enzimi pancreatici. Una piccola parte del colesterolo alimentare è in forma di estere e viene trasformato in colesterolo libero da parte delle colesterolo-esterasi pancreatiche. A questo punto il colesterolo libero viene emulsionato in micelle ad opera della bile che contiene fosfolipidi, acidi e sali biliari e monogliceridi. Il colesterolo micellare può quindi attraversare la fase acquosa che sta a contatto con le membrane cellulari degli enterociti. Il colesterolo compete con i fitosteroli per l'uptake da parte degli enterociti a documentare l'esistenza di un meccanismo comune ma altamente specifico che solo recentemente è stato in parte chiarito¹⁸.

Utilizzando metodologie proprie della genomica e della bioinformatica è stata identificata una proteina, la Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) che possiede le caratteristiche del trasportatore di colesterolo ed è espressa soprattutto nella mucosa digiunale di ratto¹⁸. In un modello animale, un topo deficiente di tale proteina, si osserva una marcata riduzione dell'efficienza dell'assorbimento del colesterolo. La sequenza aminoacidica permette di proporre una struttura tipica di proteine di membrana in grado quindi di legare il colesterolo e facilitarne il trasporto verso l'interno (Fig. 1). Di interesse inoltre l'osservazione che l'espressione di questa proteina è particolarmente abbondante nell'intestino tenue, a riprova di un ruolo funzionale in questa sede. Ad oggi non è del tutto chiarito se il colesterolo lega direttamente questa proteina o se la stessa partecipa come componente di un complesso macromolecolare che vede coinvolte altre proteine. Si tratta quindi di un primo target fisiologico interessante per il controllo del circolo enteroepatico del colesterolo.

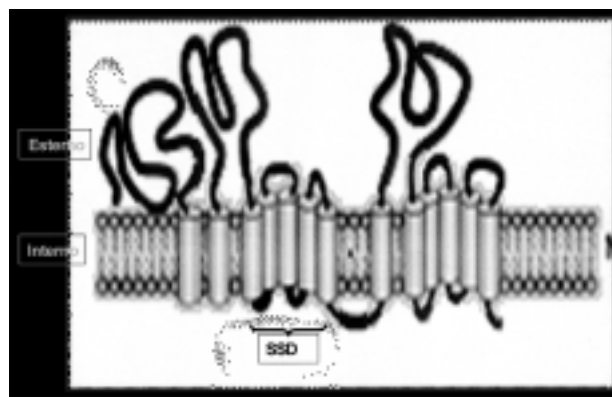


Figura 1. Struttura postulata per la proteina Niemann-Pick C1 Like 1. SSD = sterol sensitive domain.

Una volta attraversata la membrana dei villi intestinali il colesterolo viene esterificato ad opera dell'enzima acilcolesterolo-aciltransferasi (ACAT2). Il colesterolo-estere viene quindi assemblato ad opera della "microsomal triglyceride transfer protein" (MTP) nei chilomicroni, che raggiungono la circolazione sistemica e quindi il fegato, attraverso il dotto toracico¹⁴. Tuttavia tale processo non è immediato ma si sviluppa nell'arco di 24 ore. Durante questo periodo una parte del colesterolo contenuto negli enterociti e la maggior parte dei fitosteroli vengono escreti nel lume intestinale ad opera di tre proteine trasportatrici di membrana: ATP-bin-

ding cassette A1 (ABCA1), ATP-binding cassette G5 e G8 (ABCG5 e 8), queste ultime note anche con il nome di steroline (Figg. 2 e 3). Queste ultime sembrano giocare il ruolo maggiormente rilevante.

Una volta all'interno dell'enterocita il colesterolo può subire due differenti destini: a) essere riscreto nel lume intestinale ad opera di ABCG5 e 8 – le steroline – e di ABCA1 oppure essere esterificato da ACAT2 e prendere la via del reticolo endoplasmatico dove, insieme ai trigliceridi, verrà assemblato sull'apolipoproteina B48 per dare origine ai chilomicroni nascenti. L'esterificazione è specifica per il colesterolo e rende lo

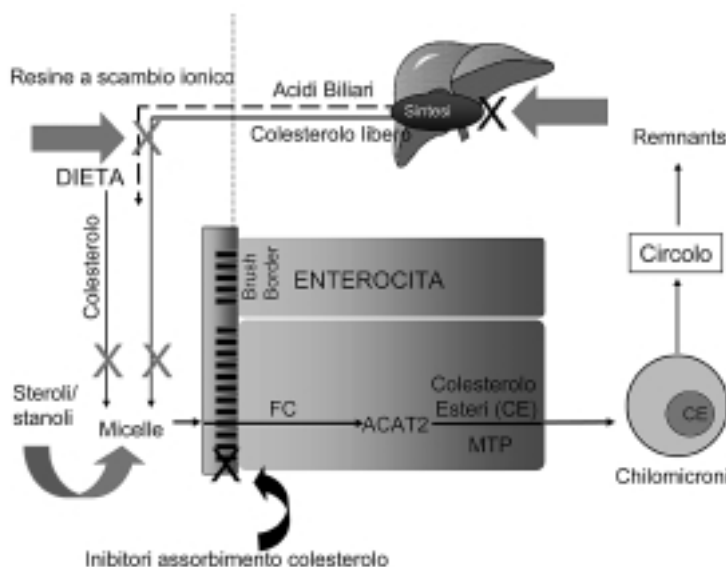


Figura 2. Schema generale per l'assorbimento del colesterolo. I vari meccanismi sono rappresentati in modo schematico. ACAT2 = acilcolesterolo-aciltransferasi; FC = colesterolo libero; MTP = microsomal triglyceride transfer protein.

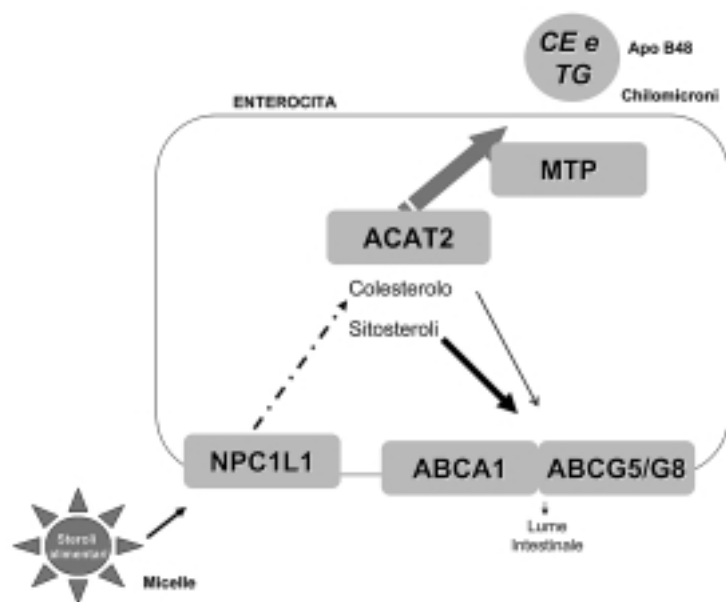


Figura 3. Ruolo dell'acilcolesterolo-aciltransferasi (ACAT2), della microsomal triglyceride transfer protein (MTP) e dei trasportatori di membrana del colesterolo a livello intestinale. ABCA1 = ATP-binding cassette A1; ABCG5/G8 = ATP-binding cassette G5 e G8; CE = colesterolo esteri; NPC1L1 = Niemann-Pick C1 Like 1; TG = trigliceridi.

stesso non disponibile per la secrezione verso il lume intestinale. I fitosteroli non esterificati vengono invece attivamente escreti verso il lume intestinale stesso. La beta-sitosterolemia è una patologia legata ad un difetto del meccanismo di estrusione a livello intestinale dei fitosteroli, dovuto ad un deficit funzionale delle steroline che porta quindi ad un massiccio assorbimento dei fitosteroli^{19,20}. Ruolo essenziale nel processo di inserimento dei lipidi sull'apolipoproteina B48 è svolto dalla proteina MTP. Mentre il ruolo di MTP è cruciale per la formazione dei chilomicroni, tale proteina non sembra essere determinante nel processo di assorbimento. Diverso è, come abbiamo visto, il ruolo di ACAT2 e delle steroline, che in condizioni di eccesso di colesterolo alimentare espletano una funzione regolatrice (Figg. 2 e 3). ACAT2 è una delle due attività enzimatiche conosciute, responsabili dell'esterificazione del colesterolo all'interno delle cellule. ACAT2 è espressa sia negli epatociti che negli enterociti e, rispetto ad ACAT1 presente in altri tessuti, sembra determinante nell'intestino per i processi di esterificazione del colesterolo libero assunto con la dieta. La localizzazione intracellulare di ACAT2 non è certa ma da studi *in vitro* potrebbe essere compartimentalizzata a vari livelli all'interno dell'enterocita, verosimilmente a livello del reticolo endoplasmatico. ACAT2 esterifica il colesterolo e lo rende disponibile per l'assemblaggio all'interno dei chilomicroni (Fig. 3).

Nel 1999 è stato definito il ruolo di ABCA1, quale proteina regolatrice dell'efflusso di colesterolo e determinante della formazione di HDL²¹. Mutazioni genetiche in omozigosi che distruggono la funzione di tale proteina di membrana sono responsabili di una rara patologia, la malattia di Tangier, caratterizzata dalla quasi totale assenza di HDL nel plasma e da un accumulo di colesterolo cellulare. L'osservazione che ABCA1 è presente anche sul polo biliare degli epatociti e sulla membrana degli enterociti ha fatto postulare un suo coinvolgimento nei processi che regolano l'assorbimento e l'eliminazione del colesterolo. Il gene ABCA1 è fortemente regolato dal colesterolo e suoi derivati, gli ossisteroli, attraverso dei recettori, "liver X receptors" (LXR) e "retinoic X receptors" (RXR) che legandosi agli oxisteroli formano un eterodimero - LXR/RXR - che si lega al promotore del gene ABCA1 attivandone l'espressione. Gli studi *in vitro* su di un modello di cellule intestinali hanno dimostrato che i ligandi LXR/RXR aumentano sia l'espressione di ABCA1 che l'efflusso di colesterolo. Tuttavia gli studi *in vivo* hanno prodotto risultati contrastanti. In alcuni modelli animali ABCA1 knock-out, questa proteina sembrerebbe importante per eliminare il colesterolo nel tratto epatobiliare e nell'intestino, riducendone l'assorbimento. Altri studi hanno dimostrato che ABCA1 non gioca un ruolo fisiologicamente importante, mentre altri trasportatori potrebbero essere coinvolti nell'eliminazione biliare ed intestinale del colesterolo²¹.

Sintesi endogena del colesterolo

Un altro importante contributo alla massa del colesterolo circolante deriva dalla sintesi endogena del colesterolo: il fegato contribuisce infatti in modo determinante essendo *in vivo* il sito preferenziale di sintesi dello sterolo²².

Lo schema della via metabolica di sintesi del colesterolo stesso è riportato in figura 4, nella quale viene evidenziato il ruolo fondamentale dell'enzima HMG-CoA reduttasi che risulta la tappa limitante nella sintesi endogena del colesterolo. Questo enzima si localizza di preferenza a livello microsomiale dell'epatocita ed è estremamente sensibile ai livelli epatici di colesterolo. Più alti sono i livelli di colesterolo nell'epatocita e minore sarà la massa e l'attività dell'enzima e quindi la sintesi di colesterolo, di converso quando il colesterolo cellulare si ridurrà, aumenterà la massa dell'enzima e quindi la sintesi di colesterolo. Gli epatociti, ed in generale il nostro organismo, hanno un sistema di controllo dell'omeostasi del colesterolo che si basa anche sulla capacità di ottenerlo dal circolo, per una via mediata dal recettore per le LDL. Anche questa proteina è squisitamente sensibile ai livelli di colesterolo cellulari con una modulazione di direzione del tutto analoga a quella della HMG-CoA reduttasi. Quindi, quando diminuisce la disponibilità di colesterolo cellulare si osserva un aumento della sintesi endogena ed un aumento dell'espressione del recettore con conseguente riduzione dei livelli circolanti di LDL. Analogamente interventi che portano ad una ridotta espressione del recettore portano ad un aumento dei livelli plasmatici delle LDL.

Gli inibitori selettivi dell'attività di sintesi endogena del colesterolo, più comunemente noti come statine, sono degli efficaci farmaci per la riduzione della colesterolemia proprio perché incidono sui meccanismi sopraindicati. L'efficacia clinica delle statine nella riduzione della colesterolemia LDL è da imputarsi alla capacità di inibire la sintesi epatica di colesterolo. L'epa-



Figura 4. Rappresentazione schematica della via di sintesi del colesterolo. HMG-CoA = 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A.

tocita, per riportarsi verso uno stato di equilibrio, risponde con un' aumentata espressione dei recettori per le LDL e conseguente riduzione dei livelli circolanti delle stesse lipoproteine²² (Fig. 5).

Razionale per un approccio farmacologico combinato

La comprensione dei meccanismi di fine regolazione della sintesi ed assorbimento del colesterolo e la loro intima correlazione con la modulazione dei livelli circolanti di colesterolo, in particolare colesterolo LDL, rendono ragione di come interferendo con l'assorbimento del colesterolo o di quello di prodotti che derivano dalla sintesi dello stesso, quali gli acidi biliari, si inducano delle risposte compensatorie del nostro organismo tese ad annullare l'effetto di questi interventi dietetici o farmacologici. Infatti, ad esempio, inibire l'assorbimento degli acidi biliari utilizzando le resine a scambio ionico significa ridurre il ritorno degli acidi biliari stessi al fegato che per produrne *ex novo* necessiterà di colesterolo. L'epatocita se lo procurerà nei modi sopra descritti, aumentando la sintesi dello sterolo ed incrementando l'espressione del recettore per le LDL. Un effetto del tutto analogo si ottiene quando si riduce l'apporto di colesterolo al fegato inibendone l'assorbimento. Questa compensazione fisiologica fa sì che il pieno potenziale di una interferenza con l'assorbimento del colesterolo in termini di riduzione della colesterolemia sia in parte vanificato dal concomitante aumento della sintesi endogena del colesterolo. La comprensione di questi meccanismi giustifica quindi in pieno l'utilizzo delle statine in associazione ad interventi mirati alla riduzione dell'assorbimento del colesterolo o degli acidi biliari. Infatti non permettendo l'aumento della sintesi di colesterolo derivante dall'inibizione dell'assorbimento, si esalterà la risposta attraverso l'aumento dell'espressione del recettore delle LDL con una conseguente marcata riduzione dei livelli circolanti di LDL. Del resto l'associa-

zione tra resine a scambio ionico e statine è un intervento ipolipemizzante utilizzato in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote grave per i quali è necessaria una marcata riduzione dei livelli di colesterolo LDL. La terapia, per gli effetti non desiderati delle resine, non sempre è bene accettata e soprattutto interferisce con l'assorbimento di una serie di composti liposolubili, quali le vitamine. Dal punto di vista teorico, tuttavia, si tratta di una modalità di intervento di grande interesse soprattutto se si utilizzeranno molecole in grado di inibire specificamente l'assorbimento del colesterolo, quali ezetimibe, che non interferisce in modo rilevante con altri componenti della dieta o farmaci che eventualmente fossero co-somministrati. Questa terapia di "dual inhibition", modulazione contemporanea dell'assorbimento e della sintesi endogena del colesterolo, porta ad una marcata riduzione dei livelli di colesterolo LDL permettendo quindi di raggiungere con maggior facilità gli obiettivi di colesterolo LDL posti dalle linee guida internazionali soprattutto in soggetti a medio-alto rischio di eventi cardiovascolari².

Conclusioni

Le evidenze cliniche ad oggi disponibili e le raccomandazioni delle principali linee guida nella terapia delle dislipidemie suggeriscono livelli di colesterolo LDL ottimali per la popolazione a rischio medio-elevato che non sempre sono raggiungibili con l'utilizzo di un singolo farmaco. L'approccio combinato di "dual inhibition", che sfrutta i vantaggi di due vie separate ma tra loro intimamente connesse del metabolismo del colesterolo, rappresenta dal punto di vista pratico una possibilità razionale di terapia²³. La disponibilità nella pratica clinica di inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo privi di effetti non desiderati rilevanti, quali l'ezetimibe, e la loro associazione con inibitori della sintesi del colesterolo rappresenterà sicuramente un notevole progresso nella terapia delle dislipidemie.

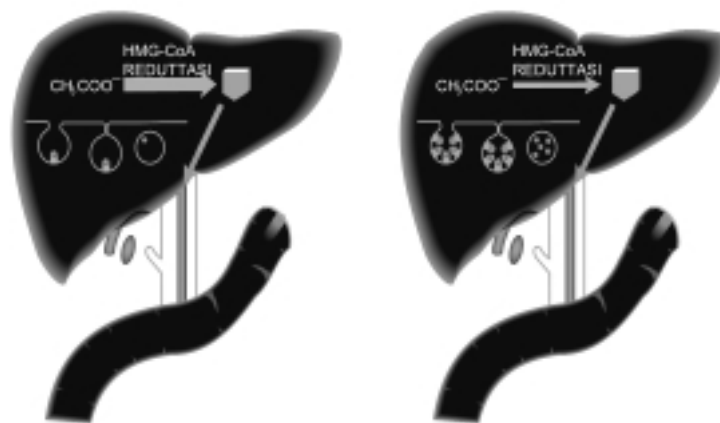


Figura 5. Meccanismo d'azione delle statine. Inibizione della sintesi del colesterolo e conseguente aumento dell'espressione epatica dei recettori per le LDL. HMG-CoA = 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A.

Riassunto

Una serie di studi ha chiaramente dimostrato l'efficacia di una terapia ipocolesterolemizzante nel ridurre gli eventi cardiovascolari incidenti. Il beneficio ottenuto appare del tutto proporzionale alla riduzione del colesterolo LDL ottenuto durante lo studio. Recenti linee guida suggeriscono obiettivi molto ambiziosi di riduzione della colesterolemia LDL sino a valori di 70 mg/dl in soggetti ad alto rischio. Le statine rappresentano una classe di farmaci molto efficace nel trattamento dell'ipercolesterolemia, e l'associazione di farmaci con un meccanismo d'azione complementare può essere utile per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici di colesterolo LDL. In questa breve rassegna saranno discusse le varie tappe di assorbimento del colesterolo e verrà introdotto il concetto di "dual inhibition" quale nuovo approccio terapeutico per un'efficace e sicura riduzione della colesterolemia nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici nella pratica clinica.

Parole chiave: Colesterolo; Dieta; Ipercolesterolemia; Lipoproteina.

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: 2486-97.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al, for the 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: 227-39.
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, for the PROSPER Study Group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
4. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
5. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
11. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
14. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
15. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 233-40.
16. Ostlund RE Jr. Cholesterol absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 254-8.
17. Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 533-49.
18. Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 33586-92.
19. Klett EL, Patel S. Genetic defenses against noncholesterol sterols. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 341-5.
20. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-5.
21. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-9.
22. Turley SD, Dietschy JM. The metabolism and excretion of cholesterol by the liver. In: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schachter D, Shafritz DA, eds. *The liver: biology and pathobiology*. New York, NY: Raven Press, 1988: 617-41.
23. Norata GD, Catapano AL. Lipid lowering activity of drugs affecting cholesterol absorption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 42-51.