

Doble inhibición del colesterol: papel de la regulación intestinal y hepática

Emilio Ros

Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, la inhibición aislada de la síntesis de colesterol con estatinas no siempre consigue los objetivos terapéuticos, por lo que es deseable un método complementario para reducir el colesterol. Éste es la inhibición de la absorción intestinal, la segunda vía en la homeostasis del colesterol en el organismo. La regulación de la absorción intestinal del colesterol es una importante diana terapéutica, porque la eficiencia de este proceso determina tanto la excreción fecal como la cantidad que llega al hígado con los remanentes de quilomicrones. Tras su llegada al hígado, el colesterol de origen intestinal ejerce efectos reguladores importantes: inhibición variable de la síntesis de colesterol y expresión de receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esto se traduce generalmente en aumentos discretos de la colesterolemia en respuesta a una sobrecarga de colesterol en el intestino. La ezetimiba, un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, inactiva de forma reversible la acción de la proteína transportadora intestinal NPC1L1. Además de inhibir la absorción del colesterol, la ezetimiba reduce también la absorción de fitosteroles. Puesto que no se metaboliza por la vía del citocromo P450, la ezetimiba no presenta interacciones farmacocinéticas. La administración de 10 mg/día en monoterapia reduce un 50% la absorción de colesterol, lo cual se asocia con un descenso medio del cLDL de un 18%. El efecto hipocolesterolemiante de la ezetimiba es sinérgico con el de las estatinas, lo cual hace que esta combinación terapéutica sea actualmente de elección para lograr los objetivos de cLDL en la mayoría de pacientes con alto riesgo.

Palabras clave: *Colesterol. Fitosteroles. Absorción intestinal. Fármacos hipolipemiantes. Ezetimiba.*

Dual Cholesterol Inhibition: Roles of Intestinal and Hepatic Regulation

Many patients at a high cardiovascular disease risk do not reach current treatment goals when given statins as monotherapy. A therapeutic approach that complements cholesterol synthesis inhibition is desirable in these patients; it is currently available: inhibition of intestinal cholesterol absorption, the second pathway for cholesterol homeostasis in the body. Regulation of intestinal cholesterol absorption is a critical therapeutic target because the efficiency of this process determines both fecal cholesterol loss and the amount of cholesterol delivered to the liver via chylomicron remnants. The mass of intestinal cholesterol reaching the liver exerts important regulatory effects: it suppresses, to a variable extent, both cholesterol synthesis and LDL receptor expression. Generally, this means that there are only small increases in blood cholesterol level in response to increased intestinal cholesterol load. Ezetimibe, a selective cholesterol absorption inhibitor, reversibly suppresses the activity of the intestinal transport protein NPC1L1. In addition to inhibiting cholesterol absorption, ezetimibe also inhibits net phytosterol absorption. Because it is not metabolized via the cytochrome P450 pathway, ezetimibe has little potential for pharmacokinetic interactions. The administration of 10 mg/day as monotherapy reduces cholesterol absorption by close to 50%, and this is associated with an average 18% decrease in LDL-cholesterol level. The hypocolesterolemic effects of ezetimibe are additive to those of statins, which is a reason why this drug combination is currently the treatment of choice for attaining LDL-cholesterol goals in most high-risk patients.

Key words: *Cholesterol. Phytosterols. Intestinal absorption. Hypolipidemic drugs. Ezetimibe.*

Correspondencia: Dr. E. Ros.
Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: eros@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

Hace algo más de 20 años que los resultados del Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial^{1,2}, el primer gran estudio clínico de prevención cardiovascular con un fármaco hipolipemiente, confir-

maron la teoría lipídica de la aterosclerosis al demostrar una reducción de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria en relación con la reducción de las cifras de colesterol conseguidas con colestiramina. El descubrimiento en esa época de los complejos mecanismos de regulación intracelular del colesterol³ llevó a finales de la década de los ochenta al desarrollo y la comercialización de los inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas⁴, compuestos que interrumpen la formación de ácido mevalónico, un paso metabólico decisivo en la biosíntesis del colesterol.

La inhibición de la síntesis de colesterol tiene lugar sobre todo en el hígado, el principal órgano productor del esteroide, y esto ocasiona una depleción del colesterol intracelular y aumento compensador de la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), cuyo efecto final es acelerar el aclaramiento de esta lipoproteína y, por tanto, reducir las cifras de colesterol total y cLDL de la sangre⁵. La interferencia con la vía sintética del colesterol por las estatinas revolucionó el tratamiento de la hipercolesterolemia porque con estos fármacos se consiguen, con unas en general, excelentes tolerancia y seguridad⁶, importantes reducciones del colesterol total y del cLDL que se asocian con una notable reducción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y de accidente cerebrovascular⁷. Las evidencias científicas acumuladas, en gran medida a partir de los grandes estudios clínicos con estatinas, de la importancia de la reducción del colesterol en prevención cardiovascular condujeron a la publicación de guías terapéuticas que definen los objetivos de cLDL en función del riesgo global de la persona tratada⁸⁻¹⁰. Estas guías consideran como de más alto riesgo a los pacientes con enfermedad cardiovascular previa o diabetes, en cuyo caso las cifras diana de cLDL son < 100 mg/dl, un objetivo conseguido en una proporción pequeña de casos^{11,12} a pesar de que las estatinas consiguen reducciones medias del cLDL de hasta un 50% en monoterapia. La mayoría de los pacientes tratados con estatinas reciben dosis bajas, y aumentarlas potencia la reducción del cLDL siguiendo la regla del 6: cada vez que se duplica la dosis de cualquier estatina, se consigue un descenso adicional del cLDL del 6%¹³. De todos modos, aun con una titulación hasta la dosis máxima recomendada de las estatinas más potentes, las cifras de cLDL de muchos pacientes de alto riesgo todavía permanecen por encima de los 100 mg/dl¹⁴.

Las razones para el infratratamiento (en relación con los objetivos) de la hipercolesterolemia son múltiples. Un motivo obvio es la gravedad de la dislipemia, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar, difícilmente controlable aun con dosis máximas de estatinas. Otra razón importante es la magnitud de la reducción del cLDL recomendada para individuos de alto riesgo, una categoría aplicable a una proporción cada vez mayor de la población¹⁰. Recientemente, el

National Cholesterol Education Program de Estados Unidos ha revisado sus guías de 2001 (Adult Treatment Panel III) a la luz de los resultados de los últimos estudios clínicos con estatinas que indicaban que «el cLDL, cuánto más bajo, mejor» y recomienda reducir las cifras de cLDL a menos de 70 mg/dl en pacientes seleccionados de muy alto riesgo¹⁵. Evidentemente, en muchos pacientes es aún más difícil conseguir este objetivo. Otras causas de infratratamiento del colesterol son el coste de las dosis altas de estatinas y el temor a sus efectos secundarios, sobre todo desde la retirada del mercado de la cerivastatina por toxicidad miopática¹⁶. Una razón adicional para la falta de consecución de los objetivos del cLDL es el fenómeno de hiporrespuesta a las estatinas, observable en una minoría de pacientes tratados y en el cual probablemente influye una absorción exagerada del colesterol intestinal¹⁷, como se discute más adelante. Finalmente, los fármacos hipocolesterolemiantes tradicionales que pueden combinarse con estatinas para potenciar la reducción del colesterol (resinas y ácido nicotínico) suelen ser mal tolerados, por lo que el cumplimiento a largo plazo de estos tratamientos deja bastante que desear.

Por tanto, a pesar de su eficacia, la inhibición aislada de la síntesis de colesterol con estatinas tiene limitaciones que impiden conseguir los objetivos terapéuticos en un porcentaje importante de individuos de alto riesgo, por lo que es deseable un método de reducir el colesterol complementario de la inhibición de la síntesis. Éste es, lógicamente, la inhibición de la absorción intestinal del colesterol, la segunda vía en la homeostasis del colesterol en el organismo.

HOMEOSTASIS DEL COLESTEROL EN EL ORGANISMO

La homeostasis del colesterol en el organismo se mantiene mediante el equilibrio de la síntesis endógena del esteroide con su absorción intestinal y con la secreción biliar de ácidos biliares y colesterol¹⁸. En la figura 1 se esquematizan las interacciones entre los tejidos periféricos, el hígado y el intestino en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol. El hígado representa un papel central en la regulación del metabolismo del colesterol y de las cifras séricas de cLDL. En situación de equilibrio homeostático, la cantidad de colesterol excretada diariamente en las heces (unos 1.100 mg, procedentes de la dieta, la bilis y la descamación epitelial intestinal) es igual a la suma del sintetizado por los tejidos (unos 800 mg) y del aportado por las comidas (unos 300 mg). El hígado regula el balance de colesterol del organismo porque procesa las lipoproteínas de alta densidad (HDL) conteniendo el colesterol procedente de los tejidos y los remanentes de quilomicrones que aportan el colesterol intestinal, al mismo tiempo que sintetiza ácidos biliares a partir del colesterol y excreta el esteroide en la bilis junto con

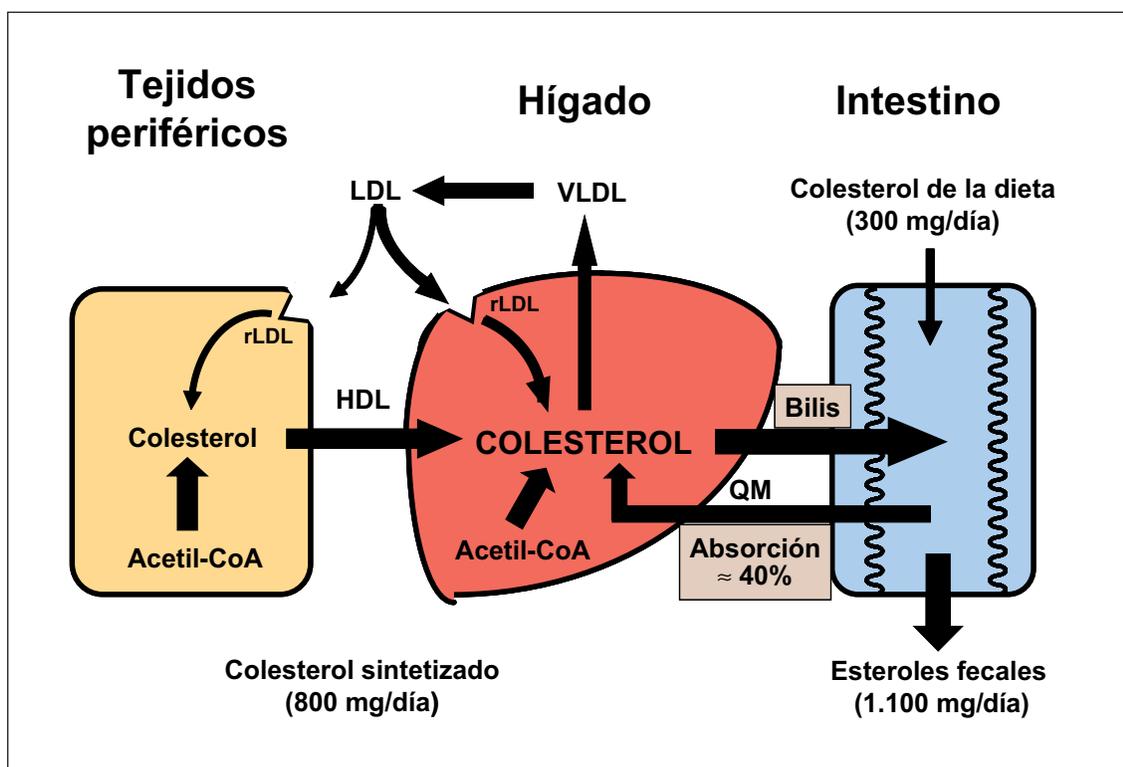


Fig. 1. Homeostasis general del colesterol en el organismo. HDL: proteínas de alta densidad; rLDL: receptor para las lipoproteínas de baja densidad (LDL); QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

los ácidos biliares. Además, el hígado determina en gran manera las concentraciones séricas de cLDL porque produce LDL (mediante secreción de lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]) y es al mismo tiempo el principal causante de su aclaración por los receptores de LDL. Finalmente, del mismo modo que en todas las células del organismo, el contenido final de colesterol intracelular modula su propia síntesis a partir del acetil-CoA. Sin embargo, puesto que los ácidos biliares son eficientemente reabsorbidos en el íleon distal y una parte del colesterol biliar también es absorbido en el yeyuno, el balance global del colesterol depende de que las entradas (síntesis y dieta) se equilibren con las pérdidas (eliminación fecal).

La regulación de la absorción intestinal del colesterol es importante porque la eficiencia de este proceso determina tanto la excreción fecal como la cantidad que llega al hígado con los remanentes de quilomicrones. Obviamente, la masa de colesterol excretada en las heces depende enteramente de la eficiencia de su absorción intestinal (del colesterol biliar y dietético a la vez) y, por esto, la regulación de la absorción intestinal del colesterol tiene un interés creciente como diada terapéutica para reducir las cifras de colesterol¹⁹⁻²³. En esta revisión se repasan someramente los mecanismos de absorción intestinal del colesterol y su regulación, haciendo mención especial de la ezetimiba, el primero de una nueva clase de fármacos hipolipemian-

tes conocidos como inhibidores de la absorción del colesterol.

ABSORCIÓN INTESTINAL DEL COLESTEROL

El colesterol es una molécula insoluble, por lo que su absorción intestinal tiene una cierta complejidad y precisa emulsificación, hidrólisis del enlace éster (cuando está esterificado) por una hidrolasa pancreática específica, solubilización micelar, absorción en el yeyuno proximal, reesterificación en el citoplasma de los enterocitos y transporte a la linfa en los quilomicrones. Este tema ha sido revisado en profundidad recientemente^{19,21}. Aparte del colesterol de los alimentos (unos 300 mg diarios en la dieta occidental), el colesterol intestinal procede también de dos fuentes endógenas: la bilis, que contribuye con alrededor de 1.000 mg por día, y la descamación del epitelio intestinal, que aporta una pequeña parte. Otra particularidad de la absorción del colesterol es su relativa ineficiencia, ya que en promedio se absorbe sólo un 40%, aunque con una variabilidad que oscila entre el 20 y el 80%²⁴. En todo caso, el colesterol absorbido tiene como destino final el hígado, el principal órgano causante de la producción y el aclaramiento del cLDL¹⁸, por lo que cualquier variación en la eficiencia de la absorción del colesterol tiene el potencial de influir en las concentraciones séricas de cLDL. Actualmente se han caracterizado la

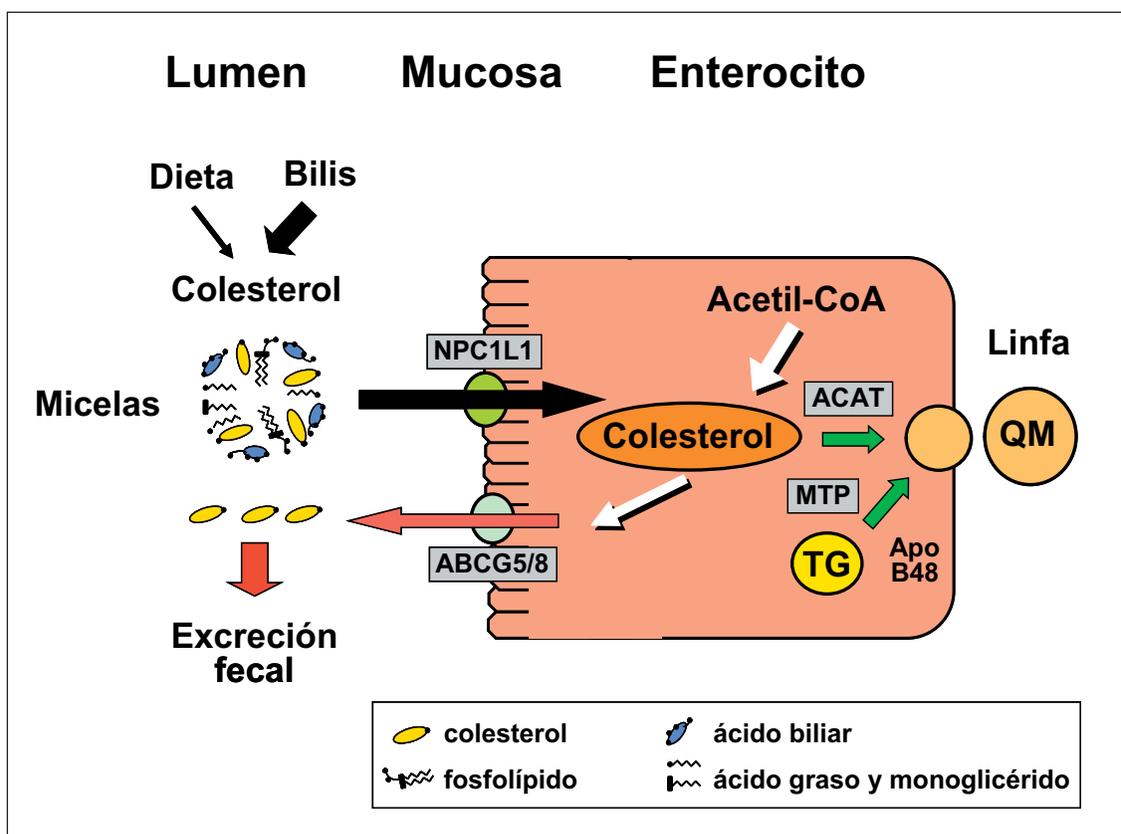


Fig. 2. Esquema de las fases luminal, mucosa e intracelular en el proceso absorbivo del colesterol intestinal. ACAT: acilcoenzima A-colesterol aciltransferasa; apo: apolipoproteína; MTP: *microsomal triglyceride transfer protein*; NPC1L1: Niemann-Pick C1-like protein 1; QM: quilomicrones; TG: triglicéridos.

mayoría de pasos en la absorción intestinal del colesterol. Pueden distinguirse tres fases: intraluminal, mucosa e intracelular (fig. 2).

Fase intraluminal

El colesterol esterificado es tan insoluble como los triglicéridos, y pueden estar en forma de aceite, pero el principal producto lipolítico de su hidrólisis por la carboxil éster lipasa pancreática, el colesterol libre, sigue teniendo una solubilidad muy baja. Esto justifica la dependencia absoluta de la absorción del colesterol en la capacidad solubilizante de las micelas de ácidos biliares. La formación de micelas por los ácidos biliares permite el transporte de lípidos insolubles en el medio acuoso intestinal (del mismo modo que las lipoproteínas en la sangre), y es un interesante proceso fisicoquímico bien conocido desde hace décadas²⁵. La solubilización micelar es indispensable para que el colesterol pueda difundirse a través de la barrera mucosa que recubre la superficie de las microvellosidades intestinales^{19,21}. Las micelas se desagregan en esta localización, tras lo cual los monómeros de colesterol están disponibles para ser captados por el enterocito. Como se comenta más adelante, la interferencia con la solubiliza-

ción micelar del colesterol reduce su biodisponibilidad y es una de las modalidades terapéuticas para inhibir su absorción intestinal.

Fase mucosa

La segunda fase del proceso absorbivo comprende el paso de las moléculas de colesterol desde el lumen al citoplasma de los enterocitos a través del ribete en cepillo. Tradicionalmente se ha creído que esto tenía lugar por un proceso de difusión pasiva, aunque algunos estudios indicaban la presencia de un transportador proteínico¹⁹. El argumento a favor de una proteína de transporte activo se basaba en parte en la especificidad de la absorción del colesterol, ya que otros esteroides estructuralmente muy similares presentes en la dieta, los fitosteroides y los esteroides marinos, se absorben mucho menos. Los fitosteroides, como el betasitosterol, el campesterol y el estigmasterol, se encuentran en muchos productos vegetales, representan hasta el 50% de la ingesta diaria de esteroides totales²⁶ y se conoce desde hace tiempo que la absorción del betasitosterol, que difiere del colesterol sólo por la adición de un grupo etilo en C:24, es < 5%²⁷. Aunque los fitosteroides se absorben de un modo mucho más ineficiente que el

colesterol, el mecanismo de absorción es similar y, ya que su origen es exclusivamente dietético, el cociente fitosteroles/colesterol en el plasma puede utilizarse como un marcador fiable de la absorción del colesterol²⁸. Los esteroides marinos del marisco también se absorben menos eficientemente que el colesterol²⁹. Actualmente se sabe que esta selectividad está mediada por dos transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG8³⁰, que actúan conjuntamente como un heterodímero, «bombeando» esteroides fuera de los hepatocitos (contribuyen a la secreción biliar de colesterol) y de los enterocitos (devuelven esteroides absorbidos al lumen intestinal) (fig. 2). Este sutil mecanismo de regulación está desestructurado en la sitosterolemia, una rara enfermedad autosómica recesiva debida a hiperabsorción intestinal de esteroides (incluidos los fitosteroides) y la incapacidad para excretarlos en la bilis, que cursa con altas concentraciones de fitosteroides en sangre, xantomatosis y aterosclerosis prematura, y es debida a mutaciones en los genes ABCG5 o ABCG8^{31,32}.

El desarrollo de un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, la ezetimiba (v. más adelante) ha supuesto un estímulo importante para el descubrimiento de la proteína cuya función interfiere, un transportador intestinal del colesterol situado en el ribete en cepillo de los enterocitos y buscado sin éxito en la última década por numerosos investigadores¹⁹. Recientemente se ha establecido un buen candidato para el transportador diana de la ezetimiba, el Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1)^{33,34}. El NPC1L1 tiene una homología en el 50% de los aminoácidos con la proteína NPC1, que es deficitaria en la enfermedad por depósito de colesterol denominada Niemann-Pick tipo C y actúa en el transporte intracelular del colesterol³⁵. El hecho de que los ratones transgénicos deficientes en NPC1L1 muestren absorción residual de colesterol³³ indica que puede haber otros transportadores, y se ha postulado que el heterocomplejo caveolina 1-anexina 2 también es una diana de la ezetimiba³⁶, por lo que la búsqueda de transportadores intestinales del colesterol aún no ha terminado.

Fase intracelular

El colesterol que ha sido captado por los enterocitos y no ha sido devuelto al lumen por la vía ABCG5/8 se difunde al retículo endoplasmático, donde es reesterificado por la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa-2 (ACAT2), que cumple la misma función en los hepatocitos³⁷. El tráfico intracelular de colesterol, en el que interviene un número creciente de proteínas de transporte, reguladoras y activadoras de la transcripción de genes³⁸, controla su metabolismo celular en los enterocitos del mismo modo que en las células de otros órganos, de modo que su aumento estimula la actividad ACAT, inhibe la síntesis endógena del esteroide y regula a la baja la expresión de receptores para las

LDL³⁹. El paso final es la incorporación del colesterol reesterificado, junto con una pequeña proporción de colesterol libre, a los quilomicrones nacientes, en asociación con triglicéridos y apo B48, y su secreción a la linfa (fig. 2). El ensamblaje de los quilomicrones es un proceso fisicoquímico complejo en el cual es indispensable la acción de la enzima *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP)⁴⁰, como lo demuestra la malabsorción generalizada de grasa que tiene lugar en la rara enfermedad autosómica recesiva denominada abetalipoproteinemia, caracterizada por la incapacidad de las células hepáticas e intestinales para segregar apo B y causada por mutaciones en el gen de la MTP que determinan la ausencia de esta proteína⁴¹. Esta enzima cumple un papel equiparable en el ensamblaje de triglicéridos con la apo B100, requerido para la formación y secreción de VLDL en el hígado⁴⁰. Lógicamente, tanto la ACAT como la MTP son dianas terapéuticas para tratar de reducir la absorción intestinal del colesterol.

Como se muestra en la figura 2, la absorción intestinal del colesterol es un proceso complejo con numerosos pasos regulados por múltiples genes. La eficiencia de la absorción se encuentra determinada por el efecto neto del transporte bidireccional de las moléculas de colesterol a través del ribete en cepillo de los enterocitos. Además de los genes, en su regulación intervienen también factores fisiológicos y dependientes de la dieta.

Regulación de la absorción del colesterol

El colesterol dietético y biliar absorbido es eventualmente transportado por los remanentes de quilomicrones al hígado, donde ejerce importantes efectos reguladores sobre la homeostasis del esteroide¹⁸. En esencia, la llegada de cantidades crecientes de colesterol intestinal al hígado inhibe la síntesis endógena de colesterol como principal efecto compensatorio, aunque también puede estimular la producción de ácidos biliares o la excreción biliar del colesterol^{42,43}, de tal modo que variaciones sustanciales en la ingesta de colesterol inducen fluctuaciones escasas de las cifras circulantes de cLDL⁴⁴. En todo caso, la regulación de la absorción intestinal de colesterol tiene una importancia fundamental en el metabolismo lipídico, ya que su excreción fecal (equivalente a fallo de la absorción) es la vía principal para la eliminación del colesterol del organismo.

Hay una gran variabilidad interindividual en la respuesta de la colesterolemia a una sobrecarga dietética de colesterol, atribuible en parte a diferencias en la eficiencia de la absorción intestinal o en la adaptación de los citados mecanismos de compensación^{24,42-44}. Esta variabilidad se debe en parte a factores genéticos, que la disponibilidad de espacio impide comentar y que se han revisado recientemente^{19,45}. La amplia dispersión de concentraciones plasmáticas de fitosteroides (indicativas de distintas tasas de absorción intestinal del colesterol) se debe en parte a polimorfismos del ABCG8⁴⁶,

TABLA 1. Factores genéticos, fisiológicos y dietéticos que interfieren con la absorción del colesterol en el intestino sano

Factores	Mecanismos
Genéticos	
¿Polimorfismo apo E?	Desconocido
¿Polimorfismos/mutaciones en genes carboxil éster lipasa, <i>NPC1L1</i> , <i>ACAT-2</i> , <i>MTP</i> , <i>apo B-48</i> ?	Interferencia de pasos metabólicos en el proceso de absorción
Polimorfismos ABCG8	↓ Eflujo de colesterol desde los enterocitos al lumen
Fisiológicos	
Edad	Desconocido
↑ Velocidad tránsito intestinal	↓ Tiempo exposición a la digestión/absorción
↑ Ácidos biliares poco detergentes (p. ej., ácido ursodesoxicólico)	↓ Solubilización micelar
Obesidad	Desconocido
Dietéticos	
Comidas con poca grasa	↓ Eficiencia de la solubilización micelar
Comidas con abundante colesterol	Id id (↓ absorción porcentual pero ↑ absorción total)
Fitosteroles, esteroides marinos	Competición con solubilización micelar y/o absorción intestinal
Lecitina de soja	↓ Solubilización micelar
Fibra soluble	Id, id (efecto menor)

ACAT: acilcoenzima A-colesterol aciltransferasa; apo: apolipoproteína; MTP: *microsomal triglyceride transfer protein*; NPC1L1: Niemann-Pick C1-like protein 1.

pero también podría atribuirse a diferencias genéticas en cualquiera de las proteínas involucradas en las tres fases de la absorción intestinal del colesterol o en el LXR, el factor de transcripción que regula la mayoría de los genes que las producen (tabla 1). Un factor genético al que se había atribuido un efecto importante sobre la absorción de colesterol es el genotipo de la apo E^{19,45}; sin embargo, recientemente se han aportado evidencias en contra de esta asociación⁴⁷.

Además de la genética, diversos factores fisiológicos (edad, obesidad, velocidad del tránsito intestinal, capacidad detergente de los ácidos biliares en la circulación enterohepática) y dietéticos (tipo y cantidad de grasa, carga de colesterol o fitosteroles, cantidad de fibra o de esfingomielina) ejercen una influencia variable sobre la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol, en general por interacciones físicas que favorecen o interfieren la formación de micelas mixtas en la fase intraluminal del proceso absorptivo (tabla 1).

Los estudios en pacientes con tasas altas o bajas de absorción de colesterol indican que los que presentan hiperabsorción muestran a la vez una mayor respuesta de la colesterolemia al colesterol dietético⁴⁸ y una menor eficacia del tratamiento con estatinas¹⁷. Esto sería debido a una regulación a la baja de la síntesis de colesterol por la mayor cantidad de colesterol de origen intestinal que llega al hígado, con lo cual habría poca actividad enzimática disponible para ser inhibida por las estatinas. Se trata de un concepto muy interesante, pues lógicamente los hiporrespondedores a las estatinas deberían tener una buena respuesta a los inhibidores de la absorción de colesterol y ya hay evidencias preliminares de este comportamiento⁴⁹.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

Ciertos componentes de la dieta tienen la capacidad de inhibir la absorción del colesterol (tabla 1) y, como consecuencia, de influir favorablemente en las cifras de colesterol. El conocimiento de los mecanismos moleculares de la absorción del colesterol ha permitido el diseño de nuevos fármacos dirigidos a interferirlo (tabla 2). No está de más destacar que, debido a la considerable cantidad de colesterol que la bilis aporta diariamente al intestino, la eficacia de estos tratamientos no dependerá necesariamente del valor de ingestión de colesterol dietético.

Suplementos dietéticos

La «fibra alimentaria», en particular la fibra soluble, como la pectina y la goma de guar, tiene un débil efecto hipocolesterolemizante⁵⁰, atribuible a la adsorción de ácidos biliares en el lumen intestinal, promoviendo su eliminación fecal y estimulando así el catabolismo hepático del colesterol. Los productos de lecitina de soja son ampliamente consumidos en la creencia de que influyen favorablemente en la salud en general y en la colesterolemia en particular. Probablemente por desplazamiento del colesterol de las micelas por su principal producto hidrolítico, la lisolecitina, la ingestión de lecitina inhibe la absorción intestinal de colesterol; sin embargo, el consumo de suplementos de lecitina no tiene efectos claros sobre el perfil lipídico más allá del atribuible a su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados o a una reducción secundaria

TABLA 2. Agentes farmacológicos que inhiben la absorción del colesterol

Agentes	Mecanismo de acción
Resinas de intercambio aniónico	↓ Solubilización micelar (efecto menor)
Estatinas	Depleción intracelular de colesterol en los enterocitos con ↓ actividad ACAT
Ácido ursodesoxicólico	↓ Solubilización micelar
Neomicina	↓ Solubilización micelar
Inhibidores de la ACAT	↓ Reesterificación del colesterol absorbido
Inhibidores de la MTP	↓ Formación de quilomicrones
Saponinas sintéticas	¿Inhibición transportador del colesterol?
Ezetimiba	Inhibición de NPC1L1

ACAT: acilcoenzima A-colesterol aciltransferasa; MTP: *microsomal triglyceride transfer protein*; NPC1L1: *Kiemann-Pick C1-like protein 1*.

del consumo de otras grasas de la dieta para compensar las calorías proporcionadas por la propia lecitina⁵¹.

Los esteroides «fitosteroides» son moléculas naturales estructuralmente similares al colesterol, pero más hidrófugas y con una absorción intestinal notablemente menos eficiente. Administrados en dosis altas (de unos 2 g al día) desplazan al colesterol de las micelas por competición física, lo cual tiene como consecuencia una inhibición parcial de su absorción, que se traduce en reducciones del colesterol total y cLDL que oscilan entre un 5 y un 15%^{19,20,26}. Por su efecto reductor del colesterol, estos compuestos se han incorporado a margarinas y productos lácteos y se han introducido en la cadena alimentaria como alimentos funcionales para el tratamiento de la hipercolesterolemia moderada⁵².

Agentes farmacológicos

En la tabla 2 se reseñan diversos fármacos inhibidores de la absorción del colesterol y su mecanismo de acción. El secuestro intraluminal de ácidos biliares por las resinas de intercambio aniónico reduce marginalmente la solubilización micelar de la grasa dietética, causando así una discreta reducción de la absorción del colesterol, un efecto que contribuye en parte a la reducción de la colesterolemia inducida por su administración. La neomicina es un antibiótico aminoglucósido no absorbible que interfiere en la solubilización micelar del colesterol en el lumen intestinal, con la consiguiente reducción en la absorción de colesterol. En dosis de unos 2 g al día, la neomicina se utilizó durante las décadas de los sesenta y los setenta en el tratamiento de la hipercolesterolemia⁵³, pero los potenciales efectos tóxicos de las aun mínimas cantidades absorbidas, sobre todo en pacientes con mala función renal, y el advenimiento de fármacos hipocolesterolemiantes potentes y seguros como las estatinas hizo que, por fortuna, dejara de usarse. El orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática que causa una malabsorción de grasa y se utiliza en el tratamiento de la obesidad, reduce la absorción de colesterol, presumiblemente por atrapararlo en una fase oleosa intraluminal que impide

su acceso a las micelas⁵⁴. Este efecto probablemente contribuye a la reducción de la colesterolemia que se observa tras su administración, en general superior a la predecible por la pérdida de peso causada.

Si muchos fármacos comercializados se desarrollaron sin una comprensión clara de su mecanismo de acción, en la actualidad la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se centra precisamente en la acción deseada, que con frecuencia es un efecto estimulante o inhibitorio sobre una proteína reguladora en una secuencia metabólica bien conocida. En este sentido, el conocimiento de la ACAT como la enzima causante de la reesterificación del colesterol absorbido en los enterocitos condujo al diseño de inhibidores de la ACAT, que parecían muy prometedores por sus efectos en animales de experimentación, pero cuya administración en humanos ha sido decepcionante^{19,20}. El conocimiento del papel obligado de la MTP en la formación de VLDL en el hígado y de quilomicrones en el intestino⁴⁰ ha proporcionado una nueva diana terapéutica. En este caso se trataría no sólo de reducir la secreción a la linfa de quilomicrones (triglicéridos y colesterol exógenos), sino de disminuir también la secreción hepática de las VLDL (triglicéridos y colesterol endógenos), con el potencial de influir profundamente en el metabolismo lipídico. Sin embargo, el potente efecto hipolipemiente de los inhibidores de la MTP se asocia con la acumulación citosólica de la grasa no exportada, por lo que razones de seguridad han impedido la comercialización de estos fármacos^{19,20}.

Se han descrito efectos inhibidores de la absorción del colesterol para otros agentes farmacológicos (tabla 2)¹⁹. Entre ellos están los fibratos y las estatinas, posiblemente por reducción de la actividad ACAT secundaria a la depleción de colesterol intracelular en los enterocitos. El ácido ursodesoxicólico, utilizado en la disolución de cálculos biliares y en ciertas hepatopatías crónicas, es un ácido biliar muy hidrófilo y forma micelas con poca capacidad solubilizante del colesterol intestinal. Otros agentes que actúan localmente en el intestino y tienen la capacidad de inhibir la absorción del colesterol incluyen un inhibidor de la carboxil éster lipasa, en fase de desarrollo preclínico, y las saponinas, que

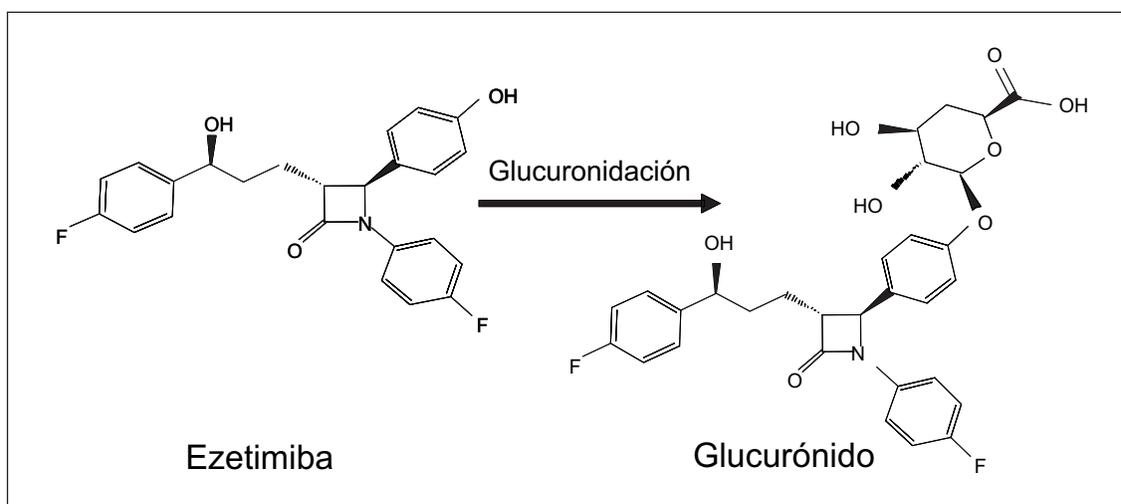


Fig. 3. Estructura química de las moléculas de ezetimiba y su metabolito glucurónico.

son esteroides glucosilados de origen vegetal. Otros compuestos que son potentes inhibidores de la absorción del colesterol en pequeñas dosis son las 2-azetidionas⁵⁵; una de estas moléculas, destacable por su eficacia, seguridad y grado de desarrollo clínico, es la ezetimiba.

EZETIMIBA: UN NUEVO INHIBIDOR DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

La ezetimiba pertenece a una clase novedosa de agentes hipolipemiantes desde el punto de vista estructural y funcional: los inhibidores de la absorción del colesterol^{20,56-58}.

Mecanismo de acción

La molécula de la ezetimiba (fig. 3) se descubrió gracias a la identificación de los metabolitos biliares activos de su predecesor, el SCH 48461^{59,60}. Durante la investigación preclínica en varios modelos animales se comprobó que era un potente inhibidor dosis-dependiente de la absorción de colesterol, con un rápido comienzo de acción, y se demostró un notable efecto hipocolesterolemiante, que fue particularmente potente en primates⁶⁰. Los estudios con colesterol marcado radiactivamente demostraron que la ezetimiba inhibía el transporte de colesterol a través de la pared intestinal por interferencia con un transportador activo, y este efecto no estaba mediatizado por el sistema ABCG5/8 de reexcreción al lumen del colesterol absorbido⁶¹. Precisamente fue gracias a los estudios experimentales con ezetimiba que se descubrieron las bases moleculares de la absorción del colesterol por el transportador NPC1L1^{33,34}.

La figura 4 es un esquema de los cambios del metabolismo del colesterol que tienen lugar en las dos

fuentes del esteroide (intestino e hígado) durante el tratamiento con ezetimiba. Al inhibirse la absorción intestinal, llega menos colesterol exógeno al hígado con los remanentes de quilomicrones, baja su concentración intracelular y esto induce la expresión de receptores para las LDL. Sin embargo, el efecto de reducción del cLDL se atempera por un aumento compensatorio de la síntesis hepática. Esto ya indica que la coadministración de estatinas va a potenciar de modo importante el efecto hipocolesterolemiante de la ezetimiba al anular el factor limitante que supone la estimulación de la síntesis.

A diferencia de los fitosteroides, que deben ingerirse en dosis altas (gramos), la ezetimiba es activa (y más eficaz) en dosis muy pequeñas (miligramos) porque su mecanismo de acción es la inhibición reversible de la proteína transportadora NPC1L1 en las microvellosidades intestinales⁶². También difiere de otros agentes hipolipemiantes que actúan en el intestino, como son las resinas de intercambio aniónico, que estimulan el catabolismo del colesterol al fijar ácidos biliares (de nuevo, por interacción física, lo cual requiere dosis de gramos) e impedir su reabsorción. Por tanto, la ezetimiba es el primer fármaco hipolipemiante de acción intestinal que es eficaz en dosis pequeñas (como las de las estatinas), lo cual facilita mucho el cumplimiento del tratamiento.

La inhibición de la absorción es selectiva para el colesterol y los fitosteroides, de modo que la ezetimiba no afecta a la absorción de ácidos grasos, ácidos biliares, vitaminas liposolubles u otras moléculas esteroideas, como los estrógenos y la progesterona. Tampoco tiene influencia alguna en la actividad de las enzimas pancreáticas o la solubilización micelar del colesterol, a diferencia del orlistat y de las resinas de intercambio aniónico, respectivamente⁶³.

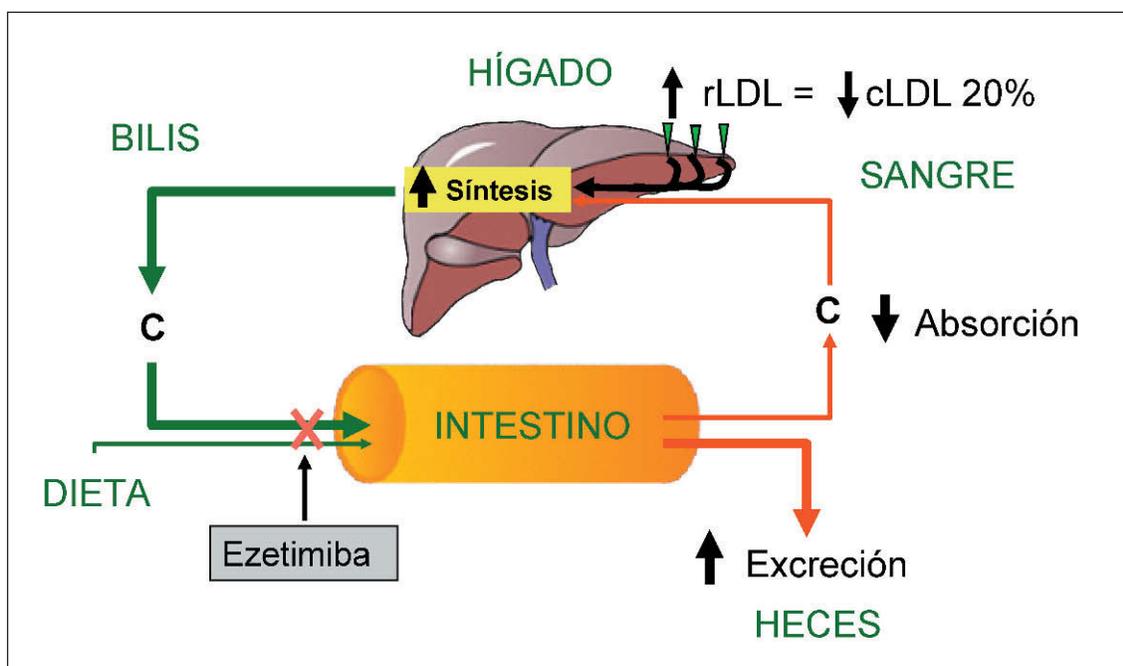


Fig. 4. Metabolismo del colesterol (C) durante la inhibición de la absorción intestinal por ezetimiba. cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; rLDL: receptor para las LDL.

Farmacología

El metabolismo de la ezetimiba es relativamente simple⁶⁰. Se absorbe con rapidez en el intestino y es metabolizada de inmediato por glucuronidación, tanto en el intestino como en el hígado. El glucurónido es excretado en la bilis y devuelto al intestino, su lugar de acción. Curiosamente, el glucurónido tiene mayor avidéz por la mucosa intestinal que la molécula madre, por lo que es más activo que ésta en la inhibición de la absorción del colesterol. El metabolito completa varias veces el círculo enterohepático, por lo que una sola dosis diaria de ezetimiba mantiene su actividad durante las 24 h (semivida de alrededor de 22 h). La ausencia de metabolización por la vía del citocromo P450 hace que no haya interacciones farmacocinéticas con las estatinas u otros compuestos que se eliminan por esta vía, y diversos estudios de fase I han demostrado que la ezetimiba no posee interacciones farmacológicas cuando se administra en combinación con varias estatinas, fenofibrato, cimetidina, antiácidos, midazolam, tolbutamida, anticonceptivos orales, digoxina, cafeína o sintrom^{20,60}. La biodisponibilidad y la actividad del fármaco no resultan afectadas por el momento de la toma durante el día o por las comidas, pero sí por la ingesta de resinas de intercambio aniónico, lo que debe tenerse en cuenta si se contempla la coadministración de ezetimiba y resinas en pacientes con intolerancia a las estatinas.

La ezetimiba no precisa ajuste de dosis en niños de más de 10 años o ancianos, y puede usarse sin temor en pacientes con insuficiencia renal, ya que su catabo-

lismo es predominantemente hepático e intestinal⁶⁰. Por otra parte, sí hay una contraindicación en la insuficiencia hepática.

La inhibición de la absorción de colesterol por la ezetimiba en modelos animales⁶³ se ha confirmado en pacientes hipercolesterolémicos. La administración de 10 mg/día de ezetimiba durante 2 semanas redujo un 54% la absorción de colesterol, se asoció con un aumento compensatorio de la síntesis de colesterol y disminuyó un 20% el cLDL; también redujo un 40-50% las concentraciones plasmáticas de fitosteroles, indicando una inhibición de su absorción paralela a la de colesterol⁶⁴. Esto último es de una importancia obvia para el tratamiento de la sitosterolemia, y ya se han publicado las primeras evidencias de la eficacia de la ezetimiba en la reducción de las cifras de fitosteroles circulantes en esta rara enfermedad, que hasta ahora no tenía tratamiento específico⁶⁵.

Eficacia y seguridad en monoterapia

En la actualidad se dispone de los resultados de varios estudios clínicos y de una amplia experiencia clínica que demuestran la eficacia hipolipemiente y la ausencia de efectos adversos del tratamiento con ezetimiba. En dos estudios clínicos paralelos, en fase III, controlados con placebo, en los que la ezetimiba se administró como único tratamiento durante 12 semanas a pacientes hipercolesterolémicos (unos 1.700 entre los dos estudios), se demostró su eficacia y su seguridad en la reducción lipídica, con descensos medios del co-

lesterol total, cLDL y apo B del 12, el 18 y el 15%, respectivamente, y un discreto descenso de los triglicéridos y aumento del cHDL^{66,67}. La seguridad y la incidencia de efectos adversos de la ezetimiba fueron similares a las del placebo en estos estudios. La tasa de aumento de transaminasas hasta 3 veces los límites superiores de la normalidad fue < 1%, mientras que los aumentos de creatinina hasta 10 veces fueron de cero en un estudio y < 0,5% en el otro. La evaluación de las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles y de la respuesta corticosuprarrenal a la estimulación con ACTH sintético no demostró ningún cambio tras el tratamiento⁶⁷. El análisis *post hoc* de subgrupos según la raza, el sexo, la edad y la menopausia en mujeres no reveló diferencias en la respuesta lipídica.

Los estudios experimentales con ezetimiba indican que sus efectos podrían ir más allá de la mera reducción del cLDL^{68,69}. En un estudio el fármaco normalizó tanto las cifras de colesterol total y cLDL como las de triglicéridos y VLDL en hámsters obesos e hiperinsulinémicos con hiperlipemia combinada, un modelo animal representativo del síndrome metabólico en humanos⁶⁸. Además, su administración durante 6 meses a ratones deficientes en apo E, un modelo animal de aterosclerosis e hipercolesterolemia por acumulación de remanentes de quilomicrones, tuvo un importante efecto antiaterogénico⁶⁹.

Actualmente, la indicación principal de la ezetimiba en la práctica clínica es el tratamiento combinado con estatinas, pues la utilización conjunta de ambos fármacos tiene efectos aditivos en la reducción del cLDL (véase el artículo de Rodríguez Padial en este monográfico). Por este motivo, ya no se llevan a cabo más estudios clínicos en monoterapia. Su indicación como tratamiento aislado se limita a individuos hipercolesterolémicos que no toleran las estatinas o temen sus eventuales efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-4.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-73.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425-30.
- Endo A. The discovery and development of HMG CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*. 1992;33:1569-82.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MRF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000;101:207-13.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;109:III50-7.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 1998;140:199-270.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2000;12:125-52.
- 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.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459-67.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from the EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.
- Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*. 2001;111:185-91.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet*. 2001;358:1383-5.
- Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J*. 2002;23:200-6.
- Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of the liver in the maintenance of cholesterol and low-density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res*. 1993;34:1637-59.
- Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2000;151:357-79.
- Sudhop T, Von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. *Drugs*. 2002;62:2333-47.
- Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:233-40.
- Hui DY, Howles PN. Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine. *Sem Cell Developm Biol*. 2005;16:183-92.
- Lammert F, Wang DQ-H. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005;129:718-34.
- Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999;40:302-8.
- Carey MC, Small DM. The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile. *Am J Med*. 1970;49:590-8.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:533-49.

27. Salen G, Ahrens EH Jr, Grundy SM. Metabolism of betasitosterol in man. *J Clin Invest.* 1970;49:952-67.
28. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesaniemi YA. Serum plant sterol and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol.* 1990;131:20-31.
29. Connor WE, Lin DS. Absorption and transport of shellfish sterols in human subjects. *Gastroenterology.* 1981;81:276-84.
30. Schmitz G, Langmann T, Helmerl S. Role of ABCG1 and other ABCG family members in lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2001;42:1513-20.
31. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290:1771-5.
32. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet.* 2001;27:79-83.
33. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004;303:1201-4.
34. Davis HR, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, 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.
35. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science.* 1997;277:228-31.
36. Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:3450-5.
37. Joyce C, Skinner K, Anderson RA, Rudel LL. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 2. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:89-95.
38. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science.* 2001;294:1866-70.
39. Field FJ, Kam NTP, Mathur SN. Regulation of cholesterol metabolism in the intestine. *Gastroenterology.* 1990;99:539-51.
40. Gordon DA. Recent advances in elucidating the role of the microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein B lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:131-7.
41. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma M-E, Eisenberg C, Munck A, Hernier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science.* 1992;258:999-1001.
42. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS, Batwin H, Samuel P, Brown CD, et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man: response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest.* 1987;79:1729-39.
43. Jones PJH, Pappu AS, Hatcher L, Li Z-C, Illingworth DR, Connor WE. Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1222-8.
44. Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:1060-70.
45. Ye SQ, Kwiterowich PO Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1275S-84.
46. Berge KE, Von Bergmann K, Lutjohann D, Guerra R, Grundy SM, Hobbs HH, et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res.* 2002;43:486-94.
47. Von Bergmann K, Lutjohann D, Lindenthal B, Steinmetz A. Efficiency of intestinal cholesterol absorption in humans is not related to apoE phenotype. *J Lipid Res.* 2003;44:193-7.
48. Gylling H, Miettinen TA. Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J Lipid Res.* 2002;43:1472-6.
49. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:333-8.
50. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30-42.
51. Knuiman JT, Beynen AC, Katan MB. Lecithin intake and serum cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:266-8.
52. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ for the American Heart Association Nutrition Committee. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 2001;103:1177-9.
53. Samuel P. Treatment of hypercholesterolemia with neomycin - A time for reappraisal. *N Engl J Med.* 1979;301:595-7.
54. Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res.* 2001;9:599-604.
55. Burnett DA, Caplen MA, Davis HR Jr, Burrier RE, Clader JW. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J Med Chem.* 1994;37:1733-6.
56. Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J.* 2001;3:E6-10.
57. Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J.* 2002;4:J5-15.
58. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy. The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation.* 2003;107:3124-8.
59. Salisbury BG, Davis HR Jr, Burrier RE, Burnett DA, Boykow G, Caplen MA, et al. Hypocholesterolemic activity of a novel inhibitor of cholesterol absorption, SCH 48461. *Atherosclerosis.* 1995;115:45-63.
60. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J.* 2002;4:J17-20.
61. Repa JJ, Dietschy JM, Turley SD. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5 or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid Res.* 2002;43:1864-74.
62. García-Calvo M, Lisnocka JM, Bulla HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8132-7.
63. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol.* 2001;134:409-17.
64. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation.* 2002;106:1943-8.
65. Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 2004;109:966-71.
66. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002;90:1092-7.
67. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003;24:729-41.
68. van Heek M, Austin TM, Farley C, Cook JA, Tetzloff GG, Davis HR. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, normalizes combined dyslipidemia in obese hyperinsulinemic hamsters. *Diabetes.* 2001;50:1330-5.
69. Davis HR, Compton DS, Hoos L, Tetzloff GG. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in apoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:2032-8.