

DARIUSZ WŁODAREK

MECHANIZM DZIAŁANIA FITOSTEROLI W OBNIŻANIU POZIOMU CHOLESTEROLU LDL WE KRWI

THE MECHANISMS OF BLOOD LDL-CHOLESTEROL LOWERING BY PHYTOSTEROLS – A REVIEW

Katedra Dietetyki

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

02-776 Warszawa, ul. Nowoursynowska 159c

e-mail: dariusz_wlodarek@sggw.pl

Kierownik: prof. dr hab. J. Gromadzka-Ostrowska

Fitosterole coraz powszechniej stosowane są w kontroli poziomu cholesterolu we krwi. Ich mechanizm działania polega na zmniejszeniu wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego zarówno poprzez mechaniczne blokowanie jego wejścia do miceli jak i zwiększenie wydalania zwrotnego z enterocytów do przewodu pokarmowego. Odmiennosć tych sposobów działania od mechanizmu działania statyn sprawia, że mogą one być łącznie stosowane w terapii hipercholesterolemii.

Słowa kluczowe: fitosterole, stanole, cholesterol LDL, dieta

Key words: phytosterols, stanols, LDL-cholesterol, diet

Jednym z podstawowych sposobów zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób układu krążenia jest obniżanie zawartości cholesterolu LDL we krwi u osób z ich zbyt wysokim poziomem. Zgodnie z wytycznym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2003 roku [2] cholesterol ogólny we krwi powinien być niższy niż 190 mg/dl (5 mmol/L), natomiast cholesterol LDL niższy niż 115 mg/dl (3,0 mmol/L). Pacjenci z klinicznie stwierdzoną chorobą układu krążenia jak również osoby chore na cukrzycę powinni mieć utrzymywany poziom cholesterolu ogólnego poniżej 175 mg/dl (4,5 mmol/L) a cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl (2,5 mmol/L). Jednocześnie zaleca się, aby stężenie cholesterolu HDL u kobiet nie było niższe niż 46 mg/dl (1,2 mmol/L), a u mężczyzn 40 mg/dl (1,0 mmol/L), oraz stężenie triglicerydów nie przekraczało wartości 150 mg/dl (1,7 mmol/L).

Osobom bez objawów, u których ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 10 letnim jest mniejsze niż 5%, i nie przekroczy 5% w wieku 60 lat jeśli indywidualne czynniki ryzyka zostaną przeniesione na ten wiek, należy zalecać zbilansowaną dietę, regularną aktywność fizyczną oraz niepalenie tytoniu w celu utrzymania niskiego ryzyka rozwoju schorzeń układu krążenia. Ocena ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u tych osób powinna być wykonywana co 5 lat. Natomiast osoby, u których ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 10 letnim jest równe lub wyższe niż 5%, lub

po przetransponowaniu indywidualnych czynników ryzyka na wiek 60 lat jest $\geq 5\%$ powinny mieć wykonaną pełną analizę lipoprotein osocza oraz należy w sposób zdecydowany wpłynąć na zmianę ich stylu życia, szczególnie sposobu odżywiania. Jeżeli stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL osiągną odpowiednio stężenie mniejsze niż 5 mmol/L (190 mg/dl) i 3 mmol/L (115 mg/dl) oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych będzie niższe niż 5% u tych pacjentów ponowna ocena powinna odbywać się w odstępach rocznych w celu stwierdzenia czy ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest nadal niskie bez przyjmowania leków. Jeśli natomiast ryzyko będzie $\geq 5\%$ u tych osób należy rozpocząć podawanie leków hipolipemicznych z tym, że dąży się do uzyskania stężenia cholesterolu ogólnego we krwi mniejszego niż 175 mg/dl (4,5 mmol/L) i cholesterolu LDL mniejszego niż 100 mg/dl (2,5 mmol/L) [2].

Cholesterol jest głównym steroidem wytwarzanym w organizmie człowieka występującym w błonach komórkowych oraz lipoproteinach osocza szczególnie we frakcji LDL tych lipoprotein. Sterole roślinne zwane również fitosterolami różnią się w sposób nieznaczny od cholesterolu zwierzęcego, bo budową bocznego łańcucha węglowego. Dodatkowo nasycona forma fitosteroli zwana stanolami nie posiada podwójnego wiązania w pierścieniu B [11].

Spożycie z żywnością cholesterolu w diecie krajów zachodnich osiąga wartości nawet 400 mg dziennie [11], podczas gdy w rekomendacjach zaleca się, aby ilość ta nie przekraczała 300 mg dziennie, a u osób z chorobami układu krążenia 200 mg dziennie [3]. Zawartość fitosteroli w diecie osiąga wartości 150-350 mg/dziennie, jednocześnie spożycie stanoli wynosi zaledwie 50 mg/dziennie. Pomimo stosunkowo podobnej ilości zjadanych w diecie cholesterolu i fitosteroli te ostatnie znajdują się w plazmie krwi w ilości nie przekraczającej 0,5% ogólnej ilości cholesterolu. Nie jest to tylko związane z faktem, że większość cholesterolu w organizmie człowieka pochodzi z endogennej produkcji głównie w wątrobie, ale i z minimalnego poziomu wchłaniania fitosteroli z przewodu pokarmowego [11].

Działanie obniżające poziom cholesterolu we krwi, przez fitosterole znane jest od 50 lat. Początkowo stosowane dawki fitosteroli osiągały wartości około 18 g dziennie [11].

Zdolność obniżania stężenia cholesterolu we krwi przez fitosterole związana jest z mechanizmem hamowania jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Stanole roślinne są w budowie bardzo podobne do cholesterolu i są wbudowywane w micelle tworzone w jelicie cienkim. Micelle te utworzone są z kwasów żółciowych i cholesterolu, który dopiero z nich może być wchłonięty. Cholesterol niezwiązany w micelach nie jest wchłaniany i jest wydalany z kałem. Stanole roślinne są bardziej hydrofobowe niż cholesterol, dlatego też mają wyższe powinowactwo do miceli niż cholesterol. W rezultacie dochodzi do wypierania cholesterolu z miceli. Niezwiązany w micelach cholesterol nie jest wchłaniany, co prowadzi do zwiększonego wydalania cholesterolu z kałem. Jednoczesne stanole są praktycznie nie wchłaniane do krwi [8, 10]. Zgodnie z tym mechanizmem stanole roślinne powinny być spożywane razem z posiłkami zawierającymi cholesterol, aby blokować wchłanianie cholesterolu najbardziej efektywnie.

Plat i wsp. [9] przeprowadzili badanie, w którym podawali pacjentom w jednej grupie jednorazowo 2,5 g stanoli w ciągu doby (do posiłku obiadowego), a drugiej grupie tą samą ilość podzieloną na trzy dawki przyjmowaną po jednej do głównych posiłków. Zaoferowali oni, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi było takie same w obu grupach. Stwierdzili zatem, że nie jest konieczne przyjmowanie stanoli z każdym posiłkiem aby uzyskać podobny efekt terapeutyczny. Również Matvienko i wsp. [6] stwierdzili, że jednorazowa dawka fitosteroli jest skuteczna w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL we krwi.

Zatem wbudowywanie stanoli w micela nie jest jedynym mechanizmem obniżania stężenia cholesterolu przez te związki.

Przypuszcza się, że mechanizm ten polega na zwiększaniu wydalania cholesterolu przez enterocyty do przewodu pokarmowego [8, 10]. Fitosterole są transportowane ze światła przewodu pokarmowego do enterocytów. Jednak samo ich wejście do wnętrza komórek błony śluzowej jelita nie jest jednoznaczne z ich przejściem do układu krążenia. Odmienne niż cholesterol fitosterole w minimalnym stopniu są wbudowywane i wydzielane do układu krążenia w chylomikronach. Wynika to ze złej podatności na działanie enzymów odpowiedzialnych z estryfikację steroli, co automatycznie uniemożliwia ich wejście w chylomikrony. Może to, zatem tłumaczyć przyczynę bardzo małego wchłaniania stanoli. Nie oznacza to jednak, że niezestryfikowane stanole nie mogą wpływać na przemiany lipidowe w jelitach [10]. Otóż prawdopodobnie mają one wpływać na zwiększenie zwrotnego transportu cholesterolu do światła jelita z komórek jelitowych, co może wyjaśniać podobną skuteczność działania takiej samej dawki stanoli podanej raz dziennie lub podzielonej na trzy porcje w ciągu dnia. *Plat* i *Mensink* [8] zaobserwowali, że sitostanol znajdujący się w micelach zwiększał ekspresję białka ABCA1 w ludzkich komórkach jelitowych *caco-2 in vitro*. Białko ABCA1 jest transporterem wykorzystującym ATP w celu aktywnego transportowania cholesterolu przez błony komórkowe. Na tej podstawie sądzono, że obecność w micelach sitostanolu i jego wpływ na ekspresję białka ABCA1 wpływała na zwiększenie wydalania cholesterolu do światła przewodu pokarmowego. Obecnie jednak wiadomo, że białko to nie może być odpowiedzialne za ten mechanizm działania stanoli, ponieważ jest ono zlokalizowane na podstawnej powierzchni enterocytów, a nie na powierzchni wolnej. Jednocześnie zidentyfikowano inne transportery cholesterolu na wolnej powierzchni enterocytów (ABCG5 i ABCG8) które mogłyby powodować zwrotne transportowanie cholesterolu do światła jelit. Trwa dyskusja nad wyjaśnieniem przebiegu tego mechanizmu [10].

Wyżej opisane mechanizmy działania fitosteroli są odmienne od mechanizmu działania statyn, powszechnie stosowanych w terapii hipercholesterolemii. Stwarza to możliwość stosowania stanoli i statyn łącznie w obniżaniu zbyt wysokich poziomów cholesterolu we krwi.

Gylling i *Miettinen* [4] uzyskali u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących pravastatynę z powodu umiarkowanej hipercholesterolemii dodatkowe obniżenie poziomu cholesterolu LDL o 6% po dodaniu 3 g stanoli dziennie w postaci margaryny przez okres 7 tygodni. W innym badaniu *Gylling* i wsp. [5] badali osoby z chorobą niedokrwienną serca, rodzinną hipercholesterolemią, które otrzymywały simvastatynę, którym dodano do diety porcję margaryny dostarczającej 2–3 g stanoli dziennie. Uzyskali oni dodatkową redukcję stężenia cholesterolu LDL u badanych osób o dalsze 16–20%. Z kolei *Blair* i wsp. [1] wykazali, że dodatek margaryny zawierającej stanole (pacjenci otrzymywali trzy porcje margaryny dziennie dostarczając w ten sposób 5,1 g stanoli przez 8 tygodni) pozwala obniżyć poziom cholesterolu całkowitego o 12%, a cholesterolu LDL o 17% u osób z podwyższonym poziomem cholesterolu we krwi które już przyjmowały statyny. Dodatek margaryny bez stanoli w grupie kontrolnej pozwalał na obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego o 5%, a cholesterolu LDL o 7%, zatem obecność stanoli pozwalała na obniżenie poziomu cholesterolu LDL o dodatkowe 10%. W innych badaniach, w których stosowano 2–3g fitosteroli u osób przyjmujących statyny uzyskano dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 7–11% [12].

Odmienne mechanizmy działania statyn i fitosteroli pozwalają na ich łącznie w terapii hipercholesterolemii. Ma to swoje znaczenie w postępowaniu terapeutycznym. Zgodnie z zaleceniami

Therapeutic Lifestyle Changes w National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III [7] proponuje się, w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu LDL we krwi, między innymi: dbałość o odpowiednią wartość energetyczną diety, odpowiednią podaż białek, węglowodanów i tłuszczu w diecie, przy czym ten ostatni powinien dostarczać 25-35% wartości energetycznej diety. Ilość cholesterolu w diecie nie powinna przekraczać 200 mg dziennie oraz należy dostarczać 2 gramy fitosteroli dziennie. Takich ilości fitosteroli nie można dostarczyć w samej diecie, dlatego konieczne jest wykorzystanie produktów wzbogaconych w te związki (margaryny, jogurty). Jeśli osoby pomimo stosowania się do zaleceń dietetycznych i zmiany stylu życia nadal mają zbyt wysoki poziom cholesterolu LDL we krwi konieczne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego. Włączenie leków nie wymaga odstawienia produktów zawierających fitosterole. Wręcz przeciwnie dietę należy kontynuować co pozwala na podawanie mniejszych dawek leków. Stosowanie możliwie najmniejszych skutecznych dawek leków jest niezwykle istotne w terapii, ponieważ ich włączenie oznacza konieczność długoterminowego stosowania. Ponadto, im mniejsza dawka leku tym mniejsze ryzyko działań ubocznych. Z drugiej strony, osoby które przyjmują statyny mogą bezpiecznie włączyć do swojej diety fitosterole. Zwłaszcza jest to korzystne u osób, które pomimo leczenia farmakologicznego nadal mają zbyt wysoki poziom cholesterolu LDL. W ten sposób można obniżyć poziom cholesterolu we krwi bez konieczności zwiększania dawki leku.

D. Włodarek

MECHANIZM DZIAŁANIA FITOSTEROLI W OBNIŻANIU POZIOMU CHOLESTEROLU LDL WE KRWI

Streszczenie

Spżycie cholesterolu z żywnością w diecie krajów zachodnich osiąga wartości nawet 400 mg dziennie, podczas gdy w rekomendacjach zaleca się, aby ilość ta nie przekraczała 300 mg dziennie, a u osób z chorobami układu krążenia 200 mg dziennie. Działanie obniżające poziom cholesterolu we krwi, przez fitosterole znane jest od 50 lat. Zdolność ta związana jest z mechanizmem hamowania jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Drugi z możliwych mechanizmów związany jest ze zwrotnym transportem cholesterolu z enterocytów do przewodu pokarmowego z wykorzystaniem białek transportujących ABC. Wyżej opisane mechanizmy działania fitosteroli są odmienne od mechanizmu działania statyn, powszechnie stosowanych w terapii hipercholesterolemii. Stwarza to możliwość stosowania fitosteroli i statyn łącznie w obniżaniu zbyt wysokich poziomów cholesterolu we krwi. Dzięki temu osoby już przyjmujące statyny u których nie uzyskano wartości referencyjnych cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL mogą poprzez włączenie do diety fitosteroli uzyskać ich dodatkowe obniżenie.

D. Włodarek

THE MECHANISMS OF BLOOD LDL-CHOLESTEROL LOWERING BY PHYTOSTEROLS – A REVIEW

Summary

Daily cholesterol consumption in western countries reaches as much as 400mg. According to the health recommendations the daily intake should not exceed 300mg and in the case of people with cardio-

vascular disease it should be less than 200 mg. For 50 years it is known that phytosterols can decrease the level of cholesterol in blood. One of the mechanisms is based on the fact that phytosterols stop absorption of cholesterol in digestive tract, which results in the decrease of the concentration of cholesterol in blood. The second mechanism is based on the fact that cholesterol is pumped back out of enterocytes into the lumen of small intestine by ABC transporter and phytosterols increase this process. The above mentioned mechanisms are different than the way statins can lower cholesterol level and they are commonly used as hypocholesterolemic medicine. Because different mechanisms are implemented both statins and fitosterols can be used in therapy of hipercholesterolemia. The people taking statins who still have increased level of total cholesterol and LDL-cholesterol in blood can include phytosterols in their diet what can lead to the decrease of its level.

PÍSMIENNICTWO

1. Blair S.N., Capuzzi D.M., Gottlieb S.O., Nguyen T., Morgan J.M., Cater N.B.: Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, 46-52.
2. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al.: European Guidelines on CVD Prevention. Third Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003, 10 (supl. 1), S1-S78.
3. Grundy S.M.: Stanol ester as a component of Maximal Dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Raport. *Am. J. Cardiol.* 2005, 96 (supl.), 47D - 50D.
4. Gylling H., Miettinen T.A.: Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hipercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 1776-1785.
5. Gylling H., Radhakrishnan R., Miettinen T.A.: Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. *Circulation*, 1997, 96, 4226-4231.
6. Matvienko O.A., Lewis D.S., Swanson M, Arndt B, Rainwater D.L, Stewart J, Alekel D.L: A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76, 57-64.
7. National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III Raport. NIH Publication No 02-5215, September 2002.
8. Plat J., Mensink R.P.: Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J.*, 2002, 16, 1248-1253.
9. Plat J., von Onselen E.N., von Heugten M.M., Mensink R.P.: Effecyts on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentration of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54, 671-677.
10. Plat J.P., Mensink R.P.: Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: Mechanism and safety aspects. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96 (supl.), 15D-22D.
11. Thompson G.R., Grundy S.M.: History of development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96 (supl.), 3D-9D.
12. Thompson G.R.: Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96 (suppl.), 37D-39D.