

Rola żywności funkcjonalnej wzbogaconej o stanole roślinne w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy

The role of plant stanol-enriched functional foodstuffs in the prophylaxis and therapy of cardiovascular disease associated with atherosclerosis

Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska¹, Andrzej Tykarski²

¹Zakład Opieki Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinińskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Właściwe żywienie jest jedną z najważniejszych metod profilaktyki miażdżycy i jej powikłań klinicznych. Do głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca należy nieprawidłowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi. Jak wskazują liczne badania światowe, szansę na jego obniżenie dają produkty żywności funkcjonalnej, głównie w postaci margaryn wzbogaconych o stanole/sterole roślinne. Zgodnie z wynikami badań przyjmowanie dawki 2 g stanoli roślinnych jest skuteczne w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL. Stanole zawarte w żywności nie wykazują redukującego wpływu na stężenie cholesterolu frakcji HDL (a w niektórych przypadkach wręcz je zwiększają), stając się szansą na leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej dla pacjentów z otyłością typu androidalnego, osób palących tytoń czy chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą hipercholesterolemią. Także podawanie z dietą przez 3 miesiące stanoli roślinnych w żywieniu 6-letnich dzieci przynosi korzystne efekty hipolipemiczne. Udowodniono również, że jeśli pacjenci

z hipercholesterolemią są leczeni statynami, to — niezależnie od dawki — dodanie do ich diety stanoli powoduje dodatkowo obniżenie o 10% stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wynika z tego, że zastosowanie steroli roślinnych występujących w żywności jest niezwykle obiecujące w prewencji chorób układu krążenia. Potwierdza to zalecenie *Adult Treatment Panel III*, w którym, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, zaleca się regularne spożywanie produktów spożywczych wzbogaconych o stanole i sterole roślinne w ilości 2 g dziennie.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 25–30

Słowa kluczowe: stanole roślinne, profilaktyka chorób układu krążenia, żywność funkcjonalna

ABSTRACT

Proper diet is one of the most important prophylactic methods in the prevention of atherosclerosis and its clinical complications. Among the main risk factors for ischaemic heart disease, there is the issue of low-densi-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinińskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: tykarski@o2.pl

ty lipoprotein (LDL) level in blood serum. As shown in numerous research, a chance to reduce it seems to be created by products of the so-called functional food, mainly in the form of margarines enriched with stanols or plant sterols. In the majority of performed trials, the effects of administration of 2 g of plant stanols is proven to decrease the LDL cholesterol level. Plant stanols in foodstuffs do not exhibit the reducing influence on HDL (high-density lipoprotein) fraction (in some cases they even elevate it), and thus offer the option of providing treatment of lipid metabolism abnormalities in patients with android type obesity, smokers, and patients with type 2 diabetes with associated hypercholesterolemia. Moreover, the administration of plant stanols for 3 months in the diet of 6-year-old children

brings about equally beneficial hypolipidemic effects as in adults. As shown in the tests, if patients with hypercholesterolemia are treated with statins, irrespective of the dose used, introduction of stanols to subjects' diet causes additional reduction of LDL cholesterol by 10%. It leads to the conclusion that plant stanols are very promising for the prophylaxis of cardiovascular disease. It is confirmed by the recommendation of Adult Treatment Panel III, which advises regular consumption of food products enriched with plant stanols and sterols in the dose of 2 g daily to reduce the risk of cardiovascular disease triggered by atherosclerosis.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 25–30

Key words: plant stanols, prophylaxis of cardiovascular disease, functional food

Prawidłowe żywienie jest jedną z najważniejszych metod profilaktyki miażdżycy i jej powikłań klinicznych. Zastosowanie odpowiednio dobranej diety umożliwia obniżenie nieprawidłowych stężeń lipidów, pomaga normalizować ciśnienie tętnicze, stężenia fibrynogenu oraz zmniejszać nadwagę. Ponadto, odpowiednie proporcje między składnikami mineralnymi i witaminami antyoksydacyjnymi w diecie zmniejszają podatność lipoprotein na oksydacyjną modyfikację oraz ułatwiają utrzymanie niskich stężeń homocysteiny. Zachowanie proporcji między podażą energii, zgodną z zapotrzebowaniem, a jej wydatkowaniem zapobiega nadwadze i otyłości oraz cukrzycy typu 2, czyli kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy [1–3].

Cholesterol frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) należy do głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a osiągnięcie jego docelowych wartości, tj. mniej niż 3,0 mmol/l (115 mg/dl) lub poniżej 2,6 mmol/l (100 mg/dl), jest obecnie uznawane za ważny warunek skutecznej profilaktyki pierwotnej i wtórnej [4–9]. Niektóre składniki pokarmowe wpływają na zwiększenie lub zmniejszenie jego stężenia w surowicy krwi.

Jak wskazują wyniki licznych badań światowych, szansę na obniżenie podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL dają produkty żywności funkcjonalnej, głównie

w postaci margaryn wzbogaconych o stanole/sterole roślinne. Sterole to podstawowe składniki błon komórkowych organizmów zwierzęcych i roślinnych. Fitosterole to sterole roślinne przypominające swoją budową cholesterol będący sterolem charakterystycznym dla organizmów zwierzęcych [10–13]. Wśród steroli roślinnych można wyróżnić sterole będące związkami nienasyconymi, czyli mające w swym pierścieniu podwójne wiązania, oraz stanole — ich formy nasycone, bez podwójnych wiązań. W produktach spożywczych stanole występują w mniejszej ilości niż sterole, dlatego otrzymuje się je przez uwodornienie steroli [11, 14]. Fitosterole dość powszechnie występują w produktach roślinnych, jednak ich ilość jest bardzo mała. Z dietą można dostarczyć zaledwie 200–400 mg fitosteroli — to za mało, by skutecznie obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL. Fitosterole (sterole i stanole) są związkami słabo rozpuszczalnymi w tłuszczach i nierozpuszczalnymi w wodzie. Z tego względu do żywności dodaje się ich formy zestyfikowane, których rozpuszczalność znacznie się zwiększa [15]. Wchłanianie do organizmu człowieka fitosteroli ze wzbogaconej w nie żywności jest niewielkie, przy czym pod postacią steroli są wchłaniane w większych ilościach, bo 0,5–2%, natomiast stanole jedynie w śladowych — 0,04–0,2%. Oznacza to, że znaczna większość stanoli spożytych z pokarmem jest skutecznie wydalana z organizmu.

Mechanizm hipocholesterolemicznego działania stanoli sprowadza się do hamowania absorpcji cholesterolu w jelicie cienkim. Proces trawienia tłuszczów pokarmowych poprzedza ich rozdrobnienie, czyli emulgację zachodzącą w żołądku, a następnie w jelicie cienkim, czemu sprzyja obecność kwasów żółciowych wydzielanych do dwunastnicy. Kuliste drobiny tłuszczu zostają rozbite na mniejsze kropelki, w wyniku czego zostaje ułatwiony ich kontakt z lipazą trzustkową. Sole kwasów żółciowych wytwarzają micelle, do których przenikają wolny cholesterol i fosfolipidy. Zanim dojdzie do wchłonięcia do wnętrza micelli cholesterolu egzogenego — pokarmowego czy endogenego, pochodzącego z syntezy wątrobowej, który z żółcią dostaje się do jelita — ulega on estryfikacji z kwasami tłuszczowymi, a następnie zostaje przekształcony w formy wolne [14, 16]. Stanole kompetytywne zajmują „miejsce” cholesterolu w micellach i powodują jego zwiększone wydalanie ze stolcem, ponieważ — hamując jego estryfikację w enterocycie — uniemożliwiają jego transport zwrotny do krwi. Aby cholesterol mógł być wchłonięty z przewodu pokarmowego, musi zostać związany w micellach, z których jest wchłaniany. Cholesterol niezwiązany w micellach wydala się z kałem. Stanole wypierają cholesterol z micelli, dzięki czemu wchłaniana jest jego znacznie mniejsza ilość, a jednocześnie same stanole praktycznie nie są wchłaniane do krwi [17, 18].

W przeważającej części przeprowadzonych badań oceniano efekty przyjmowania 2 g stanoli roślinnych w dwóch lub więcej porcjach dziennie. Udowodniono, że przyjmowanie jednej, zalecanej dziennej dawki stanoli roślinnych jest równie skuteczne w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL, jak jej rozłożenie na dwa czy trzy posiłki. Oznacza to zarazem, że aby spożywanie stanoli skutecznie redukowało wartość cholesterolu frakcji LDL, nie musi się odbywać z każdym posiłkiem. Dzięki tym obserwacjom wykazano, że wbudowywanie stanoli w micelle nie jest jedynym mechanizmem obniżania stężenia cholesterolu przez fitosterole. Drugi mechanizm działania polega prawdopodobnie na zwiększaniu wydalania cholesterolu do przewodu pokarmowego przez enterocyty, ponieważ fitosterole są łatwiej transportowane ze światła przewodu pokarmowego do enterocytów. Jednak samo ich wejście do wnętrza komórek błony śluzowej jelita nie oznacza automatycznie przejścia do układu krążenia. Odmiennie niż cholesterol, fitosterole są w minimalnym stopniu wbudowywane i wydzielane do układu krążenia w chylomikronach. Wynika to z faktu, że nie poddają się one działaniu

enzymów odpowiedzialnych za estryfikację steroli, co automatycznie uniemożliwia ich wejście do chylomikronów i dlatego wchłanianie stanoli jest tak ograniczone. Nie oznacza to jednak, że nieestryfikowane stanole nie mogą wpływać na przemiany lipidowe w jelitach [17]. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że równie istotnym mechanizmem ich działania jest wpływ na zwiększenie wydzielania cholesterolu do światła jelita z enterocytów, co może wyjaśniać podobną skuteczność działania takiej samej dawki stanoli podanej raz dziennie, jak podzielonej na 3 porcje w ciągu dnia [19]. Korzystne oddziaływanie stanoli wiąże się z hamowaniem absorpcji nie tylko egzogenego (pokarmowego) cholesterolu, ale również endogenego (pochodzącego z syntezy wątrobowej). Pula cholesterolu w jelicie cienkim w blisko 70% pochodzi z syntezy wątrobowej, wydzielanego z żółcią, a w około 30% — z przyjętego pokarmu [20, 21].

Wielkość absorpcji cholesterolu zależy od jego syntezy w organizmie, przybierając charakter negatywnego sprzężenia zwrotnego; im większa absorpcja, tym niższa produkcja wątrobowa, i odwrotnie [22–24]. Zjawisko kompensacyjnego wzrostu produkcji cholesterolu w wątrobie, wskutek zmniejszenia jego absorpcji w jelicie, nie jest w stanie zniwelować efektu hipolipemicznego wywołanego podażą stanoli roślinnych. Przypuszcza się, że zwiększenie syntezy cholesterolu w wątrobie jest spowodowane koniecznością wyrównania jego ubytku w żółci na skutek inkorporacji do niej stanoli, a nie cholesterolu, w trakcie absorpcji jelitowej. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że wzrost syntezy cholesterolu nie stanowi kompensacyjnego wyrównania jego niedoboru w wątrobie, ale dzięki temu zwiększa się reabsorpcja LDL z krwi do wątroby, czemu towarzyszy wzrost receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątrobowych. Jednocześnie obserwuje się, że produkcja lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), będących prekursorami LDL, również zostaje przyhamowana w wyniku stosowania stanoli, co w efekcie zmniejsza ilość krążących we krwi LDL [25, 26]. Te zmiany, zachodzące pod wpływem stanoli, mogą tłumaczyć, dlaczego redukcja pokarmowej podaży cholesterolu powoduje ograniczony wpływ na stężenie cholesterolu w surowicy krwi.

Dotychczas opublikowano wyniki kilkudziesięciu badań z zastosowaniem margaryn ze stanolami, w których wykazano ich korzystny wpływ na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL zarówno u osób z prawidłowymi, jak i podwyższonymi wartościami cho-

lesterolu w surowicy krwi. Wyniki wielu prac wskazują, że stanole obniżają stężenie cholesterolu całkowitego w granicach 7–10%, a cholesterolu frakcji LDL — w granicach 10–15% lub nawet więcej. Takie działanie wynika z właściwości stanoli i nie wymaga zmiany diety. Prawidłowa dieta pozwala na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o około 10%. Jeżeli do takiej diety doda się stanole zawarte w margarynie lub w jogurcie, możliwe jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL nawet o około 20%. Warto pamiętać, że skuteczność działania stanoli utrzymuje się przez cały czas ich stosowania. Na podstawie wielu dotychczasowych obserwacji można sądzić, że optymalna dawka steroli i stanoli w dziennych racjach pokarmowych wynosi między 2 g a 3 g. Potwierdzono to w badaniach, w których pacjentom przez 4 tygodnie podawano stanole w ilości 0,8 g, 1,6 g, 2,4 g lub 3,2 g dziennie. Największą skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL obserwowano, gdy stosowane były największe dopuszczalne dawki stanoli, czyli 3,2 g na dobę (odpowiednio zmniejszenie o 11,3% i 10,4%) [27].

W odniesieniu do dalszych profitów wynikających ze spożywania stanoli można wymieniać także to, że nie wykazują redukującego wpływu na stężenie cholesterolu frakcji HDL (a w niektórych przypadkach wręcz powodują jego wzrost), stając się szansą na leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej dla pacjentów z otyłością typu androidalnego, osób palących tytoń czy chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą hipercholesterolemią [28]. Także podawanie z dietą przez 3 miesiące stanoli roślinnych w żywieniu 6-letnich dzieci przynosi korzystne efekty hipolipemiczne (co potwierdzają badania *Special Turku Coronary Risk Factors Intervention*). Wykazano jednocześnie większy efekt hipocholesterolemiczny stanoli w przypadkach, gdy wyższe były wyjściowe stężenia cholesterolu frakcji LDL [29]. Podobnie korzystne efekty działania zaobserwowano po 4 tygodniach podawania stanoli w ilości 3 g na dobę u dzieci w wieku 2–5 lat, porównując ich działanie z 5 g na dobę błonnika uzyskanego z otrąb. Wykazano, że dieta zawierająca stanole znamienne obniża stężenia cholesterolu frakcji LDL o 15,5%, a z dodatkiem otrąb — jedynie o 4% (zmiana niezamienna) [30]. W najnowszych pilotażowych badaniach nad zastosowaniem stanoli w diecie kobiet w ciąży i karmiących piersią potwierdzono bezpieczeństwo ich stosowania zarówno u kobiet, jak i noworodków do 6. miesiąca życia. Zwraca jedynie uwagę konieczność kontrolowanej podaży beta-karotenu w diecie matek, ponieważ u dzieci w 1. miesiącu życia obserwuje się niższe

stężenia w surowicy krwi tej witaminy [31]. Niezbędne są jednak dalsze badania w tym zakresie.

Wyniki licznych badań klinicznych i epidemiologicznych z zastosowaniem inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*), czyli statyn, sugerują, że ich hipolipemiczna efektywność u pacjentów z hipercholesterolemią waha się w granicach 24–50%. Jak wskazują wyniki badań, jeśli pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni statynami, to — niezależnie od dawki — dodanie do ich diety stanoli powoduje dodatkowo redukcję wartości cholesterolu frakcji LDL o 10% [32]. Odrębności przebiegu choroby niedokrwiennej serca u kobiet po menopauzie znane są od lat. Zastosowanie diety ze stanolami u kobiet leczonych statynami z powodu choroby niedokrwiennej serca spowodowało zwiększenie redukcji stężenia cholesterolu całkowitego o 11%, a cholesterolu frakcji LDL — aż o $16 \pm 5\%$. Taki efekt działania stanoli należy wiązać z faktem, że zawierająca je dieta spowodowała u tych pacjentek 45-procentowe zmniejszenie absorpcji cholesterolu z jelita, czyli 45-procentowy wzrost wydalania cholesterolu ze stolcem (mierzonego zawartością obojętnych steroli w stolcu) oraz 39-procentowy wzrost syntezy cholesterolu [24, 33, 34]. Dotychczasowe badania z zastosowaniem terapii łączonej statynami i fitosterolami wskazują, że jest to bezpieczne i efektywne połączenie, w wielu przypadkach umożliwiające zmniejszenie dawki leku. Obniżenie stężenia lipidów u osób leczonych farmakologicznie nie zmienia możliwości hipolipemicznego działania steroli — jest podobne do wielkości redukcji, jaką się obserwuje u osób niestosujących farmakoterapii.

Niezwykle obiecujące jest wykazanie wpływu diety zawierającej stanole na ograniczenie procesu zapalnego, mierzonego za pomocą stężenia białka ostrej fazy o dużej czułości (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*). Zgodnie z teorią Rossa i Glomsseta miażdżycy to przewlekły stan zapalny indukowany przez nadmiar krążących lipoprotein, nadmiar homocysteiny, angiotensyny II oraz wirusy i bakterie. Przez lata takie przekonanie znalazło potwierdzenie w wielu badaniach. Dowiedziono, że proces zapalny odgrywa istotną rolę w inicjowaniu oraz progresji miażdżycy. W śródbłonku uszkodzonego miażdżycowo naczynia stwierdza się zwiększony napływ cząstek adhezyjnych (limfocytów T i monocytów), które są charakterystyczne dla wczesnego stadium miażdżycy jako odpowiedź na ostre niedokrwienie. Podobne zmiany są obserwowane w pękniętej blaszce miażdżycowej, której towa-

rzyszą cechy zapalenia oraz zwiększona przepuszczalność komórek śródbłonna, wskutek czego dochodzi do nadmiernego gromadzenia się lipoprotein, szczególnie podatnej na utlenianie frakcji LDL. Proces zapalny towarzyszy miażdżycy i jej powikłaniom przez wszystkie etapy rozwoju blaszki miażdżycowej, uszkodzenie ściany naczynia, aż po pęknięcie blaszki i powstanie zakrzepu [35, 36]. Wykazanie, że dieta ze stanolami w ilości 3 g dziennie obniża stężenie hsCRP o 17–22,7% dobitnie wskazuje, że jest to model żywienia, który oddziałuje nie tylko na lipidowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, ale również — prawdopodobnie wtórnie do redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL — ogranicza proces zapalny w ognisku aterosklerotycznym. O tym, że stanole wpływają na obniżenie stężenia hsCRP, świadczy fakt, że łącznie ze statynami, które również redukują stężenie tego białka, efekt zostaje zwiększony o ponad 36% [37].

Szczególnie polecanym modelem żywienia w profilaktyce kardiologicznej jest dieta śródziemnomorska. Charakteryzuje się ona dużą zawartością warzyw i owoców (antyoksydanty, błonnik), oliwy (MUFA, flawonoidy), ryb (PUFA n-3), a także nasion roślin strączkowych (białko o wysokiej wartości odżywczej, błonnik, flawonoidy, mała gęstość energetyczna) oraz małym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych. Przed rokiem opublikowano wyniki badania, w którym porównywano skuteczność stosowania przez 4 miesiące diety śródziemnomorskiej oraz diety dostarczającej 2 g stanoli dziennie na ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że ryzyko to w grupie osób stosujących dietę śródziemnomorską zostało obniżone o 24–30%, a w grupie stosującej dietę zawierającą stanole — o 26–30%. Ryzyko zostało obniżone zarówno u mężczyzn, jak i kobiet przed menopauzą i po niej, z prawidłową lub osłabioną tolerancją glukozy. Jednocześnie poczyniono obserwację, że pożądane stężenia cholesterolu frakcji LDL uzyskano w większej grupie osób stosujących dietę ze stanolami (40/50) niż w grupie stosującej dietę śródziemnomorską (23/50). Natomiast stosowanie diety śródziemnomorskiej spowodowało redukcję stężenia cholesterolu całkowitego o 7%, a cholesterolu frakcji LDL — o 9%, a także obniżenie wartości triglicerydów, stężenia hsCRP, ciśnienia tętniczego, stężeń fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Wśród stosujących dietę ze stanolami nastąpiło 14-procentowe zmniejszenie wartości cholesterolu całkowitego i 16-procentowy spadek stężenia cholesterolu

frakcji LDL, co było wynikiem ograniczenia absorpcji cholesterolu w jelicie oraz kompensacyjnego wzrostu syntezy cholesterolu w wątrobie. Zaobserwowano też zmniejszenie odczynu zapalnego mierzone za pomocą wartości hsCRP [38].

Wynika z tego, że zastosowanie steroli roślinnych występujących w żywności jest niezwykle obiecujące w prewencji chorób układu krążenia. Świadczy o tym chociażby zalecenie *Adult Treatment Panel III*, w którym, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia na podłożu miażdżycy, zaleca się między innymi regularne spożywanie produktów spożywczych wzbogaconych o stanole i sterole roślinne, tak aby dostarczać je w ilości 2 g dziennie. Wpisanie konieczności stosowania stanoli i steroli roślinnych na listę terapeutycznego stylu życia potwierdza ich udokumentowaną klinicznie efektywność oraz bezpieczeństwo stosowania [39]. Należy więc oczekiwać, że najbliższe lata potwierdzą opinię, że stosowanie w codziennym żywieniu tłuszczów roślinnych wzbogaconych sterolami lub stanolami roślinnymi, dzięki ich korzystnemu wpływowi na cholesterol frakcji LDL, obniży ryzyko choroby niedokrwiennej serca.

PIŚMIENNICTWO

1. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Report of the Joint WHO/FAO expert consultation. WHO, Geneva 2002.
2. Trichopoulos D., Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br. J. Nutr.* 2001; 85: 133–134.
3. Bonow R.O. Primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 3140–3144.
4. Hu F.B., Willet W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569–2578.
5. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób układu krążenia. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. I): I-1–I-91.
6. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D.M. i wsp. Effects of dietary fatty acids and carbohydrate on ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1146–1155.
7. 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). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
8. Lichtenstein A.H., Appel L.J., Brands M. i wsp. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82–96.
9. Smith S.C. Jr, Allen J., Blair S.N. i wsp.; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
10. Lichtenstein A.H., Deckelbaum R.J. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. *Circulation* 2001; 103: 1177–1179.
11. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br. Med. J.* 2000; 320: 861–864.
12. Gylling H., Hallikainen M., Nissinen M.J. i wsp. Very high plant stanol intake and serum plant stanols and non-cholesterol sterols. *Eur. J. Nutr.* 2010; 49: 111–117.

13. Gylling H., Hallikainen M., Nissinen M.J., Miettinen T.A. The effect of a very high daily plant stanol ester intake on serum lipids, carotenoids, and fat-soluble vitamins. *Clin. Nutr.* 2010; 29: 112–118.
14. Lichtenstein A.H., Deckelbaum R.J. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 1177–1179.
15. Gylling H., Miettinen T.A. Plants sterols in nutrition. *Scand. J. Nutr./Näringstorsknning* 2000; 44: 155–157.
16. Jones P.J., Raeini-Sarjaz M., Ntation F.Y. i wsp. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytostanol esters. *J. Lipid. Res.* 2000; 41: 697–705.
17. Ploy 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.
18. 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.
19. Plat J., van Onselen E.N., van Heugten M.M., Mensink R.P. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54: 671–677.
20. Miettinen T.A., Puska P., Gylling H. i wsp. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1308–1312.
21. Jones P.J., Raeini-Sarjaz M., Ntation F.Y. i wsp. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytostanol esters. *J. Lipid. Research* 2000; 41: 697–705.
22. Kesaniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 578–581.
23. Gylling H., Miettinen T.A. A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* 2001; 2: 123–128.
24. Vuorio A.F., Gylling H., Turtola H. i wsp. Stanol ester margarine alone and with simvastatin levels serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 500–506.
25. Plat J., Mensink R.P. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2001; 11: 31–40.
26. Anttolainen M., Luoto R., Uutela A. i wsp. Characteristics of users and non users of plant stanol ester margarine in Finland: an approach to study functional foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2000; 101: 1365–1368.
27. Hallikainen M.A. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentration of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J. Nutr.* 2000; 130: 767–776.
28. Thompson G.R. Cholesterol lowering margarine is effective. *Br. Med. J.* 1999; 319: 1200–1208; Maki K.C. Lipid response to plant sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a step 1 diet. *Circulation* 1999; 98: 226–231.
29. Tammi A., Rönnemaa T., Gylling H. i wsp. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. *J. Pediatr.* 2000; 136: 503–510.
30. Williams C.L., Bollella M.C., Strobino B.A. i wsp. Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 18: 559–562.
31. Laitinen K., Isolauri E., Kaipiainen L. i wsp. Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 1797–804.
32. Blair S.N., Capuzzi D.M., Gottlieb S.O. i wsp. 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.
33. Gylling H., Radhakrishnan R., Miettinen T.A. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. *Circulation* 1997; 96: 4226–4231.
34. Miettinen T.A., Strandberg T.E., Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1340–1346.
35. Ridker P.M., Hennekens C., Buring J., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–842.
36. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2129–2138.
37. Cater N.B., Garcia-Garcia A.B., Vega G.L., Grundy S.M. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (supl.): 23D–28D.
38. Athyros V.G., Kakafika A.I., Papageorgiou A.A. i wsp. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009, dostępne on-line.
39. 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: 2486–2497.