

Dariusz Włodarek

Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji SGGW w Warszawie

Stanole — znaczenie w leczeniu hipercholesterolemii

Stanols — the role in hypercholesterolemia management

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 2, s. 31–34

STRESZCZENIE

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego stężenie cholesterolu całkowitego we krwi nie powinno przekraczać 190 mg/dl (5,0 mmol/l), a cholesterolu frakcji LDL — 115 mg/dl (3,0 mmol/l). W celu uzyskania wymienionych wartości referencyjnych stosowana jest odpowiednia dieta, leki oraz, coraz częściej, fitosterole. Fitosterole, do których należą stanole, czyli forma nasyczona steroli, mają zdolność obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi o 10–15%, dlatego spożywane w ilości około 2 g dziennie nabierają coraz większego znaczenia w zapobieganiu rozwojowi zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Mechanizm ich działania polega na zmniejszeniu wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego, co prowadzi do zwiększonego jego wydalania ze stolcem. W badaniach stwierdzono, że fitosterole mogą być stosowane razem z lekami obniżającymi stężenie cholesterolu we krwi zwłaszcza u osób, u których mimo podjętego leczenia farmakologicznego, nadal obserwuje się zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL. Fitosterole nie wpływają na stężenie cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów we krwi.

Słowa kluczowe: fitosterole, stanole, dieta, stężenie cholesterolu frakcji LDL

ABSTRACT

According to the guidelines of the European Society of Cardiology the level of total serum cholesterol should not exceed 190 mg/dl (5.0 mmol/l) and the level of LDL cholesterol — 115 mg/dl (3.0 mmol/l). In order to achieve these goals, diet, drugs and — increasingly — phytosterols are used. Phytosterols, and their saturated form, stanols, lower the serum LDL level by 10–15%. Consumed in quantities approximating 2.0 g, they are useful in atherosclerotic plaque prevention.

They prevent dietary cholesterol from being absorbed in the intestine and increase its excretion with the stool.

There is evidence that phytosterols can be co-administered with cholesterol-reducing drugs, especially in patients who have not attained the recommended cholesterol levels despite pharmacotherapy. Phytosterols do not affect serum HDL and triglyceride levels.

Key words: phytosterols, stanols, diet, cholesterol LDL

Osoby z podwyższonym stężeniem cholesterolu cechuje zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób układu krążenia, dlatego głównym celem leczenia jest uzyskanie prawidłowego stężenia cholesterolu frakcji LDL.

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2003 roku [1] zaostrzyły wymagania dotyczące stężenia cholesterolu we krwi. Zgodnie z nimi stężenie cholesterolu całkowitego nie powinno przekraczać 190 mg/dl (5,0 mmol/l), stężenie cholesterolu frakcji LDL u osób zdrowych nie powinno przekraczać

Adres do korespondencji: dr inż., lek med. Dariusz Włodarek
Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji
SGGW w Warszawie
ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa
tel.: (022) 593 70 24
e-mail: wlodarek@sggw.waw.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 17.08.2005 Przyjęto do druku: 1.09.2005

115 mg/dl (3,0 mmol/l), a u osób z chorobami układu krążenia i z cukrzycą stężenie cholesterolu ogólnego nie powinno przekraczać 175 mg/dl (4,5 mmol/l), a cholesterolu frakcji LDL — 100 mg/dl (2,5 mmol/l). Natomiast stężenie cholesterolu frakcji HDL u mężczyzn powinno być równe lub większe niż 40 mg/dl (≥ 1 mmol/l), a u kobiet równe lub większe niż 46 mg/dl ($\geq 1,2$ mmol/l).

Stosowanie preparatów farmakologicznych jest bardzo skutecznym i prostym sposobem obniżenia zbyt wysokiego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL we krwi. Jednak u pacjentów, u których występują zaburzenia lipidowe i u których stwierdza się nieprawidłowe nawyki żywieniowe, stosowanie jedynie farmakoterapii, bez zmiany sposobu żywienia, nie jest postępowaniem prawidłowym.

Czynnikami, które wpływają na zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi, jest: nadmierna konsumpcja nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie oraz izomerów *trans* nienasyconych kwasów tłuszczowych, zbyt duża ilość cholesterolu w diecie, a także nadmierna masa ciała — nadwaga, a szczególnie otyłość. Składnikami diety, które zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL, jest zwiększona konsumpcja błonnika pokarmowego, zwłaszcza frakcji rozpuszczalnej w wodzie, oraz obecność fitosteroli w diecie.

Zalecenia *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* z 2001 roku wskazują, aby:

- ilość nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie nie dostarczała więcej niż 7% ogólnej ilości energii w diecie;
- maksymalnie ograniczyć spożycie izomerów *trans* nienasyconych kwasów tłuszczowych;
- ilość cholesterolu w diecie nie przekraczała 200 mg dziennie;
- spożywać około 10–25 g błonnika rozpuszczalnego w wodzie;
- należy spożywać 2 g stanoli/steroli roślinnych dziennie.

Ponadto, należy zredukować nadwagę i regularnie stosować aktywność fizyczną [2].

Występowanie stanoli

Sterole są stałym składnikiem błon komórkowych zarówno w świecie zwierząt, jak i roślin. Sterole występujące w roślinach nazywane są również fitosterolami. W skład fitosteroli wchodzi sterole — związki nienasycone i stanole — związki nasycone, nieposiadające w swojej budowie podwójnego wiązania. W produktach spożywczych stanole występują w mniejszej ilości niż sterole, dlatego też otrzymuje się

je przez uwodornienie steroli [3]. Fitosterole dość powszechnie występują w produktach roślinnych, jednak ich ilość jest bardzo mała. Dostatecznie duże ilości tych związków występują w olejach, roślinach strączkowych, sezamie, słoneczniku i innych nasionach. Natomiast ich śladowe ilości zawierają warzywa, owoce i produkty zbożowe z pełnego przemiału. Z dietą możliwe jest jednak dostarczenie zaledwie 200–400 mg fitosteroli, czyli znacznie poniżej ilości, która wykazuje działanie terapeutyczne [3–5].

Dodanie do diety margaryny wzbogaconej w stanole pozwala zmniejszyć wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego o około 40–45% — zarówno pochodzącego z diety, jak i endogennego, oraz jego zwiększone wydalanie ze stolcem [6, 7]. To zwiększone wydalanie pozwala obniżyć stężenie cholesterolu w surowicy krwi mimo jego kompensacyjnej i zwiększonej produkcji przez wątrobę i inne tkanki organizmu [6].

Mechanizm działania

Mechanizm działania stanoli roślinnych polega na zmniejszeniu wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Cholesterol, aby mógł być wchłonięty z przewodu pokarmowego, jest wiązany w micelach, z których jest wchłaniany. Cholesterol niezwiązany w micelach wydalana się z kałem. Stanole wypierają cholesterol z miceli, dzięki czemu wchłaniana jest mniejsza jego ilość, a większa wydalana z kałem. Jednocześnie stanole są praktycznie niewchłaniane do krwi [3, 8, 9]. Dlatego, aby uzyskać największą efektywność działania stanoli, należałoby je spożywać razem z produktami obfitującymi w cholesterol. Jednak w badaniu Plat i wsp. [10] stwierdzono, że jednorazowe podanie 2,5 g stanoli w ciągu doby pozwala na podobne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi, jak przyjmowanie takiej samej ilości rozdzielonej na 3 posiłki. Na podstawie tego badania można stwierdzić, że nie jest konieczne przyjmowanie stanoli z każdym posiłkiem. Zatem wbudowywanie stanoli w micelle nie jest jedynym mechanizmem obniżania stężenia cholesterolu przez fitosterole. Drugi mechanizm działania mógłby polegać na zwiększeniu wydalania cholesterolu przez enterocyty do przewodu pokarmowego [8, 9]. Fitosterole są łatwo 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 w minimalnym stopniu są wbudowywane i wydzielane do układu krążenia w chylomikronach. Wynika to z faktu, że nie poddają się one działaniu

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 nieestryfikowane stanole nie mogą wpływać na przemiany lipidowe w jelitach [9]. Otóż prawdopodobnie mają one wpływać na zwiększenie wydzielania 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. Trwa dyskusja nad wyjaśnieniem przebiegu tego mechanizmu [9].

Skuteczność działania

Wyniki wielu prac wskazują, że stanole obniżają stężenie cholesterolu ogólnego w granicach 7–10%, a cholesterolu frakcji LDL — w granicach 10–15%. Takie działanie wynika z właściwości stanoli i nie wymaga zmiany diety. Oczywiście osoby odżywiające się nieprawidłowo, czyli jedzące zbyt tłuste potrawy, zwłaszcza zawierające dużo tłuszczów zwierzęcych, wyrobów cukierniczych, słodczy, a spożywające mało warzyw i owoców, razowego pieczywa, płatków zbożowych, kasz, ryb morskich i chudych produktów z mleka, powinny zmienić dietę. 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 dodać, że skuteczność działania stanoli utrzymuje się przez cały czas ich stosowania. O'Neill i wsp. [11] stwierdzili podobną efektywność w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL już po miesiącu stosowaniu stanoli i steroli, jednak po 2 miesiącach podawanie stanoli pozwoliło na utrzymanie efektu obniżenia stężenia cholesterolu, natomiast u osób otrzymujących sterole efekt ten osłabł. W pracy przeglądowej O'Neill i wsp. [12] wskazują, że podawanie stanoli przez 6–13 tygodni jest tak samo skuteczne jak w pierwszych 3–4 tygodniach stosowania. Sugerują oni również, że stanole należy podawać w długoterminowej terapii hipercholesterolemii.

Dawka

Istotnym zagadnieniem jest określenie, jaka dzienna dawka fitosteroli pozwala na uzyskanie optymalnych efektów terapeutycznych. Hallikainen i wsp. [13] przez

4 tygodnie podawali pacjentom dziennie 0,8 g, 1,6 g, 2,4 g, 3,2 g stanoli. Uzyskali oni najwyższą skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, stosując największe dopuszczalne dawki (odpowiednio spadek o 11,3% i 10,4%). Nie stwierdzili jednak statystycznie istotnej różnicy w zakresie skuteczności działania między dawkami 1,6 g, 2,4 g i 3,2 g, dlatego w celu uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych stanoli wystarczy stosować około 2 g dziennie. W Europie przeciętne spożycie margaryny lub masła wynosi 25 g dziennie, dlatego też skład margaryny jest tak przemyślany, aby w codziennej porcji dostarczała około 2 g stanoli/steroli [3].

Działanie łącznie z lekami

Podawanie leków obniżających stężenie cholesterolu we krwi oprócz dużej skuteczności terapeutycznej wiąże się z ryzykiem występowania działań niepożądanych. Stwierdzono, że u osób, u których mimo stosowania statyn nie udało się uzyskać prawidłowego stężenia cholesterolu, zamiast zwiększać dawkę leku można dołączyć fitosterole. Gyllong i Miettinen [14] uzyskali dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę stosujących prawastatynę po dodaniu 3 g stanoli dziennie. W kolejnych badaniach przeprowadzonych z udziałem osób z chorobą niedokrwienną serca, rodzinną hipercholesterolemią, którzy otrzymywali simwastatynę, podanie 2–3 g stanoli dziennie pozwoliło na dodatkową redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o dalsze 16–20%. W innych badaniach, w których stosowano 2–3 g stanoli lub steroli u osób już przyjmujących statyny, uzyskano dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 7–11% [15].

Bezpieczeństwo

Wieloletnie spożywanie fitosteroli nie wykazało szkodliwego wpływu na organizm człowieka [9]. Ponieważ fitosterole wchodzą w skład miceli w treści jelitowej, prawdopodobnie mogą one wpływać na wchłanianie składników pokarmowych rozpuszczalnych w tłuszczach. Stwierdzono, że mogą one wpływać na zmniejszenie stężenia we krwi β -karotenu, α -karotenu i likopenu, jednak nie wpływają na stężenie innych karotenoidów oraz retinolu, tokoferolu i witaminy D [9]. Nokes i wsp. [16] zaobserwowali, że przestrzeganie przez osoby spożywające stanole/sterole ogólnych zaleceń dietetycznych, czyli codzienne spożywanie co najmniej 5 porcji warzyw i owoców, z czego jedną z tych porcji

stanowią produkty obfitujące w karoten (marchewka, szpinak, brokuły, mandarynki, pomidory, dynia), pozwala na utrzymanie stężenia β -karotenu we krwi na niezmiennym poziomie.

Warto również dodać, że fitosterole nie zmniejszają stężenia cholesterolu frakcji HDL podczas stosowania, co jest zjawiskiem jak najbardziej pożądanym ze względu na korzystny wpływ tej frakcji cholesterolu na zdrowie człowieka. Ponadto stanole/sterole nie wpływają na stężenie

triglicerydów we krwi, dlatego bezskuteczne jest podawanie ich osobom, u których stężenie to jest wysokie.

Regularne spożywanie stanoli/steroli zaleca się pacjentom z hipercholesterolemią, ze zmianami miażdżycowymi, z chorobami układu krążenia, pacjentom z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL, aby dodatkowo obniżyć cholesterol frakcji LDL, oraz dzieciom z rodzinnym obciążeniem hipercholesterolemią. Zalecenie takie wydaje lekarz prowadzący.

Piśmiennictwo

- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003; 10 (supl. 1): S2–S78.
- Grundey 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.
- Law M.: Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861–864.
- Miettinen T.A., Gylling H.: Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases. *Ann. Med.* 2004; 36: 126–134.
- Kozłowska-Wojciechowska M.: Sterole i stanole roślinne — nową szansą w profilaktyce miażdżycy. *Czynniki Ryzyka* 2002; 1: 5–12.
- Gylling H. i wsp.: Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96: 4226–4231.
- Miettinen T.A. i wsp.: Serum, biliary, and fecal cholesterol and plant sterols in colectomized patients before and during consumption of stanol ester margarine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1095–1102.
- 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.
- 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.
- Plat J., von Onselen E.N., von Heugten M.M., Mensink R.P.: Effects 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.
- O'Neill F.H. i wsp.: Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol on lipid metabolism. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2004; 14: 133–142.
- O'Neill F.H. i wsp.: Comparison of efficacy on plant stanol ester and sterol ester: short term and long term studies. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (supl.): 29D–36D.
- Hallikainen M.A. i wsp.: Plant stanol esters affect serum cholesterol concentration of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J. Nutr.* 2000; 130: 767–776.
- Gylling H., Miettinen T.A.: Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *J. Lipid. Res.* 1996; 37: 1776–1785.
- Thompson G.R.: Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (supl.): 37D–39D.
- Noakes M. i wsp.: An increase in dietary carotenoids when consumption plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *AJCN* 2002; 75: 79–86.