Pregledi
Reviews

UČINCI BILJNIH STEROLA NA HIPERKOLESTEROLEMIJU

THE EFFECTS OF PLANT STEROLS ON HYPERCHOLESTEROLEMIA

ŽELJKO REINER, EUGENIA TEDESCHI-REINER*

Deskriptori: Hiperkolesterolemija – dijetoterapija; Fitosteroli – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Sitosteroli – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Kolesterol – u krvi; LDL kolesterol – u krvi; Fitoterapija

Sažetak. Povećana koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola u serumu najvažniji je čimbenik rizika od kardiovaskularne bolesti. U nizu je kliničkih ispitivanja dokazano da se davanjem estera biljnih sterola ili stanola može djelotvorno smanjiti previsoka koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola. Te tvari smanjuju apsorpciju kolesterola iz hrane u tankom crijevu tako što zauzmu mjesta u micelama umjesto kolesterola pa se više kolesterola izluči stolicom umjesto da se apsorbira kroz crijevnu stijenku u krv. One također potiču nastanak LDL-receptora na jetrenim stanicama zbog čega se više LDL-kolesterola uklanja iz krvi pa se njegova koncentracija u krvi smanji. U pokusima na životinjama također je pokazano da biljni steroli i stanoli usporavaju razvitak aterosklerotičkih nakupina. Međutim, to za sada još nije potvrđeno u ljudi. U svakom je slučaju uzimanje estera sterola i stanola namirnicama jedan od načina da se donekle smanji previsoka koncentracija kolesterola u krvi bez neželjenih nuspojava. Steroli i stanoli mogu se i kombinirati sa statinima čime se postiže bolji antilipemički učinak statina bez ikakvih interakcija.

Descriptors: Hypercholesterolemia – diet therapy; Phytosterols – pharmacology, therapeuric use, administration and dosage; Sitosterols – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Cholesterol – blood; Cholesterol, LDL – blood; Phytotherapy

Summary. Increased serum total and LDL-cholesterol concentrations are major risk factors for cardiovascular diseases. Many clinical trials have proven that plant sterol and stanol esters can effectively decrease high serum total and LDL cholesterol. They reduce the intestinal absorption of cholesterol by decreasing the incorporation of dietary and biliary cholesterol into micelles displacing cholesterol from these micelles. They also increase LDL receptor activity on liver cells causing a higher uptake of LDL cholesterol and thus decreasing the serum LDL cholesterol concentration. Animal studies have indicated that plant sterols and stanols may also lower atherosclerotic lesions development. However, the evidence from human studies to confirm this is still lacking. Anyhow, plant sterol and stanol esters can be considered as an effective and safe cholesterol-lowering functional food ingredient. To achieve additional effects they can be combined with statin therapy, and this combination is also well tolerated and safe.

Liječ Vjesn 2007;129:276–281

Dobro je poznato da su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti već godinama glavni uzrok smrtnosti u Hrvatskoj i najvažniji su javnozdravstveni problem. Od njih umire više nego svaki drugi stanovnik Hrvatske. U nas su te bolesti nažalost već desetljećima u porastu i tek se zadnjih nekoliko godina malo smanjuju. U 2005. godini među 10 vodećih uzroka smrti na dijagnoze iz skupine bolesti srca i krvnih žila otpadalo je četiri.[1] Standardizirana stopa smrtnosti od ishemijske bolesti srca na 100 000 stanovnika u Hrvatskoj porasla je sa 63,1 1980. godine na 207,91 1998. godine, nakon čega se smanjivala, ali samo do 154,49 – 2004. godine. Značajan je i porast smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti za koje se standardizirana stopa povećala od 1980. do 1999. godine sa 117,54 na 186,65 nakon čega se ipak smanjila na 127,79 – 2004. godine. Međutim, u tom se razdoblju prosjek u zemljama Europske unije smanjio sa 137,49 na 104,37. I u SAD-u se smrtnost od ishemijske bolesti srca smanjila još u razdoblju od 1968. do 1982. godine s 242 na 139 na 100 000 stanovnika. Ta značajna promjena najbolje se objašnjava istodobnim promjenama životnih navika pučanstva SAD-a koje je već tada, a osobito muškarci srednje životne dobi, značajno smanjilo pušenje te prehranu zasićenim mastima životinjskog podrijetla, a time i prosječnu razinu kolesterola u krvi. Slične promjene životnih navika dogodile su se i u većini zapadnoeuropskih zemalja. U nas do toga nije došlo, barem ne u dostatnoj mjeri. To je nedvojbeno i najvažniji razlog zbog čega je očekivano trajanje života u Hrvatskoj bilo 2004. godine svega 75,66 godina (72,13 za muškarce i 79,08 za žene), što je značajno manje nego u razvijenim europskim i inim zemljama.[1]

Upravo je zbog tako velikog značenja kardiovaskularnih bolesti važno suzbijati čimbenike rizika od njih kako bi se takvo neželjeno stanje uspjelo promijeniti, odnosno kako bismo smanjili daleko preveliki pobol i pomor od tih bolesti. Odavno se zna da je na razini pučanstva najvažnije utjecati na način života jer je zdrav način života i prehrane ključan u suzbijanju čimbenika rizika.

* **Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med.); **Klinika za očne bolesti KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 8. ožujka 2007., prihvaćeno 20. lipnja 2007.

Dislipidemija je, a osobito hiperkolesterolemija, glavni čimbenik rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Naravno, osim povećane količine kolesterola u krvi i drugi čimbenici rizika kao što su arterijska hipertenzija, pušenje, dijabetes, debljina i psihosocijalni čimbenici potiču nastanak bolesti srca i krvnih žila. Kada je riječ o psihosocijalnim čimbenicima, zna se da osobe nižeg društveno-ekonomskog stanja te one slabije obrazovane, koje obavljaju slabo plaćene poslove ili su nezaposlene, obolijevaju znatno češće od bolesti srca i krvnih žila nego one višega.[2] Stoga se danas smatra da su nedostatak društvene potpore i društvena izolacija, nezaposlenost ili nesigurnost da će zaposlenost potrajati, stres na poslu (primjerice neodređeno ili promjenjivo radno vrijeme, noćni rad i sl.) te sukobi i stres u obiteljskom životu s kojim se osoba ne uspijeva nositi, a posebice depresija, važni čimbenici rizika. Takve osobe češće puše, konzumiraju veće količine alkohola i nezdravije se hrane, što dodatno pridonosi njihovu povećanom riziku obolijevanja od bolesti srca i krvnih žila.

Ipak, spoznaja o postojanju niza čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti ne umanjuje ključnu važnost hiperkolesterolemije kao najvažnijeg čimbenika rizika. Sukladno europskim smjernicama, poželjne vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi su one manje od 5 mmol/L, a aterogenog LDL-kolesterola manje od 3 mmol/L. Međutim, zna se da je zapravo bolje imati što nižu koncentraciju kolesterola, a osobito što nižu aterogenog LDL-kolesterola i da zapravo, osim nekih izuzetaka, ne postoji »preniski« kolesterol u krvi, nego je problem uvijek i samo u previsokoj koncentraciji kolesterola. Zaštitni HDL-kolesterol bi pak morao biti veći od 1,0 u muškaraca, a u žena veći od 1,2 mmol/L.[3]

Osim uzimanja antilipemika, koje je neophodno bolesnicima sa značajnom hiperkolesterolemijom, najvažniji način smanjenja povećane koncentracije kolesterola u krvi je zdrava prehrana.[4] Ona je, međutim, važna i za bolesnike koji uzimaju antilipemike jer se njome dodatno može, iako značajno manje, utjecati na hiperkolesterolemiju. Na koncentraciju kolesterola u krvi utječu različiti sastojci prehrane. Među njima ćemo u ovom članku posebnu pozornost posvetiti biljnim sterolima (fitosteroli).

Što su biljni steroli i stanoli?

Biljni steroli su spojevi nalik kolesterolu (struktura im se razlikuje samo po postraničnom lancu) koji se nalaze, kao što im i ime kazuje, samo u biljkama. Stoga se u ljudski organizam mogu unijeti samo hranom. Do danas ih je otkriveno više od 250.[5] Dijele se na sterole i zasićene spojeve (nemaju dvostruku vezu u sterolnom prstenu) – stanole (fitostanole). Najvažniji su sitosterol, kojeg u priodi ima najviše, a u većini biljaka nalaze se kampesterol i stigmasterol.[6,7] Avenasterola ima u žitaricama i biljnim uljima, a brasikasterola u repičinu ulju koje se u nas malo rabi. Male količine zasićenih biljnih sterola – kampestanola i sitostanola nalaze se u raži i pšenici, a minimalne količine tih sterola postoje i u voću i povrću.[7,8] Na sadržaj sterola u biljkama utječu različiti čimbenici kao što su oni genski, okolnosti u kojima je biljka rasla (značajke tla, klimatski uvjeti, nadmorska visina, uporaba gnojiva i sl.), stupanj zrelosti pri ubiranju, način uskladištenja ubrane biljke (trajanje, temperatura i sl.) te način prerade.[9] Kuhanjem se, međutim, u većini voća i povrća ne mijenja bitnije sadržaj biljnih sterola.[8]

Prehranom koja je u nas uobičajena unose se tek male količine tih tvari u organizam, prosječno najviše 150–350 mg na dan[10–12] i to poglavito biljnim uljima i cjelovitim žitaricama, a još mnogo manje sjemenkama, orasima i grahoricama. Stanola se unosi svega 15–50 mg na dan. Prema tome, ukupan je unos biljnih sterola i stanola uobičajenom prehranom negdje između 150 i 400 mg na dan. Maslinovo ulje, primjerice, sadržava svega 62–232 mg biljnih sterola i stanola u 100 g ulja, gotovo isključivo sitosterola, suncokretovo 203–302 mg, od čega oko dvije trećine sitosterola, a značajno manje kampesterola, stigmasterola i tek neznatno avenasterola, dok kukuruzno ulje sadržava 472–952 mg od čega više od dvije trećine sitosterola, bitno manje kampesterola, a još manje stigmasterola i avenasterola.[6,13,14] Rafiniranjem se sadržaj biljnih sterola u uljima smanjuje za 10% do čak 70%, ovisno o vrsti ulja i tehnološkom procesu koji se rabi.[9] Hidrogenacija masti također smanjuje sadržaj biljnih sterola u namirnicama za 20–30% pa ih u nekim margarinima koji sadržavaju takve masti gotovo i nema iako se radi o biljnim masnoćama. Žitarice sadržavaju biljne sterole u različitim količinama – od oko 30 mg u 100 g zobi do oko 200 mg u 100 g heljde,[6,9] ali ih značajno više ima u mekinjama, primjerice rižinim – do 1300 mg/100 g. U raženom kruhu ih ima 80–90 mg/100 g, dok ih u bijelom kruhu ima svega 40 mg/100 g.[7] Orasi sadržavaju oko 140 mg sterola u 100 g, a zemni oraščić oko 220 mg u 100 g.[6] Povrće i voće, koje se inače itekako preporučuje u zdravoj prehrani, sadržava samo male količine biljnih sterola tako da su zbog značajnog sadržaja vode te količine svega između 1 mg i 50 mg u 100 g.[7,8] Najmanje sterola sadržava krumpir. Od povrća jedino grahorice sadržavaju nešto više biljnih sterola, ali i one vrlo malo – 80 do 120 mg u 100 g.[6] Vegetarijanci unose oko 325 mg sitosterola i oko 60 mg kampesterola na dan.

Budući da ih se, dakle, normalnom prehranom unosi tek vrlo malo, zadnjih se godina biljni steroli i stanoli u razvijenim zemljama sve više u esterificiranom obliku dodaju nekim prehrambenim proizvodima kako bi se omogućio njihov veći unos hranom.

Povijesni pregled

Još je početkom 1950-ih godina uočeno da se može postići smanjenje koncentracije kolesterola u krvi pilića ako se oni hrane sojom.[15] Nakon što su slični učinci dokazani u zečeva i ljudi (u prvom je ispitivanju na 26 bolesnika s hiperkolesterolemijom davanjem 5–10 g biljnih sterola, od čega 75–80% sitosterola, dnevno postignuto smanjenje koncentracije kolesterola za 28%), zaključeno je da se oni mogu pripisati biljnim sterolima iz soje.[16–19] Nakon toga načinjen je niz sličnih manjih (uključivala su od jednog do najviše 118 ispitanika) kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja antilipemičkih učinaka biljnih sterola. Provedena su u trajanju od samo jedan dan do 45 mjeseci (prosječno 2–8 tjedana) na osobama obaju spolova koje su imale normalan, blago ili jako povećan kolesterol u krvi te dokazanu aterosklerozu.[20] Doze koje su se u tim istraživanjima rabile bile su visoke – do 53 g sterola na dan i njima se postizalo smanjenje koncentracije kolesterola u krvi za 10–20%. Trebalo je ipak 20-ak godina da se uoči da se i davanjem manje doze od 3 g na dan postižu podjednaki učinci.[21]

Do 1990-ih godina su se u ispitivanjima rabili oblici biljnih sterola koji su bili slabo topljivi u mastima (svega oko 1%) pa su bili neprikladni za uporabu u različitim namirnicama, a pripravci koji su ih sadržavali nisu baš bili ukusni. Tek se u ranim 1990-im godinama uočilo da se uporabom biljnih stanola transesterificiranih uz pomoć masnih kiselina uveliko povećava njihova topljivost u mastima pri čemu takvi esterificirani stanoli u dozama od 0,8 do 3 g na dan i

dalje imaju svojstvo smanjenja ukupnog i LDL-kolesterola u krvi za 8–16%.[22,23] Nešto kasnije su podjednaki učinci smanjivanja kolesterola u krvi postignuti esterificiranim sterolima.[24,25] To je omogućilo uporabu ovih spojeva u topljivom obliku bez lošeg okusa u različitim namirnicama, poglavito margarinu, jogurtu, namazima, ali i kruhu. Pritom se obično radi o mješavini više tvari iz te skupine. Danas u zemljama Europske unije i SAD-u, ali i u drugim zemljama, postoji na tržištu niz proizvoda koji sadržavaju biljne sterole i stanole, isključivo u obliku estera.

Mehanizam hipolipemijskog djelovanja biljnih sterola i stanola

Dok se u crijevu apsorbira oko 50% kolesterola iz hrane, biljni se steroli apsorbiraju znatno manje – svega 10 do 15% kampesterola i kampestanola, 4 do 7% sitosterola i oko 1% sitostanola. Esteri stanola i sterola hidroliziraju se u gornjem dijelu tankoga crijeva. Budući da su po kemijskoj građi slični kolesterolu,[9,26] biljni steroli i stanoli koče apsorpciju kolesterola iz hrane u crijevu, odnosno ulazak kolesterola iz sadržaja crijeva u krv.[21,27–30] Smanjenje apsorpcije kolesterola je značajno – biljni stanoli ju smanjuju za čak 50–80%, a biljni steroli za oko 50%, ovisno o metodi koja je u istraživanjima rabljena.[21,28,30–32] Međutim, osim smanjenja apsorpcije egzogenog kolesterola iz hrane oni smanjuju i ponovnu apsorpciju kolesterola iz žuči, a žuč sadržava mnogo endogenog kolesterola.[21,27,31] To objašnjava zašto je uzimanje biljnih sterola i stanola djelotvorno čak i kad se osoba pridržava dijete za povećane masnoće u krvi, odnosno prehranom unosi tek vrlo malo kolesterola.

Biljni steroli koče apsorpciju kolesterola iz hrane na nekoliko načina. Naime, da bi mogao biti unesen kroz stijenku tankog crijeva u krv, kolesterol iz hrane u crijevu najprije mora zajedno s ostalim lipidima stvoriti micele. Kolesterol koji se ne uspije ugraditi u micele izluči se stolicom iz crijeva. Slobodni biljni steroli se »natječu« za mjesto u micelama s kolesterolom. Ako ih u sadržaju crijeva ima dovoljno, budući da su hidrofobniji od kolesterola, oni će zauzeti mjesta u micelama umjesto kolesterola pa će se više kolesterola izlučiti stolicom umjesto da se apsorbira kroz crijevnu stijenku u krv. Opisani učinci biljnih sterola i stanola na micele uočeni su još prije dvadesetak godina.[33,34] Budući da micele nastaju kad hrana dođe u tanko crijevo i to je najvažniji poticaj za njihov nastanak, jasno je da je najučinkovitiji način kojim biljni steroli i stanoli mogu spriječiti apsorpciju kolesterola upravo da se unesu hranom.

Drugi način kojim biljni steroli i stanoli smanjuju ulazak kolesterola iz hrane u krv temelji se na tome da ove tvari u stanicama stijenke crijeva potiču izlazak kolesterola koji je već iz crijevnog lumena u njih ušao, natrag u nju. To se tumačilo rezultatima ispitivanja *in vitro* koji su upućivali da stanoli aktiviraju jetrene receptore X (LXR) alfa i beta te bjelančevine prijenosnike ABC (»ATP-binding casette«) A1.[35] Međutim, rezultati nekih novijih istraživanja izazivali su sumnju.[36–38] U svakom slučaju, kada tim mehanizmom izađe iz stanica crijevne stijenke u crijevnu šupljinu, kolesterol se opet izluči stolicom, a ne uđe u krv.

Pokazano je također da, kada se u crijevu zbog biljnih sterola smanji apsorpcija kolesterola, dođe ne samo do povećane sinteze kolesterola u hepatocitima (jetrene su stanice glavno mjesto endogene sinteze kolesterola u organizmu) nego i do povećane sinteze LDL-receptora zbog čega se više LDL-čestica uklanja iz krvi pa se dodatno smanji koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola.[27,30,39] Taj mehanizam, zajedno sa smanjenim nastankom LDL-čestica bogatih kolesterolom koji također uzrokuju biljni steroli i stanoli, dodatno pridonosi smanjenju koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola u krvi.

Učinci biljnih sterola i stanola na kolesterol u krvi

Brojnim je kliničkim ispitivanjima dokazano da biljni steroli, a osobito stanoli smanjuju ukupni kolesterol i LDL-kolesterol u krvi. Jedno od prvih ispitivanja kojim je to još prije desetak godina nedvojbeno dokazano bilo je randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje provedeno na 153 ispitanika obaju spolova s blagom hiperkolesterolemijom koji su tijekom 1 godine dobivali na dan 1,8–2,6 g na dan sitostanola ili placebo.[40] Njime je jasno pokazano da sitostanol u tih bolesnika smanjuje ukupni i LDL-kolesterol oko 0,5–0,6 mmol/L bez ikakvih neželjenih nuspojava. Malo povećanje zaštitnog HDL-kolesterola koje je pritom opaženo nije bilo statistički značajno. Nakon ovoga, načinjena su brojna druga istraživanja, a metaanaliza 26 takvih istraživanja je pokazala da konzumiranje 2 g stanola na dan smanjuje LDL-kolesterol za oko 10%.[41]

Svoj puni učinak esteri biljnih sterola i stanola postižu nakon uzimanja od jedan do tri tjedna. Taj se učinak smanjenja kolesterola u krvi održava tijekom cijelog razdoblja kroz koje osoba uzima stanole, što je dokazano ispitivanjima u kojima su učinci praćeni i duže od 3 godine. Treba istaknuti da je, iako su učinci kratkotrajnijeg uzimanja podjednaki za obje vrste spojeva,[41] djelotvornost tijekom dugotrajnog uzimanja dokazana samo za stanole, dok se učinci sterola na smanjenje koncentracije kolesterola u krvi s vremenom smanjuju.[40,42] To se objašnjava značajno manjom, zapravo minimalnom apsorpcijom stanola (sitostanol se apsorbira u crijevu svega 0,04%, dok se sitosterol apsorbira 0,51%) i posljedičnim izostajanjem učinka na metabolizam žučnih kiselina.[43] Osim ove, postoje i druge razlike između sterola i stanola. Tako je u jednom randomiziranom dvostruko slijepom istraživanju na djeci s hiperkolesterolemijom u dobi od 2 do 9 godina koja su dobivala 2 g na dan biljnih sterola ili stanola pokazano da biljni steroli povećavaju, a stanoli smanjuju omjer biljnih sterola i kolesterola u eritrocitima, što je bilo usporedno s odgovarajućim promjenama u plazmi.[44]

Važno je naglasiti da se za postizanje antilipemičkog učinka biljni steroli i stanoli moraju uzimati redovito i u dostatnoj količini. Naime, postoji najmanja količina tih tvari koju je potrebno uzimati hranom da se postigne odgovarajući učinak smanjenja kolesterola u krvi, a to je 0,8 do 1,0 g na dan. To, međutim, ne znači da se ne smiju uzimati i nešto veće količine pa se tako smatra da je, kako bi se postigao najbolji učinak smanjenja ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u krvi, zapravo poželjno uzimati 2 do 2,5 g estera biljnih stanola na dan, što će smanjiti ukupni kolesterol do oko 15%, a aterogeni LDL-kolesterol do oko 10%. Na to upućuje i posljednja objavljena metaanaliza ispitivanja sa sterolima i stanolima.[45] Iz nje je vidljivo da je u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima prosječna dnevna doza sterola i stanola bila 3,4 g, trajanje je bilo prosječno 8,6 tjedana (od 4 do 52 tjedna) te da se postiglo prosječno smanjenje LDL-kolesterola za 11%. Učinak na ukupni kolesterol bio je sličan, povećanje HDL-kolesterola bilo je tek granično značajno, dok na koncentraciju triglicerida te tvari nisu imale učinka. U većini su istraživanja ispitanici uzimali biljne sterole u obliku dva do tri obroka na dan, no u jednom je istraživanju pokazano da se uzimanjem 2,5 g biljnih sterola samo u jed-

nom obroku – ručku postižu podjednaki učinci smanjivanja LDL-kolesterola.

Ako se prestane s unosom biljnih sterola i stanola, koncentracija ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u krvi će se u roku od 1 do 3 tjedna vratiti na početnu, tj. onu prije početka uzimanja.

Podjednako smanjenje kolesterola esterima biljnih sterola i stanola dokazano je u osoba koje imaju povećani kolesterol u krvi, uključujući i bolesnike s nasljednom porodičnom hiperkolesterolemijom, kao i u onih koji imaju, uvjetno rečeno, normalnu količinu kolesterola, u bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca, u dijabetičara i u debelih.[28,46–48] Učinci smanjenja kolesterola u krvi postignuti biljnim sterolima i stanolima pritom ne ovise o vrsti prehrane, odnosno sastavu dijete koje se ta osoba pridržava, niti o količini i sastavu masnoća koje se prehranom unose u organizam. To, naravno, nikako ne znači da netko tko uzima biljne sterole smije unositi previše kolesterola i zasićenih masti hranom, nego upravo suprotno, da uz dijetu uzimanje biljnih sterola može dodatno pomoći smanjenju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi.

U većini je istraživanja pokazano da je smanjenje kolesterola to jače što je početna koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola u krvi bila veća.[49] Nisu dokazane nikakve razlike u smanjenju kolesterola u krvi postignutom biljnim sterolima i stanolima između žena i muškaraca, ali je uočeno da se u starijih osoba postiže nešto jače smanjenje kolesterola u krvi nego u mlađih.

Biljni steroli smanjuju ukupni i LDL-kolesterol i u djece, kako one s normalnom razinom kolesterola u krvi tako i one s prirođenom porodičnom hiperkolesterolemijom, i to bez ikakvih nuspojava.[50] To je pokazano, između ostalih kliničkih ispitivanja, i u randomiziranom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju na 1062-je djece od oko 6 godina. 1,6 g stanola na dan u zdrave je djece koja su već bila na prehrani s manje masti i kolesterola smanjivalo ukupni i LDL-kolesterol za oko 7,5%.[51] Slični su učinci stanola pokazani u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom na striktnoj dijeti s malo zasićenih masti i kolesterola.[52] Naime, i u njih je uzimanje 2 g stanola na dan značajno dodatno smanjivalo ukupni i LDL-kolesterol. Iako se smatra da genotip apoproteina E utječe na apsorpciju kolesterola, u većini se ispitivanja nije uspio dokazati nikakav značajniji učinak na smanjenje LDL-kolesterola postignuto biljnim sterolima.

Istraživanja su pokazala da se uzimanjem biljnih stanola u dozama višim od 3 g na dan ne postiže jače smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola od onoga postignutog s dozama oko 2 do 3 g na dan, pa nema potrebe uzimati spomenute tvari u prevelikoj količini. Treba, ipak, reći da su u nekim ispitivanjima davane i doze od 6 ili 9 pa i više grama na dan bez ikakvih značajnijih neželjenih nuspojava (opisano je svega nekoliko slučajeva blažeg začepa i proljeva), no uzimanje takvih količina, kako je već rečeno, nije opravdano. To valja naglasiti to više što je objavljeno i nekoliko zapažanja po kojima bi značajnije povećane količine biljnih sterola u krvi možda mogle, suprotno svemu što je prije nekoliko desetljeća uočeno, čak povećavati rizik od koronarne bolesti.[53,54] Međutim, najnovija su istraživanja to opovrgla. Tako je, primjerice, u jednom istraživanju na 1242 osobe starije od 65 godina pokazano da oni s koronarnom bolešću imaju niže koncentracije biljnih sterola u krvi, a da obrnuto, oni s višim koncentracijama sitosterola u krvi imaju manji rizik od koronarne bolesti.[55] Da biljni steroli i stanoli i njihova veća koncentracija u krvi ne povećavaju kardiovaskularni rizik, nego ga vjerojatno smanjuju, pokazano je i u posljednjem objavljenom istraživanju provedenom na 1131 ispitaniku.[56]

Kad je riječ o mogućim nuspojavama, potrebno je naglasiti da nisu dokazani nikakvi neželjeni učinci uzimanja biljnih sterola i stanola na promjenu koncentracija u mastima topljivih vitamina A, E, D i K u ljudi koji su uzimali te pripravke, iako se nekoć mislilo da bi do takvih promjena moglo doći.[57,58] Nisu dokazani ni bilo kakvi drugi toksični ili teratogeni učinci tih spojeva. Nisu dokazane ni ikakve neželjene interakcije s lijekovima. Teorijski bi ovi spojevi mogli interferirati s apsorpcijom ciklosporina, no o tome nema kliničkih podataka. Premda se ranije smatralo da bi biljni steroli mogli imati estrogenske učinke, dokazano je da se oni ne vežu uz estrogene receptore i da nemaju nikakvu estrogensku aktivnost. Stoga se danas drži da su biljni steroli i stanoli tvari koje smanjuju koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi bez značajnijih neželjenih nuspojava.[41,59]

U velikim je epidemiološkim istraživanjima pokazano da smanjenje štetnog LDL-kolesterola za 0,3 do 0,5 mmol/L, odnosno za oko 10% smanjuje rizik od infarkta i koronarne bolesti srca u pučanstvu za čak 25%, a otprilike se takvo smanjenje može postići trajnijim uzimanjem 2 do 3 g estera biljnih sterola i stanola na dan. Stoga i ne čudi da se uzimanje tih tvari preporučuje i u kontekstu američkih smjernica o dijeti za smanjenje povećane koncentracije kolesterola u krvi.[60]

Iako su neka istraživanja pokazala da biljni steroli i stanoli, izgleda, ne popravljaju disfunkciju endotela,[61] u pokusima na životinjama je uočeno da davanje tih tvari usporava nastanak aterosklerotičkih promjena.[62] Do danas, međutim, nisu načinjena velika ispitivanja na ljudima kojima bi se nedvojbeno dokazalo da te tvari uistinu mogu prevenirati, bilo sekundarno bilo primarno, kardiovaskularne događaje u ljudi i smanjivati kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost pa takva istraživanja tek treba načiniti.

Dokazano je ipak da stanoli također smanjuju koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola u bolesnika kojima su zbog izrazite hiperkolesterolemije propisani statini.[63] Tako je, primjerice, u jednom dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom pokusu koji je trajao 8 tjedana na 167 bolesnika dokazano da ne samo što nema neželjenih interakcija 5,1 g estera stanola na dan sa atorvastatinom, pravastatinom, simvastatinom i lovastatinom, nego se zajedničkim uzimanjem tih tvari postižu za 10% jači dodatni učinci smanjenja kolesterola u krvi.[64] I najnovija su ispitivanja to potvrdila.[65] Naime, budući da statini i stanoli djeluju na smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola različitim mehanizmima, istodobno će uzimanje imati za posljedicu jače smanjenje kolesterola, što je itekako poželjno.

Zaključak

Biljni steroli i osobito stanoli u obliku estera su tvari koje umjereno smanjuju ukupni i LDL-kolesterol u krvi. Stoga ima smisla da osobe s hiperkolesterolemijom, uz obvezatno pridržavanje dijete i eventualno uzimanje antilipemika, uzimaju i namirnice obogaćene tim tvarima. Naravno, biljni steroli i stanoli nisu i ne mogu biti zamjena za antilipemike, poglavito statine, već mogu biti korisna nadopuna uzimanju tih lijekova onim bolesnicima u kojih je njihovo uzimanje indicirano. U onih sa samo blaže povećanim kolesterolom u krvi, konzumiranje namirnica obogaćenih tim tvarima, uz dijetu sa smanjenom količinom zasićenih masti životinjskog podrijetla, može pomoći njegovoj normalizaciji.

Rad je proizašao iz znanstvenog projekta provođenog uz potporu Ministarstva zdravstva, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (Percepcija i prevencija čimbenika rizika za aterosklerozu u Hrvatskoj 108-1080134-0121) i tvrtke Dukat d.d.

LITERATURA

1. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2005. godinu, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2006.
2. *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i sur.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet 2004;364:937–52.
3. *Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Europ J Cardiovasc Prevent Rehabil 2007;10(Suppl 2):S1–S113.
4. *Reiner Ž.* Promjena načina života – ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija. Medicus 2000;9;49–58.
5. *Akihisa T, Kokke WCMC, Tamura T.* Naturally occuring sterols and related compounds from plants. U: Patterson GW, Nes WD ur. Physiology and Biochemistry of sterols. American Oil Chemists' Society 1991; str. 172–228.
6. *Weihrauch JL, Gardner JL.* Sterol content of foods of plant origin. J Am Diet Assoc 1978;73:39–47.
7. *Piironen V, Toivo J, Lampi A-M.* Natural sources of dietary plant sterols. J Food Comp Anal 2000;13:619–24.
8. *Normén L, Johnsson M, Andersson H, van Gameren Y, Dutta P.* Plant sterols in vegetables and fruits commonly consumed in Sweden. Eur J Nutr 1999;38:84–9.
9. *Piironen V, Lindsay DG, Miettinen TA, Toivo J, Lampi AM.* Plant sterols: Biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. J Sci Food Agric 2000;80:939–66.
10. *Morton GM, Lee SM, Buss DH, Lawrence P.* Intakes and major dietary sources of cholesterol and phytosterols in the British diet. J Human Nutr Diet 1995;8:429–40.
11. *De Vries JHM, Jansen A, Kromhout D i sur.* The fatty acid and sterol content of food composites of middle-aged men in Seven Countries. J Food Comp Anal 1997;10:115–41.
12. *Ostlund RE.* Plant sterols and stanols in human nutrition. Annu Rev Nutr 2002;22:533–49.
13. *Ferrari RA, Schulte E, Esteves W, Brühl L, Mukherjee KD.* Minor constituents of vegetable oils during industrial processing. J Am Oil Chem Soc 1996;73:587–92.
14. *Trautwein EA, van Leeuwen A, Erbersdobler HF.* Plant sterol profiles and squalene concentrations in common unrefined vegetable oils. U: Sandberg A-S, Andersson H, Amadò R, Schlemmer U, Serra F, ur. COST 916. Bioactive inositol phosphates and phytosterols in foods. Göteborg, Sweden, 23 to 25 October 1997. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1999. p. 79–82.
15. *Peterson DW.* Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. Proc Exp Biol Med 1951;78:143–7.
16. *Pollak OJ.* Prevention of hypercholesterolemia in the rabit: successful prevention of cholesterol atherosclerosis. Reduction of blood cholesterol in man. Circulation 1952;6:459.
17. *Pollak OJ.* Successful prevention of experimental hypercholesterolemia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit. Circulation 1953;7: 696–701.
18. *Pollak OJ.* Reduction of blood cholesterol in man. Circulation 1953;7: 702–6.
19. *Peterson DW, Nichols LW, Peck NF.* Depression of plasma cholesterol in humans consuming butter-containing soy sterols. Fed Proc 1956;65: 569–75.
20. *Pollak OJ.* Effect of plant sterols on serum lipids and atherosclerosis. Pharmac Ther 1985;31:177–208.
21. *Lees AM, Mok HYI, Lees RS, McCluskey MA, Grundy SM.* Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. Atherosclerosis 1977;28: 325–38.
22. *Mattson FH, Volpenhein RA, Erickson BA.* Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol. J Nutr 1977;107:1139–46.
23. *Vanhanen HT, Blomqvist S, Ehnholm C i sur.* Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol-ester treatment. J Lipid Res 1993;34:1535–44.
24. *Westrate JA, Meijer GW.* Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. Eur J Clin Nutr 1998;52:334–43.
25. *Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkilä AT, Uusitupa MIJ.* Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low-fat diet. Eur J Clin Nutr 2000b; 54:715–25.
26. *Clouse SD.* Plant development: A role for sterols in embryogenesis. Current Biol 2000;10:R601–R604.
27. *Becker M, Staab MD, van Bergmann K.* Treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and sitostanol. J Pediatr 1993;122:292–6.
28. *Gylling H, Miettinen T.* Serum cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. Diabetologia 1994;37:773–80.
29. *Ostlund RE Jr, Spilburg CA, Stenson WF.* Sitostanol administered in lecithin micelles potently reduced cholesterol absorption in humans. Am J Clin Nutr 1999;70:826–31.
30. *Jones PJH, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY i sur.* Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. J Lipid Res 2000;41:697–705.
31. *Heinemann T, Kullak-Ublick G-A, Pietruck B, von Bergmann K.* Mechanism of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40(Suppl 1):S59–S63.
32. *Miettinen TA, Vanhanen H.* Dietary sitostanol related to absorption and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. Atherosclerosis 1994;105:217–26.
33. *Ikeda I, Sugano M.* Some aspects of mechanism of inhibition of cholesterol absorption by beta-sitosterol. Biochim Biophys Acta 1983;732: 651–8.
34. *Armstrong MJ, Carey MC.* Thermodynamic and molecular determinants of sterol solubilities in bile salt micelles. J Lipid Res 1987;28: 1144–55.
35. *Plat J, Nichols JA, Mensink RP.* Plant sterols and stanols: effects on mixed micellar composition and LXR (target gene) activation. J Lipid Res 2005;45:2468–76.
36. *Field FJ, Born E, Mathur SN.* Stanol esters decrease plasma cholesterol independently of intestinal ABC sterol transporters and Nieman-Pick C1-like 1 protein gene expression. J Lipid Res 2004;45:2252–9.
37. *Plosch T, Kruit JK, Bloks VW i sur.* Reduction of cholesterol absorption by dietary plant sterols and stanols in mice is independent of the Abcg 5/8 transporter. J Nutr 2006;135:2135–40.
38. *Calpe Berdiel L, Escola-Gill JG, Blanco-Vaca F.* Are LXR-regulated genes a major molecular target of plant sterols/stanols? Atherosclerosis 2007, Jan 1, e-objava prije tiskanja.
39. *Plat J, Mensink RP.* Ingestion of plant stanol esters increase LDL receptor expression in mononuclear cells from non-hypercholesterolemic subjects. Abstract in International Symposium on Atherosclerosis. Stockholm; 2000.
40. *Miettinen T, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E.* Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med 1995;1308–12.
41. *Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R.* Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc 2003;78:965–78.
42. *Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanios FY.* Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. Eur J Clin Nutr 2003;57:681–92.
43. *O'Neill FH, Sanders TA, Thompson GR.* Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: short-term and longer-term studies. Am J Cardiol 2005;96(1A):29D–36D.
44. *Ketomäki AM, Gylling H, Antikainen M, Siimes MA, Miettinen TA.* Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant sterol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. J Pediatr 2003;142:524–31.
45. *Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G.* Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: Plant sterols and stanols versus policosanol. Pharmacotherapy 2005;25(2):171–83.
46. *Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA.* Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. Circulation 1997;96:4226–31.
47. *Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA.* Stanol ester margarin alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia Mutation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:500–6.
48. *Lee YM, Haastert B, Scherbaum W, Hauner H.* A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial under free-living conditions. Eur J Nutr 2003;42:111–7.
49. *Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ.* Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. J Nutr 2000;130:767–76.

50. *Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA.* Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. J Lipid Res 1995;36:1807–1812.
51. *Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H i sur.* Plant sterol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. J Pediatr 2000;136:503–10.
52. *Andersson A, Karlström B, Mohsen R, Vessby B.* Cholesterol-lowering effects of a stanol ester-containing low-fat margarine used in conjunction with a strict lipid-lowering diet. Eur Heart J 1999;1(Suppl. S): S80–S90.
53. *Sudbop T, Gottwald BM, von Bergmann K.* Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. Metabolism 2002;51: 1519–21.
54. *Assmann G, Cullen P, Erbey JR, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H.* Elevation in plasma sitosterol concentration is associated with an increased risk for coronary events in the PROCAM study. Circulation 2003;108 (Suppl IV–730):3300.
55. *Fassbinder K, Lutjohann D, Dik MG i sur.* Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk – The LASA study. Atherosclerosis 2006, Nov 28, e-objava prije tiskanja.
56. *Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K i sur.* Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-Norfolk Population Study. J Lipid Res 2007;48:139–44.
57. *Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ.* Effects of low-fat stanol ester enriched margarines on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. Eur J Clin Nutr 1999;53:966–9.
58. *Relas H, Gylling H, Miettinen TA.* Acute effect of dietary stanyl ester dose on post-absorptive alpha-tocopherol. beta-carotene, retinol and retinyl palmitate concentrations. Br J Nutr 2001;85:141–7.
59. *Korpela R, Tuomilehto J, Hoqstrom A i sur.* Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterols. Eur J Clin Nutr 2006;60:633–42.
60. *Grundy SM.* Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. Am J Cardiol 2005;96(1A):47D–50D.
61. *Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ.* Plant sterols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. J Pediatr 2006;148:495–500.
62. *Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, de Winther MP, Mensink RP.* Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL-receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. J Lipid Res 2006;47: 2762–71.
63. *Reiner Ž.* Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Medicus 2003;12:85–90.
64. *Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB.* Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant sterol ester-containing spread to statin therapy. Am J Cardiol 2000;86:46–52.
65. *Castro Cabezas M, de Vries JH, van Oostrom AJ, Iestra J, van Staveren WA.* Effects of a stanol-enriched diet in patients treated with statins. J Am Diet Assoc 2006;106:1564–9.

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM: OD DIJAGNOZE DO LIJEČENJA

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

DUŠKA MARTINOVIĆ, MISLAV RADIĆ, DAMIR FABIJANIĆ, ANTONIJA FABIJANIĆ*

Deskriptori: Antifosfolipidni sindrom – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Tromboza – etiologija, prevencija; Antifosfolipidna protutijela – imunologija

Sažetak. Antifosfolipidni sindrom (APS) protrombotski je poremećaj posredovan specifičnim antifosfolipidnim protutijelima (aPL). Bolesnici s APS-om imaju povećan rizik od nastanka arterijske i/ili venske tromboembolije. Ipak, unatoč brojnim istraživanjima stvarna povezanost između aPL i nastanka tromboembolije još je nepoznata. Naime, nije sa sigurnošću potvrđeno jesu li antifosfolipidna protutijela tek biljeg protrombotskog stanja ili pak aktivni sudionik u procesu trombogeneze. Značajan postotak bolesnika s aPL nikad ne dobije trombotsku ili embolijsku komplikaciju. Stoga do danas nisu donesene smjernice za primarnu profilaksu tromboembolija u pacijenata s povećanim razinama aPL. Nasuprot tomu, u sekundarnoj prevenciji smjernice nalažu primjenu trajnog antikoagulantnog liječenja. U ovom pregledu iznosimo trenutačne spoznaje o trajanju, jačini i primjerenosti antikoagulantne i/ili antitrombocitne terapije u bolesnika s različitim kliničkim manifestacijama APS-a.

Descriptors: Antiphospholipid syndrome – diagnosis, complications, therapy; Thrombosis – etiology, prevention and control; Antibodies, antiphospholipid – immunology

Summary. Antiphospholipid syndrome (APS) is a prothrombotic disorder mediate with characteristic antiphospholipide antibodies (aPL). Patients with APS have got higher risk for arterial or venous thromboembolism. However, in spite of numerous studies the true association between aPL and first thromboembolism is still unknown. It is not clear whether the presence of aPL is a risk factor for thromboembolism or do they directly take a part in thrombogenesis. Many patients with aPL never experienced thromboembolic event. So far there is not any recommendation for primary prophylaxis of thromboembolic complications in such patients. Guidelines for secondary prevention recommended permanent anticoagulation. In this paper we offer a concise review of the vast body of published work and appropriateness of anticoagulation or antiplatelat therapy in various clinical subcategories of this syndrome.

Liječ Vjesn 2007;129:281–285

* **Klinika za unutarnje bolesti, KB Split** (dr. sc. Duška Martinović, dr. med.; Mislav Radić, dr. med.; mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.); **Pedijatrijska ordinacija Podstrana** (Antonija Fabijanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Radić, Šižgorićeva 20/II, 21 000 Split, e-mail: mislavradic@net.hr

Primljeno 28. lipnja 2006., prihvaćeno 3. svibnja 2007.