

Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska¹, Barbara Cybulska²,
Krzysztof Narkiewicz³, Grzegorz Opolski⁴, Andrzej Tykarski⁵

KONSENSUS

¹Zakład Opieki Farmaceutycznej, Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zakład Żywnienia Klinicznego, Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

³Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM w Gdańsku, Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego

⁴I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny

⁵Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Stanole roślinne — niedoceniany element diety w profilaktyce i terapii chorób układu krążenia na tle miażdżycy

Plant stanols — underestimated component of diet in prophylaxis and therapy of atherosclerotic cardiovascular disease

Choroby układu krążenia stanowią obecnie — obok chorób nowotworowych — największe zagrożenie dla zdrowia i życia, są główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych, w tym także w Polsce. Mimo iż od lat 60. ubiegłego stulecia w Stanach Zjednoczonych, od lat 70. w Europie Zachodniej i od lat 90. w Polsce obserwowany jest spadek umieralności na te choroby, szacuje się, że stanowią one będą główną przyczynę zgonów przez co najmniej kilkanaście najbliższych lat [1]. Ocenia się, że w Polsce choroby układu krążenia są przyczyną prawie połowy zgonów. Wskaźniki umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu są w Polsce 1,5–3 razy wyższe niż w krajach „starej” Unii Europejskiej. Choroby te są powodem wielokrotnych hospitalizacji pacjentów, upośledzenia ich sprawności fizycznej bądź inwalidztwa, a to generuje znaczne koszty społeczno-ekonomiczne. Promowanie postaw prozdrowotnych (prawidłowe odżywianie, właściwie dobrana aktywność fizyczna), w tym eliminacja czynników ryzyka (palenie tytoniu), a także wczesne wykrywanie i leczenie chorób układu krążenia mogą przynieść odwrócenie tych niekorzystnych tendencji i zmniejszyć liczbę chorych [2].

Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca

Właściwe żywienie jest jedną z najważniejszych metod profilaktyki miażdżycy i jej klinicznych powikłań. Zastosowanie odpowiednio dobranej diety umożliwia redukcję nieprawidłowych stężeń lipidów, może normalizować ciśnienie tętnicze, stężenie fibrynogenu oraz redukować nadwagę. Ponadto odpowiednie proporcje pomiędzy składnikami mineralnymi i witaminami antyoksydacyjnymi w diecie zmniejszają podatność lipoprotein na oksydacyjną modyfikację oraz ułatwiają utrzymanie prawidłowego stężenia 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 [3–5].

Właściwe postępowanie diagnostyczne, zgodne z obowiązującymi standardami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, wymaga określenia czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, które do niej doprowadziły i/lub jej towarzyszą. Ustalenie rodzaju występujących zaburzeń gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, stopnia i rodzaju nadwagi lub otyłości jest niezbędne nie tylko do prawidłowego leczenia, ale również prawidłowego określenia zaleceń dietetycznych [6].

Umiarkowana hipercholesterolemia (wg danych Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności wśród dorosłej populacji Polski

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska
Zakład Opieki Farmaceutycznej, Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428-5851

podwyższone wartości cholesterolu całkowitego i frakcji LDL stwierdza się u ponad 60% osób) pozostaje jednym z najczęściej spotykanych zaburzeń metabolicznych, a tym samym czynnikiem ryzyka w społeczeństwach krajów wysoko uprzemysłowionych. Jest ona przede wszystkim skutkiem wadliwej diety związanej z wysokim spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu pokarmowego oraz tłuszczów trans. Takiej postaci hipercholesterolemii często towarzyszy nadciśnienie tętnicze, które może zwiększać aterogenność, nawet umiarkowanie podwyższonych stężeń, frakcji LDL. Należy bowiem pamiętać, że w wyniku nadciśnienia tętniczego wzrasta ryzyko modyfikacji LDL, gdyż angiotensyna II stymuluje wydzielanie reaktywnych cząsteczek tlenu przez monocyty–makrofagi w ścianie naczynia. Przykładem, jak wielki jest to problem w skali populacyjnej, może być Polska, w której wśród 9 mln osób z nadciśnieniem tętniczym u ponad 70% stwierdza się hipercholesterolemię [7]. Współwystępowanie tych dwóch czynników grozi nadmierną przedwczesną umieralnością obserwowaną w polskiej populacji. Dlatego pierwszoplanowym działaniem profilaktycznym musi być dążenie do redukcji podwyższonego stężenia frakcji LDL. Podstawowe znaczenie ma tu żywienie. Postępowanie dietetyczne należy rozpoczynać przed farmakoterapią, a później kontynuować w czasie jej trwania. W przypadkach łagodnych zaburzeń gospodarki lipidowej dieta jest nie tylko podstawową metodą leczenia, ale też u części pacjentów wystarczającą formą terapii. Jeśli po 6 miesiącach starannego przestrzegania zaleceń dietetycznych stężenie cholesterolu we krwi nie obniży się do pożądaných wartości, wówczas należy dołączyć farmakoterapię, która zwykle trwa przez resztę życia pacjenta. Ponieważ hipercholesterolemia środowiskowa nierzadko dotyka ludzi młodych, warto namówić ich na terapię dietetyczną, a nie skazywać na przyjmowanie leków przez całe życie. Farmakoterapię wraz z leczeniem dietetycznym należy wdrożyć u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub innymi towarzyszącymi wysokimi czynnikami ryzyka, na przykład cukrzycą typu 2.

Rola diety w profilaktyce miażdżycy

Związek pomiędzy występowaniem chorób układu krążenia na tle miażdżycy a składem diety, szczególnie rodzajem i ilością zawartych w niej kwasów tłuszczowych, został udokumentowany wiele lat temu. Właściwy wybór tłuszczów do smarowania, gotowania lub innej obróbki kulinarnej oraz ukrytych w produktach ma decydujący wpływ na ryzyko

rozwoju tych chorób. Niektóre składniki pokarmowe zwiększają lub zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL, który należy do głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a osiągnięcie jego docelowych wartości, to znaczy poniżej 3,0 mmol/l (115 mg/dl) lub poniżej 2,6 mmol/l (100 mg/dl) jest dzisiaj uznawane za ważny warunek skutecznej profilaktyki, odpowiednio pierwotnej, jak i wtórnej [8–13].

Dotychczasowe zalecenia dietetyczne dla populacji prowadzą się do restrykcyjnych nakazów zmniejszenia konsumpcji określonych, często lubianych produktów spożywczych, będących źródłem nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu pokarmowego oraz kwasów trans, w których miejsce zaleca się produkty dostarczające niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie z rodziny omega-3 i -6. Choć znaczenie zbilansowanej, niskotłuszczowej, bogatej w błonnik pokarmowy i witaminy antyoksydacyjne diety jest w profilaktyce chorób układu krążenia szeroko udokumentowane, to jednak praktyczne jej zastosowanie natrafia ciągle na duże trudności i to nie tylko w naszym kraju. Wynikają one głównie z utrwalonych niezdrowych zwyczajów żywieniowych. Nie jest to jednak jedyna przyczyna trudności we wprowadzaniu zmian w żywieniu pacjentów. Podejście do diety podyktowane musi być dążeniem do bezpiecznego obniżenia stężenia cholesterolu w surowicy krwi, szczególnie frakcji LDL, aby zredukować ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób serca w sposób łatwy do zaakceptowania przez pacjenta i pomocny lekarzowi w prowadzonej terapii [3, 14–18].

Żywność funkcjonalna z fitosterolami

Coraz więcej danych wskazuje na hipolipemiczne działanie produktów żywności funkcjonalnej, głównie w postaci margaryn wzbogaconych w stanole czy sterole roślinne [19]. Sterole są podstawowymi składnikami błon komórkowych organizmów zwierzęcych i roślinnych. Fitosterole to sterole roślinne, swoją budową przypominające cholesterol będący steroidem charakterystycznym dla organizmów zwierzęcych. Dotychczas poznano blisko 40 form fitosteroli roślinnych, z których najlepiej znane i najczęściej spotykane są: sitosterol i sitostanol, kampesterol i kampestanol oraz stigmasterol, swą budową najbardziej podobne do pierścienia cholesterolowego [19–22].

Sterolami roślinnymi nazywa się wszystkie związki zaliczane do tej grupy. Nazwa ta jest jednak dość myląca, gdyż sterolami określamy związki nienasy-

cone, czyli posiadające w swym pierścieniu podwójne wiązania, natomiast stanolami ich formy nasycone, bez wiązań podwójnych. W produktach spożywczych stanole występują w mniejszej ilości niż sterole, dlatego też otrzymuje się je przez uwodornienie steroli [20, 25]. Fitosterole dość powszechnie występują w produktach roślinnych, jednak ich ilość jest bardzo mała. Największe ilości tych związków występują w olejach (z rafinacji 2500 ton olejów roślinnych można uzyskać 1 tonę fitosteroli), roślinach strączkowych, sezamie, słoneczniku i innych nasionach. Natomiast ich śladowe ilości zawierają warzywa, owoce i produkty zbożowe z pełnego przemiału. Z dietą możliwe jest dostarczenie zaledwie 200–400 mg fitosteroli, co jest ilością zbyt niską dla skutecznej redukcji cholesterolu frakcji LDL. Fitosterole (sterole i stanole) są związkami słabo rozpuszczalnymi w tłuszczach, nierozpuszczalnymi w wodzie i z tego względu dodaje się do żywności ich formy zestryfikowane, których rozpuszczalność znacznie się zwiększa [23]. Wchłanianie do organizmu człowieka fitosteroli z żywności w nie wzbogaconej jest niewielkie, przy czym w postaci steroli wchłaniane są w większych ilościach — 0,5–2%, natomiast w postaci stanoli jedynie w ilościach śladowych — 0,04–0,2%. Oznacza to, że znaczna większość stanoli spożytych z pokarmem jest skutecznie wydalana z organizmu. Badania nad wykorzystaniem steroli roślinnych jako związków redukujących poziom cholesterolu w surowicy krwi mają ponad pięćdziesiąt lat. Ostatnie piętnastolecie obfituje w liczne badania nad ich wykorzystaniem w profilaktyce miażdżycy dzięki stworzeniu takich produktów spożywczych, jak margaryna, majonez, dressing czy jogurt z dodatkiem steroli lub stanoli. Dało to możliwość szerszego i łatwiejszego ich zastosowania w codziennym żywieniu.

Mechanizm hipocholesterolemicznego działania stanoli

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 ułatwiony zostaje ich kontakt z lipazą trzustkową. Sole kwasów żółciowych wytwarzają micelle, do których przenikają wolny cholesterol i fosfolipidy. Zanim dojdzie do wchłonięcia do

wnętrza miceli 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 [24, 25].

Miejszem absorpcji produktów trawienia tłuszczu jest górna część jelita czczego, przy czym monoglicerydy i kwasy tłuszczowe są absorbowane wcześniej niż cholesterol. Cholesterol z żółci jest lepiej absorbowany niż pochodzący z pokarmów, gdyż w czasie wydzielania żółci zostaje rozpuszczony w micelach, co ułatwia jego absorpcję. W enterocyście jelitowym 70–90% cholesterolu zostaje zestryfikowane z kwasami tłuszczowymi, natomiast triglicerydy są resyntetyzowane z monoglicerydów i kwasów tłuszczowych. Powstałe estry cholesterolu i triglicerydy ulegają połączeniu z apoproteiną B, tworząc chylomikrony, które dopiero są wydzielane do układu chłonnego, aby poprzez transport do przewodu piersiowego przedostać się do krwi, gdzie rozpoczyna się ich droga metaboliczna [26, 27].

Stanole kompetytywnie zajmują miejsce cholesterolu w micelach, powodując jego zwiększone wydalanie ze stolcem, gdyż hamując jego estryfikację w enterocyście, uniemożliwiają jego transport zwrotny do krwi. Cholesterol, aby mógł być wchłonięty z przewodu pokarmowego, musi zostać związany w micelach, z których jest wchłaniany. Cholesterol niezwiązany w micelach wydala się z kałem. Stanole wypierają cholesterol z miceli, dzięki czemu wchłaniania jest znacznie mniejsza jego ilość, a jednocześnie same stanole do krwi nie są praktycznie wchłaniane [28, 29].

Efektywne dawki stanoli w codziennej diecie

W większości przeprowadzonych badań ocenia się efekty przyjmowania 2 g stanoli roślinnych w dwóch lub więcej porcjach dziennie [40]. Wykazano, że przyjmowanie jednej zalecanej dziennej dawki stanoli roślinnych jest równie skuteczne w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL, jak dawki rozłożonej na dwa czy trzy posiłki. Oznacza to, że aby skutecznie zredukować stężenie LDL, nie trzeba spożywać stanoli 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 zwiększeniu wydalania cholesterolu przez enterocyty do przewodu pokarmowego, albowiem fitosterole są łatwo transportowane ze światła przewodu pokar-

mowego do enterocytów. Jednak samo ich wejście do wnętrza komórek błony śluzowej jelita nie oznacza automatycznie przejścia do układu krążenia. Odmienne 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 estryfikacją steroli, co automatycznie uniemożliwia ich wejście w chylomikrony i dlatego wchłanianie stanoli jest tak znikome. Nie oznacza to jednak, że nieestryfikowane stanole nie mogą wpływać na przemiany lipidowe w jelitach [28]. 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 lub podzielonej na trzy porcje w ciągu dnia [30]. Siłą korzystnego oddziaływania stanoli jest fakt, iż hamują absorpcję cholesterolu, zarówno endogennego (wątrobowego), jak i egzogennego (pokarmowego) w równym stopniu, a przecież pula cholesterolu w jelicie cienkim to blisko 70% cholesterolu z syntezy wątrobowej, wydzielanego z żółcią i około 30% cholesterolu pokarmowego [31, 32].

Wielkość absorpcji cholesterolu zależy od syntezy cholesterolu w organizmie. Zależność ta przybiera charakter negatywnego sprzężenia zwrotnego — im większa absorpcja, tym niższa produkcja wątrobowa i odwrotnie [33–35].

Zjawisko kompensacyjnego wzrostu produkcji cholesterolu w wątrobie na skutek redukcji jego absorpcji w jelicie nie jest w stanie zniwelować efektu hipolipemicznego, wywołanego podażą stanoli roślinnych. Przypuszcza się, że wzrost syntezy cholesterolu w wątrobie spowodowany jest koniecznością wyrównania jego ubytku w żółci wskutek 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 wzrasta 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, będących prekursorami LDL, w wyniku stosowania stanoli zostaje również przyhamowana, co w efekcie obniża ilość krążących we krwi LDL [36, 37]. Te zmiany zachodzące pod wpływem stanoli mogą tłumaczyć, dlaczego redukcja pokarmowej podaży cholesterolu ma ograniczony wpływ na stężenie cholesterolu w surowicy krwi.

Stanole w terapii zaburzeń lipidowych

Dotychczas opublikowano kilkadziesiąt badań z zastosowaniem margaryn ze stanolami, w których wykazano ich korzystny wpływ na redukcję cholesterolu całkowitego i frakcji LDL zarówno u osób z prawidłowym, jak i podwyższonym stężeniem cholesterolu w surowicy krwi [8, 10–13, 15, 19, 20]. 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%. Skuteczność działania stanoli utrzymuje się przez cały czas ich stosowania. Badacze angielscy 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 był słabszy. Ponadto wskazali oni, że podawanie stanoli przez 6–13 tygodni jest tak samo skuteczne jak w pierwszych 3–4 tygodniach stosowania. Zaproponowali, że stanole należy podawać w długoterminowej terapii hipercholesterolemii, która przez cały czas ich spożywania jest wysoce efektywna [38, 39]. Istotnym zagadnieniem jest określenie, jaka dzienna dawka fitosteroli pozwala na uzyskanie optymalnych efektów terapeutycznych. Na podstawie wielu dotychczasowych obserwacji można sądzić, iż optymalną dawką steroli i stanoli w dziennych racjach pokarmowych jest ilość między 2 g a 3 g. Potwierdzono to w badaniach, w których pacjentom podawano przez 4 tygodnie stanole w ilości 0,8 g, 1,6 g, 2,4 g lub 3,2 g dziennie. Stwierdzono, że największa skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL obserwowana była, gdy stosowano największe dopuszczalne dawki stanoli (czyli 3,2 g/d.) — odpowiednio spadek o 11,3% i 10,4% [40]. Należy jednak zaznaczyć, że nie stwierdzono statystycznie istotniejszej różnicy w zakresie skuteczności działania pomiędzy dawkami 1,6 g, 2,4 g i 3,2 g. Dlatego uznano, że w celu uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych stanoli wystarczy stosować około 2 g dziennie, a zwiększanie dawek powyżej tej ilości nie powoduje większej redukcji cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Jednakże w najnowszych badaniach wpływu dużych dawek 8,8 g/dziennie stanoli wykazano, że redukcja cholesterolu całkowitego zo-

staje zwiększona do 12%, a cholesterolu frakcji LDL do 17,3%. Jednocześnie stwierdzono, iż tak zwiększone dawki stanoli nie mają wpływu na stężenie enzymów wątrobowych, markerów hemolizy ani przeżywalności erytrocytów. Zaobserwowano również, że stężenie w surowicy krwi rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i γ -tokoferolu nie ulega zmianom. Również stężenie β -karotenu się nie zmieniło [41, 42]. Na podstawie tych wyników badań autorzy sugerują, że efekt redukujący LDL pod wpływem stanoli roślinnych jest zależny od dawki i przy każdej dawce: 2 g, 3 g, 6 g czy 9 g jest tak samo bezpieczny, nie powodując działań niepożądanych. W trakcie stosowania stanoli w celu redukcji cholesterolu frakcji LDL zaobserwowano, że wyższy efekt hipolipemiczny stwierdza się wśród osób starszych niż wśród młodych — jak wykazano, są to różnice znamienne statystycznie. Choć wyjaśnienie tego zjawiska jest na razie niemożliwe, można przypuszczać, że dalsze badania pozwolą ustalić przyczyny tych różnic. Jednakże powyższe obserwacje mogą mieć niebagatelne znaczenie w leczeniu hipercholesterolemii u osób w podeszłym wieku, u których nierzadko stosowanie leków, jak choćby statyn, z uwagi na możliwe powikłania jest przeciwwskazane [43–46]. Na podstawie obserwacji klinicznych z kilkudziesięciu przeprowadzonych badań można stwierdzić, iż bez względu na wiek oraz przyjmowaną z pożywieniem dawkę stanoli są to bezpieczne dla ludzi związki o udokumentowanym efekcie hipocholesterolemicznym.

Miejsce fitosteroli w zaleceniach ATP III

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia na podłożu miażdżycy w Trzecim Raportcie Zespołu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji na temat Cholesterolu dotyczącego Wykrywania, Diagnozowania i Leczenia Hipercholesterolemii u Dorosłych (ATP III, *Adult Treatment Panel III*) zaleca się wieloczynnikowe lecznicze zmiany stylu życia, obejmujące:

1. redukcję spożycia z codzienną dietą tłuszczów nasyconych oraz tłuszczów trans poniżej 7% całkowitej podaży kalorii;
2. ograniczanie spożycia cholesterolu pokarmowego do poniżej 200 mg dziennie;
3. spożywanie stanoli i steroli roślinnych, tak aby dostarczać je w ilości 2 g dziennie (opcja terapeutyczna);
4. konsumpcję żywności, która pozwoli dostarczyć 10–25 g dziennie rozpuszczalnych frakcji błonnika pokarmowego (opcja terapeutyczna), co oznacza spożywanie warzyw i owoców w 4–5 porcjach;

5. dostosowanie całkowitej podaży kaloryczności diety, aby utrzymać pożądaną masę ciała i zapobiegać jej przyrostowi;

6. dążenie do regularnej aktywności fizycznej o umiarkowanym wysiłku, który będzie gwarantował zużycia przynajmniej 200 kcal dziennie.

Włączenie do terapeutycznego stylu życia konieczności stosowania stanoli i steroli roślinnych potwierdza ich udokumentowaną klinicznie efektywność oraz bezpieczeństwo przyjmowania [47]. A zatem spożywanie stanoli i steroli jest dietetyczną opcją terapeutyczną u pacjentów z hipercholesterolemią, ze zmianami miażdżycowymi, z chorobami układu krążenia, cukrzycą typu 2, niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (aby dodatkowo obniżyć cholesterol frakcji LDL) oraz u dzieci z rodzinnym obciążeniem hipercholesterolemią.

Wpływ stanoli na cholesterol frakcji HDL

Stanole roślinne nie wykazują wpływu na stężenie frakcji HDL (w niektórych przypadkach wręcz je podnoszą), dzięki czemu ich stosowanie może wspomagać leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród pacjentów z otyłością typu androidalnego, palaczy papierosów, chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą hipercholesterolemią, u których często stężenie frakcji HDL jest niskie. Zmiany w składzie lipidów zachodzące pod wpływem stosowania stanoli w zwyczajowych, zalecanych dawkach prowadzą do obniżenia wskaźników aterogennych (TC/HDL i LDL/HDL) u większości pacjentów. Bez względu na podejście do oceny predykcyjnej przydatności obu tych wskaźników w ocenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca należy dążyć w trakcie leczenia do ich obniżenia [48]. W jednej z prac stwierdzono, że zastosowanie 3 g stanoli w żywieniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przez 6 tygodni powodowało znamiennej redukcję stężenia cholesterolu całkowitego o 6%, cholesterolu frakcji VLDL o 12% i cholesterolu frakcji LDL o 9% [67]. Korzystne wydaje się też uzyskanie wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL o 11% w wyniku stosowania stanoli u chorych na cukrzycę [49].

Stanole w leczeniu zaburzeń lipidowych u dzieci

Stosowanie żywności funkcjonalnej, w tym margaryny w żywieniu dzieci budziło i budzi stale wiele, często nieuzasadnionych kontrowersji; odnosi się to również do margaryny ze sterolami. Wyniki badania

Special Turku Coronary Risk Factors Intervention Project (STRIP) pokazały, że podawanie z dietą przez 3 miesiące stanoli roślinnych w żywieniu 6-letnich dzieci przynosi równie korzystne efekty hipolipemiczne, jak u osób dorosłych. Wykazano, iż zastosowanie u zdrowych dzieci diety o zredukowanej ilości tłuszczów nasyconych i cholesterolu pokarmowego w 3 g stanoli dziennie powoduje spadek cholesterolu frakcji LDL o 16%, natomiast w trakcie stosowania zwyczajowej diety dodatek 1,5 g stanoli dziennie redukuje o 7,5% cholesterol tej frakcji. W czasie badania stwierdzono, że podaż steroli u dzieci nie powoduje żadnych działań niepożądanych ani zmian we wskaźnikach antropometrycznych, ani zwolnienia tempa rozwoju dzieci. Wykazano jednocześnie większy efekt hipocholesterolemiczny stanoli, jeśli wyższe były wyjściowe stężenia cholesterolu frakcji LDL [50]. Podobne korzystne efekty działania zaobserwowano po 4 tygodniach podawania stanoli w ilości 3 g na dobę dzieciom w wieku 2–5 lat w porównaniu z działaniem błonnika uzyskanego z otrąb w dawce 5 g na dobę. Wykazano, że dieta ze stanolami spowodowała znamiennej redukcję cholesterolu frakcji LDL o 15,5%, a z dodatkiem otrąb jedynie o 4% (zmiana niezamienna). Porównując obie diety, nie podlega dyskusji skuteczność stanoli w leczeniu hipercholesterolemii u małych dzieci [51]. Najnowsze pilotażowe badania nad zastosowaniem stanoli w diecie kobiet w ciąży i karmiących potwierdzają bezpieczeństwo ich stosowania zarówno dla kobiet, jak i noworodków do 6. miesiąca życia. Zwraca uwagę jedynie konieczność kontrolowanej podaży β -karotenu w diecie matek, gdyż u dzieci w pierwszym miesiącu życia obserwuje się niższe stężenie tej witaminy w surowicy krwi [52]. Dlatego zaleca się wszystkim, a szczególnie osobom stosującym sterole roślinne, aby w ich diecie była dostateczna ilość pokarmowych źródeł karotenoidów. Niezbędne są jednak dalsze badania. W badaniu randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, *crossover* porównywano zastosowanie 5-tygodniowej diety z 2 g stanoli i/lub 2 g steroli u dzieci z hipercholesterolemią w wieku 2–9 lat. Wykazano, że dieta ze stanolami redukuje cholesterol frakcji LDL o 12%, a ze sterolami o 9%. Natomiast obie diety o 6% podnoszą stężenie cholesterolu frakcji HDL. Jednocześnie stwierdzono, że stosunek kampesterolu do cholesterolu w krwince czerwonej pod wpływem diety ze sterolami zwiększył się o 47%, natomiast w wyniku diety ze stanolami obniżył o 36%. Podobny efekt zaobserwowano w odniesieniu do stosunku fitosterolu do cholesterolu w erytrocytach. Na podstawie dotychczasowych badań ze stosowaniem steroli roślinnych w leczeniu hipercholesterolemii u małych dzieci można stwierdzić, że bar-

dziej wskazane jest uzupełnianie codziennej diety dziećmi produktami zawierającymi stanole roślinne jako produkty być może bezpieczniejsze [53].

Stanole wspomagają terapię statynami

Wyniki licznych badań klinicznych i epidemiologicznych z zastosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA — statyn sugerują, iż ich hipolipemiczna efektywność u pacjentów z hipercholesterolemią waha się w granicach 24–50%. Jak wynika z badań, jeśli pacjenci z hipercholesterolemią leczeni są statynami, niezależnie od dawki, to dodatek do ich diety stanoli powoduje dodatkowo redukcję cholesterolu frakcji LDL o 10% [54]. 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 spowodowało zwiększenie redukcji cholesterolu całkowitego o 11%, ale cholesterolu frakcji LDL aż o $16 \pm 5\%$. Taki efekt działania stanoli należy wiązać z faktem, że dieta ze stanolami spowodowała u tych kobiet 45-procentową redukcję absorpcji cholesterolu z jelita, 45-procentowy wzrost wydalania cholesterolu ze stolcem (mierzonego zawartością obojętnych steroli w stolcu) oraz 39-procentowy wzrost syntezy cholesterolu [35, 55, 56]. Dotychczasowe badania z zastosowaniem terapii łączonej z statynami i fitosterolami pokazują, że jest to bezpieczne i efektywne połączenie, w wielu wypadkach pozwalające na redukcję dawki leku. Redukcja lipidów u osób leczonych farmakologicznie nie zmienia możliwości hipolipemicznego działania steroli i jej wielkość jest podobna do wielkości redukcji, jaką obserwuje się u osób niestosujących farmakoterapii. Nie wszystkie modele terapii statynami i fitosterolami zwiększają redukcję cholesterolu frakcji LDL w tym samym stopniu, czego przykładem jest terapia atorwastatyną i dietą ze sterolami, która zwiększa redukcję cholesterolu frakcji LDL tylko o 4%. Przypuszcza się, iż jedną z przyczyn tego stanu może być fakt, iż osoby z wysoką absorpcją i jednocześnie niską syntezą cholesterolu nie odpowiadają obniżeniem stężenia lipidów na stosowanie steroli i być może statyn.

Rola stanoli w redukcji procesu zapalnego

Niezwykle obiecujące jest wykazanie wpływu diety ze stanolami na redukcję procesu zapalnego, mierzonego stężeniem białka ostrej fazy o dużej czułości — hsCRP. Zainicjowana przed ponad trzydziestu laty teoria Rossa i Glomseta, iż miażdżycy jest przewlekłym stanem zapalnym indukowanym przez

nadmiar krążących lipoprotein, nadmiar homocysteiny, angiotensyny II oraz wirusy i bakterie, przez lata znalazła swe potwierdzenie w wielu badaniach. Wykazano, 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 obserwowane są w pękniętej blaszce miażdżycowej, której towarzyszą cechy zapalenia oraz zwiększona przepuszczalność komórek śródbłonka, na skutek czego dochodzi do nadmiernego gromadzenia 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 [57, 58]. Wiele badań epidemiologicznych i obserwacji klinicznych wskazuje, że istnieje silna relacja pomiędzy obecnością wybranych biomarkerów stanu zapalnego, takich jak białko ostrej fazy — hsCRP, interleukina-6, molekuly adhezyjne i inne, a ryzykiem ostrych incydentów wieńcowych w przyszłości [59]. Pomimo różnych wątpliwości co do włączania kolejnego parametru do oceny globalnego ryzyka zagrożenia chorobą niedokrwinną serca, pewnym i łatwo dostępnym markerem stanu zapalnego w praktyce klinicznej stało się oznaczanie hsCRP (metodą o wysokiej czułości). Jak wynika z wieloletnich obserwacji (ECAT-*Study*, MRFIT, *Physicians Health Study*, *Leiden 86-Plus Study* i in.) oznaczanie hsCRP, szczególnie u zdrowych mężczyzn i kobiet, jest niezależnym od stężenia lipidów, przede wszystkim cholesterolu, prognostykiem zagrożenia w przyszłości zawałem serca lub udarem mózgu. Stwierdzono, że u zdrowych mężczyzn podwyższone stężenie CRP, zwłaszcza łącznie z hipercholesterolemią, zwiększa ryzyko wystąpienia w przyszłości zawału serca i udaru mózgu [60, 61].

Wykazanie, iż dieta ze stanolami w ilości 3 g dziennie redukuje stężenie hsCRP o prawie 20%, wskazuje, że jest to model żywienia, który nie oddziałuje jedynie na lipidowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, ale również prawdopodobnie wtórnie do redukcji cholesterolu frakcji LDL ogranicza proces zapalny w ognisku ateromatycznym. Efekt ten jest obserwowany zwłaszcza w połączeniu ze statynami [62].

Stanole a dieta śródziemnomorska

Żywnienie pełni istotną rolę w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca, dlatego od lat poszukiwa-

no diety, która spełniałaby te oczekiwania. Niektóre składniki pokarmowe zwiększają lub zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL, który należy do głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca [9]. Szczególnie polecanym modelem żywienia w profilaktyce kardiologicznej jest dieta śródziemnomorska. Charakteryzuje się ona dużym spożyciem 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. Silnym wsparciem dla upowszechniania diety śródziemnomorskiej są obserwacje niskich wskaźników umieralności na chorobę niedokrwinną serca w krajach basenu Morza Śródziemnego oraz szeroko znane bardzo korzystne wyniki randomizowanej próby klinicznej prewencji wtórnej — *Lyon Heart Study* [63]. W badaniu tym wśród osób stosujących dietę śródziemnomorską po 27 miesiącach spadła o 70% liczba zawałów serca bez zgonu i o 70% liczba zgonów ogółem. Przed rokiem opublikowano wyniki badania porównujące skuteczność 4-miesięcznego stosowania diety śródziemnomorskiej i diety dostarczającej 2 g stanoli dziennie na ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że ryzyko choroby niedokrwiennej w grupie osób stosujących dietę śródziemnomorską zredukowane zostało o 24–30%, a przy diecie ze stanolami o 26–30%. Ryzyko to obniżyło się zarówno u mężczyzn, jak i kobiet przed menopauzą i po menopauzie, z prawidłową lub osłabioną tolerancją glukozy. Jednocześnie zaobserwowano, że pożądane stężenia cholesterolu frakcji LDL uzyskano w większej grupie osób na diecie ze stanolami (40/50) niż w grupie stosującej dietę śródziemnomorską (23/50). Natomiast stosowanie diety śródziemnomorskiej spowodowało redukcję cholesterolu całkowitego o 7%, a cholesterolu frakcji LDL o 9%, a także obniżenie stężenia triglicerydów, hsCRP, ciśnienia tętniczego, fibrynogenu i PAI-1 oraz wzrost cholesterolu frakcji HDL. Wśród stosujących dietę ze stanolami nastąpiła 14-procentowa redukcja cholesterolu całkowitego i 16-procentowy spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL, który był wynikiem redukcji absorpcji cholesterolu w jelicie oraz kompensacyjnym wzrostem syntezy cholesterolu w wątrobie. Zaobserwowano również redukcję odczynu zapalnego mierzoną stężeniem hsCRP [64].

Podsumowanie

Stanole roślinne otrzymały w Stanach Zjednoczonych status: ogólnie uznany za bezpieczny (GRAS, *generally recognised as safe*), co oznacza, że spożywa-

nie produktów ze stanolami w zalecanych ilościach jest bezpieczne dla człowieka.

Jak wynika z przeglądu ponad stu randomizowanych badań klinicznych (z których ponad połowa została wykonana z zastosowaniem stanoli roślinnych), zastosowanie fitosteroli w żywności wydaje się pomocne w prewencji i terapii chorób układu krążenia.

Stanole roślinne oferowane w produktach spożywczych winny być traktowane przez lekarzy praktyków jako cenne uzupełnienie diety w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy. Dodanie stanoli do terapii statyną może pozwolić na zmniejszenie jej dawki w przypadku działań niepożądanych, przy jednoczesnym osiągnięciu zamierzonego celu terapeutycznego. Stanole i sterole roślinne stanowią przydatny element nowoczesnej profilaktyki i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy.

Rekomendacje towarzystw naukowych

Towarzystwa naukowe i organizacje, które włączyły stosowanie produktów spożywczych z dodatkiem stanoli i steroli roślinnych do swoich zaleceń w terapii hipercholesterolemii:

1. Amerykański Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej III Panel Leczenia Dorosłych (*US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, 2001);

2. Komitet Naukowy ds. Żywności EU (*European Union Scientific Committee on Foods*, 2002);

3. Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (*International Atherosclerosis Society*, 2003);

4. Światowa Organizacja Zdrowia/Organizacja do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (*World Health Organization/Food and Agriculture Organization*, 2003);

5. Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (*American Diabetes Association*);

6. Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (*American College of Cardiology Foundation*, 2008);

7. Amerykańska Akademia Pediatryczna (*American Academy of Pediatrics*, 2008);

8. Fińskie Stowarzyszenie Medyczne (*Finnish Medical Society*, 2004);

9. Fińskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (*Finnish Diabetes Association*, 1999, 2008);

10. Australijska Narodowa Fundacja dla Serca (*National Heart Foundation of Australia*, 2001).

Piśmiennictwo

1. Bednarkiewicz Z. Epidemiologia chorób układu krążenia. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, serwis internetowy: <http://www.ptkardio.pl/>. 2009.

2. Majewicz A., Marcinkowski J.T. Epidemiologia chorób układu krążenia. Dlaczego w Polsce jest tak małe zainteresowanie istniejącymi programami profilaktycznymi? *Probl. Hig. Epidemiol.* 2008; 89: 322–325.

3. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Report of the Joint WHO/FAO expert consultation. Geneva 2002.

4. Trichopoulos D., Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br. J. Nutr.* 2001; 85: 133–134.

5. Bonow R.O. Primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 3140–3144.

6. Rekomendacje Komisji Profilaktyki PTK. Profilaktyka Choroby Niedokrwiennej Serca. *Kardiol. Pol.* 2000; supl. 2.

7. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press. Suppl.* 2005; 2: 10–16.

8. Hu F.B., Willet W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569–2578.

9. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób układu krążenia. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. I): II–I91.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Smith S.C., Allen J., Blair S.N. i wsp. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2130–2139.

14. Kozłowska-Wojciechowska M. Rola żywienia w leczeniu hipercholesterolemii. *Farm. Pol.* 1998; 4: 161–166.

15. Mensink R.P., Katan M.B. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Atheroscler. Thromb.* 1992; 12: 911–919.

16. Schaefer E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75 (2): 191–212.

17. Kozłowska-Wojciechowska M., Bukowska H., Makarewicz-Wujec M. i wsp. Reduction of the plasma LDL-cholesterol level among young men as a result of the change from butter in to margarine on the unbalanced diet. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 105: 29–37.

18. Trichopoulos D., Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br. J. Nutr.* 2001; 85: 133–134.

19. Marangoni F., Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol. Res.* 2010; 61: 193–199.

20. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861–864.

21. 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.

22. 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.

23. Gylling H., Miettinen T.A. Plants sterols in nutrition. *Scand. J. Nutr./Näring sforskning* 2000; 44: 155–157.

24. Jones P.J., Raecini-Sarjaz M., Ntanion F.Y. i wsp. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytostanol esters. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 697–705.
25. Lichtenstein A.H., Deckelbaum R.J. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. *Circulation* 2001; 103: 1177.
26. Miettinen T.A., Vuoristo M., Nissinen M., Gylling H. 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.
27. Meguro S., Higashi K., Hase T. i wsp. Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001; 55: 513–517.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Jones P.J., Raecini-Sarjaz M., Ntanion F.Y. i wsp. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytostanol esters. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 697–705.
33. Kesaniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apolipoprotein E phenotype. *J. Clin. Invest.* 1987; 80 (2): 578–581.
34. 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. Ned.* 2001; 2: 123–128.
35. Vuorio A.F., Gylling H., Turtola H. i wsp. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arteriosc. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 500–509.
36. 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.
37. Anttolainen M., Luoto R., Uutela A. i wsp. Characteristics of users and nonusers of plant stanol ester margarine in Finland: an approach to study functional foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2000; 101: 1365–1368.
38. O'Neill F.H., Brynes A., Mandeno R. i wsp. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol on lipid metabolism. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2004; 14: 133–142.
39. O'Neill F.H., Sanders T.A., Thompson G.R. Comparison of efficacy on plant stanol ester and sterol ester: short term and long term studies. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (supl.): 29D–36D.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Gylling H., Miettinen T.A. Plants sterols in nutrition. *Scand. J. Nutr./Näring sforskning* 2000; 44: 155–157.
44. Plat J., Mensink R.P. Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in nonhypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2000; 148: 101–112.
45. Rudkowska I. Plant sterols and stanols for healthy ageing. *Maturitas* 2010; 66: 158–162.
46. 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.
47. 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.
48. Thompson G.R. Cholesterol lowering margarine is effective. *BMJ* 1999; 319: 1200–1208.
49. Gylling H., Miettinen T.A. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 773–780.
50. 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.
51. 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 (6): 559–562.
52. Laitinen K., Isolauri E., Kaipainen 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: 1797–1804.
53. Ketomäki A.M., Gylling H., Antikainen M. i wsp. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 2003; 142: 524–531.
54. 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.
55. 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.
56. Miettinen T.A., Strandberg T.E., Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. *Arteriosc. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1340.
57. 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.
58. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2129–2138.
59. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital. Heart. J.* 2001; 2: 196–199.

60. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. i wsp. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1959–1963.
61. Retterstol L., Eikvar L., Bohn M. i wsp. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction — a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 433–439.
62. 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.): 23–28.
63. de Logeril M., Renaud S., Mamelle N. i wsp. Mediterranean alpha-linolenic-acid-rich diet secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.
64. 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. Publikacja on-line 24.10.2009.
65. Ntanos F. Plant sterol-ester-enriched spreads as an example of a new functional food. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2001; 103: 102–106.
66. Grundy S.M. 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 (supl. 1): 47–50.
67. Lau V.W.Y., Journoud M., Jones P.J.H. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 1351–1358.