

# FITOSTEROLI – NARAVNA POMOČ PRI POVIŠANEM HOLESTEROLU

## PHYTOSTEROLS – A NATURAL REMEDY FOR ELEVATED CHOLESTEROL

AVTORJA / AUTHORS:

Anja PREŠERN, mag. farm.  
prof. dr. Samo KREFT, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: anja.presern4@gmail.com

## 1 UVOD

Svetovna pandemija metabolnega sindroma, ki vključuje tudi dislipidemijo, je eden glavnih vzrokov za naraščajočo incidenco prezgodnje ateroskleroze in srčno-žilnih zapletov. Ti so v svetovnem merilu ter tudi v Sloveniji že desetletja najpogostejši vzrok umrljivosti odraslih, zlasti nenadna zapleta koronarne bolezni srca oziroma bolezni možganskega

## POVZETEK

Srčno-žilni zapleti že desetletja predstavljajo najpogostejši vzrok umrljivosti odraslih na svetovni ravni, zato je pomembno vzdrževanje ustreznih vrednosti krvnih lipidov, zlasti holesterola LDL. Za zniževanje ravni tega dejavnika tveganja so nam poleg zdravega življenjskega sloga in farmakoterapije na voljo tudi fitosteroli. Gre za sekundarne metabolite rastlin, ki tako kot holesterol v živalskih celicah predstavljajo pomembno strukturno komponento celičnih membran. Največ jih zaužijemo z rastlinskimi olji, oreščki, semeni in žiti, pa tudi zelenjavo in sadjem. A vendar jih z običajno prehrano navadno ne vnesemo dovolj za doseg učinka, zato razvoj poteka v smeri funkcionalnih živil in prehranskih dopolnil. Zaužiti fitosteroli v črevesnem lumnu s holesterolom tekmujejo za vstop v mešane micelle, ki omogočajo prenos do membran enterocitov, kjer poteče absorpcija. Dodatek fitosterolov z oviranjem solubilizacijskega koraka holesterola tako vodi v znižanje ravni LDL- in celokupnega holesterola, tudi pri posameznikih na nizkoholesterolni dieti ali farmakoterapiji, kar potrjujejo izsledki mnogih raziskav.

## KLJUČNE BESEDE:

fitosteroli, holesterol, srčno-žilne bolezni

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are a leading cause of death worldwide, so it is of great importance to maintain blood lipid levels within the recommended ranges, especially of LDL cholesterol. Apart from a healthy lifestyle and pharmacotherapy, phytosterols can help lower levels of this risk factor. Phytosterols are secondary plant metabolites, functioning as important structural components of cell membranes, just as cholesterol in animal cells. The main dietary sources of phytosterols are vegetable oils, nuts, seeds, cereals, vegetables and fruits. Following a typical diet, we usually do not consume enough phytosterols to achieve an effect, so they are frequently incorporated into functional food products and food supplements. When entering the intestinal lumen, phytosterols compete with cholesterol for the incorporation into mixed micelles. These micelles enable transport to the

membranes of enterocytes, where absorption takes place. Adding phytosterols subsequently lowers LDL and total cholesterol levels, as proven in a number of studies.

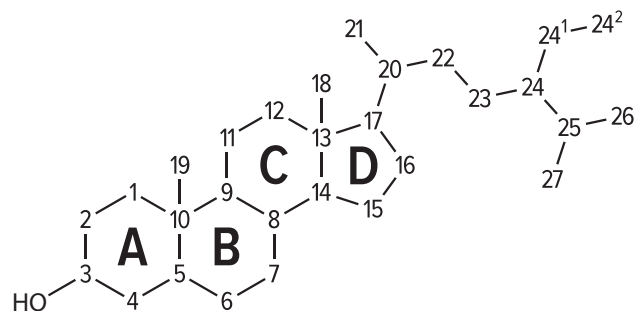
**KEY WORDS:**

cardiovascular diseases, cholesterol, phytosterols

žilja, srčni infarkt in možganska kap. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije letno zaradi srčno-žilnih bolezni na svetu umre kar 18 milijonov ljudi (1–3). Med dislipidemijo uvrščamo tudi neravnovesje med holesteroloma LDL in HDL, torej presežek holesterola, vezanega na aterogene lipoproteine, ki vsebujejo apolipoprotein B (med katerimi prednjačijo lipoproteini z majhno gostoto (LDL)) glede na holesterol, vezan na neaterogene, apolipoprotein A1 vsebujoče lipoproteine z veliko gostoto (HDL) (1). Vzročno vlogo holesterola LDL pri razvoju ateroskleroze dokazujejo rezultati metaanaliz ogromnega števila kliničnih raziskav s trajanjem vsaj tri leta (4, 5), kjer je znižanje ravni holesterola LDL z dieto, farmakoterapijo ali črevesnim obodom značilno znižalo obolevnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni, ne glede na mehanizem zniževanja. Ker je ateroskleroza kronična progresivna bolezen, ki se začne razvijati že v prvih treh desetletjih življenja, je pomembno zgodnje zniževanje ravni holesterola LDL (1). Posameznik lahko k ustrežnejšemu lipidnemu profilu prispeva že sam, z življenjskim slogom, ki naj obsega zdravo prehrano s čim več vlakninami (sadje, zelenjava, polnozrnat žita) ter čim manj nasičenimi in trans-nenasičenimi maščobami, dovolj telesne aktivnosti, opustitev kajenja ter alkohola. Najbolj pogosto predpisane učinkovine za uravnavanje vrednosti maščob v krvi pa so statini, ki zmanjšujejo biosintezo holesterola z zaviranjem encima hidrosimetilglutaril-koencim A reduktaze. Pogosti so tudi fibrati z večplastnim delovanjem, ki med drugim preko agonističnega delovanja na receptorje PPAR $\alpha$  inducirajo izražanje genov za lipoprotein lipazo ter nekatere apolipoproteine. Uporabljamo še učinkovine, ki zmanjšajo absorpcijo holesterola, kamor uvrščamo vezalce žolčnih kislin in ezetimib, ter nikotinsko kislino, ki po pretvorbi v nikotinamid zavre jetrno izločanje lipoproteinov z zelo majhno gostoto (VLDL), prekursorjev delcev LDL (6). Kot pomembna naravna pomoč pri zniževanju serumskega holesterola, posebno frakcije, vezane na LDL, in posledičnem preprečevanju oziroma nadzoru srčno-žilnih zapletov, pa so v zadnjih desetletjih močno pridobili na pomenu tudi fitosteroli (7, 8).

## 2 KAJ SO FITOSTEROLI?

Rastlinski steroli ali krajše fitosteroli so sekundarni metaboliti rastlin, pomembni kot strukturna komponenta njihovih celičnih membran. V njih namreč v prosti obliki stabilizirajo lipidni dvosloj in tako opravljajo enako funkcijo kot holesterol v živalskih celicah. V rastlinskih tkivih se lahko nahajajo tudi manjše količine holesterola (večinoma do 1 % celokupnih sterolov), ki ga ne uvrščamo med fitosterole. Po drugi strani pa človeško telo fitosterolov ne more sintetizirati (1, 7, 9, 10). Tako holesterol kot fitosteroli regulirajo fluidnost in permeabilnost lipidnega dvosloja celičnih membran ter vplivajo na fazne prehode fosfolipidov. Pomembno vplivajo še na membranske funkcije, kot so enostavna ter olajšana difuzija in aktivni transport, ter na aktivnost membranskih encimov in receptorjev. Sodelujejo tudi pri prilagoditvi celice na biotski in abiotski stres ter pri celični delitvi (9, 10). Tudi po strukturi so fitosteroli podobni holesterolu; imajo enako tetraciklično sterolno jedro (trije šestčlenski in en petčlenski obroč), OH skupino na atomu C-3 in stransko verigo na C-17, za razliko od živalskih sterolov pa imajo vezano še metilno ali etilno skupino na C-24 (slika 1). Večinoma so tako sestavljeni iz 28 ali 29 ogljikovih atomov, holesterol pa iz 27 (9, 11, 12). Holesterol ter vsi pogostejši fitosteroli spadajo med 4-dezmetil sterole, kar pomeni, da na C-4 nimajo dodatne metilne skupine, za razliko od 4-monometil in 4-dimetil sterolov, kamor uvrščamo njihove prekursorje. Večina 4-dezmetil fitosterolov ima dvojno vez med 5. in 6. ogljikom obročnega sistema (enako kot holesterol) in jih zato imenujemo fitosteroli  $\Delta^5$ . Druga večja sku-



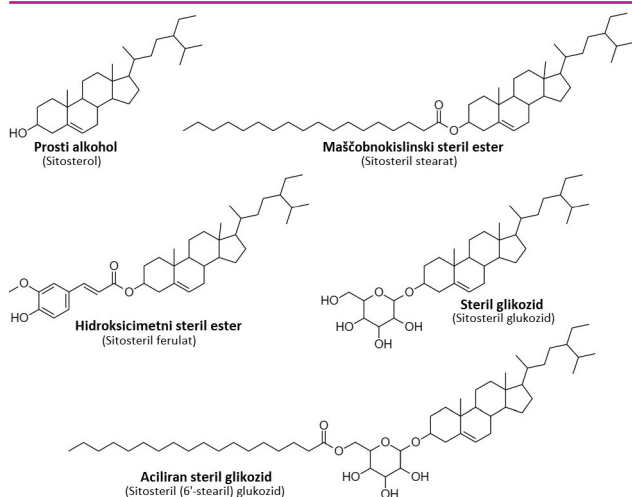
Slika 1: Nomenklatura sterolov po IUPAC, 1989.  
Figure 1: IUPAC sterol nomenclature, 1989.



pina pa so fitosteroli  $\Delta^7$  z dvojno vezjo med 7. in 8. ogljikom. Predstavniki obeh skupin imajo lahko še dodatno dvojno vez v stranski verigi, ki je pri holesterolu ni, večinoma med C-22 in C-23 ali C-24 in C-24<sup>1</sup>. Pri fitosterolih C28 in C29 je mesto C-24 zaradi vpeljave metilne ali etilne skupine kiralo in omogoča nastanek dveh epimerov. Fitostanoli so podskupina fitosterolov z nasičenim obročnim sistemom (9–11).

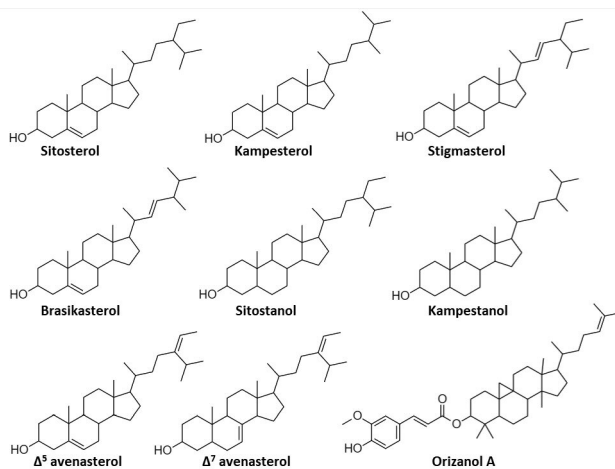
### 3 RAZNOLIKOST FITOSTEROLOV V RASTLINSKEM SVETU

Zaenkrat poznamo več kot 250 različnih fitosterolov, ki se v rastlinskem svetu nahajajo predvsem v obliki konjugatov, kjer je 3-OH skupina kovalentno povezana z estrsko ali glikozidno vezjo. Lahko je zaestrena z maščobno ali hidroksicimetno kislino (večinoma ferulno ali *p*-kumarno) oz. glikozilirana s heksozo (najpogosteje glukozo) ali 6-maščobno-acil heksozo. Pojavljajo se tako v petih oblikah: kot prosti alkoholi, kot maščobnokislinski estri, kot hidroksicimetni estri, kot glikozidi ali acilirani glikozidi (slika 2) (9, 10). Najpogostejši predstavniki fitosterolov v višjih rastlinah (slika 3) so sitosterol, kampesterol in stigmasterol, v vrstah iz družine križnic (Brassicaceae) pa še braskasterol, ki jih vse prištevamo k fitosterolom  $\Delta^5$ . V nekaterih družinah, kot so bučevke (Cucurbitaceae) in ščirovke (Amaranthaceae), so v večji meri prisotni tudi fitosteroli  $\Delta^7$ , kot je 7-stigmasterol. Posebnost družine trav (Poaceae), kamor uvrščamo žita,



Slika 2: Fitosterolni konjugati.  
Figure 2: Phytosterol conjugates.

pa je vsebnost hidroksicimetnih steril estrov, med drugim orizanola (9, 10, 12). Razmerje med samimi fitosteroli in med deleži različnih konjugatov se spreminja predvsem s staranjem rastline ter s prilagajanjem na okoljske dejavnike. S staranjem nastopi tudi porast razmerja med steroli in fosfolipidi, ki je povezan z izgubo membranske funkcije (9). Na vsebnost in razmerje fitosterolov v posamezni rastlini pomembno vplivajo tudi genetski dejavniki, rastišče ter načini gojenja (7).



Slika 3: Strukture izbranih fitosterolov.  
Figure 3: Structures of selected phytosterols.

## 4 FITOSTEROLI V PREHRANI

Glavni prehranski viri fitosterolov so rastlinska olja, oreščki, semena in žita, v manjši meri pa tudi zelenjava in sadje (preglednica 1). Celokupna vsebnost fitosterolov je v splošnem najvišja v oljih, predvsem nerafiniranih, saj rafiniranje zmanjša vsebnost celokupnih fitosterolov za povprečno 9 %. Pri tem se v korist slednjih spremeni tudi razmerje prostih in zaestrenih, kar poleg ugotavljanja vsebnosti posameznih fitosterolov pripomore k lažjemu odkrivanju ponarejenih in napačno oglaševanih rastlinskih olj. Kljub nekajkrat manjši vsebnosti fitosterolov napram oljem, oreščkom in semenom pa njihov pomemben prehranski vir predstavljajo tudi žita, saj jih uživamo v večjih količinah (1, 9, 13).

Z našo običajno prehrano z 2000 kcal dnevno povprečno zaužijemo okoli 300 mg fitosterolov na dan, kar je približno enako količini dnevno zaužitega holesterola. Kar dvakrat večji pa je vnos fitosterolov pri vegetarijancih in veganih, in sicer

**Preglednica 1:** Povprečna vsebnost fitosterolov v nekaterih živilih (1, 14, 15).

**Table 1:** The average phytosterol content in some food items (1, 14, 15).

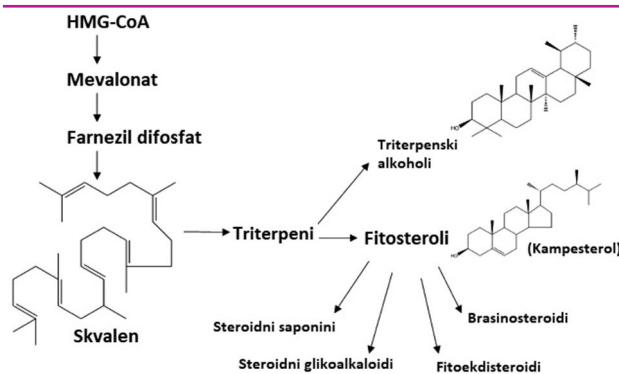
Živilo	Celokupni fitosteroli (mg/100g)
<b>Rastlinska olja</b>	
Olje pšeničnih kalčkov	919
Koruzno olje	909
Repično olje	668
Sončnično olje	411
Olivno olje	300
<b>Oreščki, semena</b>	
Sezam	360
Arašidi	320
Pistacije	276
Bučna semena	265
Mandlji	183
Lešniki	138
<b>Žita</b>	
Koruzna	122
Rž	92
Pšenica	64
Oves	48
<b>Zelenjava</b>	
Fižol	76
Koruzna	70
Črne olive	50
Brokoli	39
Zelena solata	38
Korenje	14
Krompir	7
Paradižnik	7
<b>Sadje</b>	
Avokado	75
Pasijonka	44
Pomaranča	24
Banana	16
Jabolko	15

do 600 mg na dan. Največji delež zaužitih fitosterolov (sorazmerno vsebnosti v rastlinah) predstavljata sitosterol (60 %) in kampesterol (20 %). Delež fitostanolov v celokupnih zaužitih fitosterolih je manjši od desetine, na dan jih zaužijemo le okoli 25 mg (glavna predstavnika sta sitostanol in kampestanol), in sicer predvsem z žiti, kot sta pšenica in rž (1, 9). Za značilno znižanje serumske koncentracije holesterola z običajnim prehranjevanjem zaužijemo premalo fitosterolov,

zato je poudarek na razvoju z njimi obogatenih prehranskih izdelkov (funkcionalnih živil) in prehranskih dopolnil. Najpogostejša funkcionalna živila z dodanimi fitosteroli so namazi, zlasti margarine, ter mleko in mlečni izdelki. V preteklosti je bila njihova vgradnja tako v živila kot farmacevtske oblike omejena predvsem zaradi njihove slabe topnosti, čemur so nato raziskovalci pripisali večji pomen in tako danes poleg esterifikacije, prve tehnike za izboljšanje topnosti prostih fitosterolov, med drugim uporabljamo tudi vgradnjo v lipidne dostavne sisteme (9).

## 5 BIOSINTEZA FITOSTEROLOV

Biosinteza fitosterolov v rastlinah (slika 4) poteka z redukcijo hidroksimetilglutaril-koencima A (HMG-CoA) do mevalonata in nato do izopentenilne enote. Šest takih enot se zatem poveže v dve molekuli farnezil difosfata, ki se združita v skvalen iz 30 ogljikov. Po encimskem zaprtju obroča in po dodatnih encimskih reakcijah nastanejo rastlinski triterpeni, kot so fitosteroli in triterpenski alkoholi (10, 16).



**Slika 4:** Biosinteza fitosterolov in triterpenskih alkoholov (prirejeno po 10).

**Figure 4:** Biosynthesis of phytosterols and triterpene alcohols (adapted from 10).

## 6 MEHANIZEM ZAVIRANJA ABSORPCIJE HOLESTEROLA

V črevesni lumen steroli vstopijo iz več virov. Fitosterole vnesemo z rastlinsko hrano, eksogeni holesterol s hrano živalskega izvora, večina holesterola pa nastane endogeno

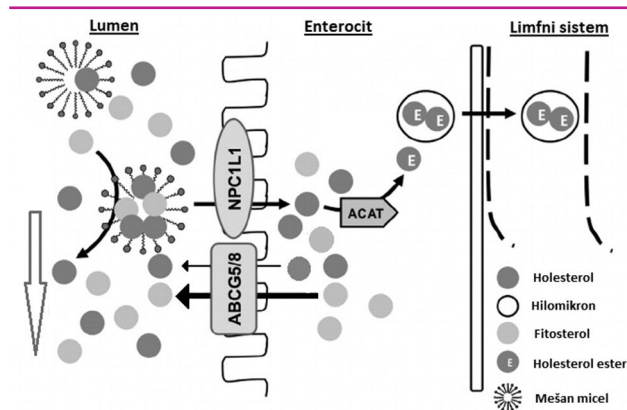
(predvsem v jetrih) in se v črevesno vsebino izloči z žolčem. Sledi trifazni proces (slika 5):

Prva faza poteka v črevesnem lumnu; holesterolni in fitosterolni estri hidrolizirajo ter se nato v prosti obliki vgradijo v mešane micelle, ki služijo za prenos teh slabo vodotopnih molekul do površine membran enterocitov. Gre za solubilizacijski korak, ki je pogoj za vstop v absorptivno celico, od koder je možen vstop v cirkulacijo (1, 17, 18).

Druga faza je privzem sterolov v enterocite – ta proces je olajšan z membranskim transportnim proteinom NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like1) (1).

V enterocitih se v tretji fazi holesterol in majhen delež fitosterolov esterificirajo z acil-koencim A holesterol aciltransferazami (ACAT), predvsem z ACAT 2, in vgradijo v hilomikrone, ki najprej vstopijo v limfo in nato preko torakalnega duktusa v krvni obtok. Vsebnost fitosterolov v hilomikronih je veliko manjša kot vsebnost holesterola, saj se večina fitosterolov iz enterocitov prečrpa nazaj v črevesni lumen s prenašalci *abcg5/abcg8* in tako le minimalen delež le-teh vstopi v krvni obtok (0,5–2 %) (1, 19).

Splošno sprejet mehanizem delovanja fitosterolov je oviranje solubilizacijskega koraka holesterola v črevesnem lumnu, kjer z njim tekmujejo za vstop v mešane micelle. Neabsorbirani holesterol se tako izloči z blatom (1, 17, 20). Zmanjšana absorpcija holesterola sicer povzroči povečano sintezo le-tega v jetrih, vendar delež novonastalega ne doseže deleža njegove zmanjšane absorpcije (20). Dodatek fitosterolov tako vodi do znižanja serumskega LDL in celokupnega holesterola, tudi pri posameznikih na nizkoholesterolni dieti ali farmakoterapiji. Raven zaščitnega holesterola HDL se pri tem ne zniža (10).



Slika 5: Pot holesterola in fitosterolov po vstopu v črevesni lumen (prirejeno po 20).

Figure 5: Pathway of cholesterol and phytosterols after entering the intestinal lumen (adapted from 20).

## 7 UČINKOVITOST FITOSTEROLOV PRI ZNIŽEVANJU HOLESTEROLA LDL

Kljub temu, da trg prehranskih dopolnil in funkcionalnih živil s fitosteroli šele raste, ideja tovrstnega pristopa k zniževanju holesterola LDL ni nova. Že leta 1957 so pri Eli Lilly hiperholesterolemičnim pacientom ponudili zdravilo Cytellin z zdravilno učinkovino sitosterolom. Zaradi slabe topnosti prostih fitosterolov učinek zdravila ni bil ponovljiv, ob tem pa so nekateri posamezniki za zadosten učinek potrebovali tudi izjemno visoke odmerke (25–50 g/dan). Do zatona uporabe Cytellina je prišlo, ko so se na trgu pojavili prvi statini (lovastatin leta 1987), saj so ti izkazovali večjo učinkovitost in ponovljivost rezultatov raziskav v primerjavi s sitosterolom (10, 21).

Razvoj fitosterolov se je nadaljeval v smeri funkcionalnih živil in prehranskih dopolnil. Pozitiven učinek fitosterolov na znižanje serumskega holesterola LDL so dokazali z mnogimi kliničnimi raziskavami in metaanalizami. Leta 1995 je Miettinen s sodelavci (22) izvedel enoletno randomizirano dvojno slepo raziskavo s 153 moškimi s hiperholesterolemijo, ki so uživali dnevno od 1,8 do 2,6 g sitostanola. Pokazala je povprečno 14-odstotno znižanje vrednosti holesterola LDL ter 10-odstotno znižanje celokupnega holesterola. Metaanaliza 41 randomiziranih kontroliranih raziskav (23) je pokazala, da vnos 2 g fitosterolov dnevno zmanjša holesterol LDL za 10 %, učinek pa je aditiven dieti oziroma farmakoterapiji, kjer je bil dodatek fitosterolov k terapiji z enojnim odmerkom statinov učinkovitejši od podvojenega odmerka le-teh. Metaanaliza 124 raziskav (24) je pri povprečnem odmerku vseh raziskav, tj. 2,1 g/dan, pokazala 8,4-odstotno znižanje holesterola LDL, učinek pa je linearno naraščal med odmerki od 0,2 do 4 g dnevno. Pri razvoju prvih izdelkov je veljalo prepričanje, da je za najboljši učinek potrebnih več odmerkov fitosterolov na dan, kasnejše raziskave pa so pokazale, da je dovolj, če zaužijemo en odmerek dnevno (25). Pri tem je pomemben čas zaužitja, ki mora biti ob večjem obroku – enkratni odmerek, ki ga ne zaužijemo ob jedi, namreč nima večjega učinka (9).

Po pregledu raziskav, ki so primerjale učinek fitosterolov v obliki prehranskih dopolnil ali funkcionalnih živil, je Shaghghi s sodelavci leta 2013 (26) zaključil, da primerjani obliki ne izkazujeta značilne razlike v učinku na znižanje holesterola LDL. Že od zgodnjih študij s fitosteroli se poraja tudi vprašanje, ali so rastlinski stanoli bolj učinkoviti za zniževanje holesterola, saj je znano, da se absorbirajo v manjši

meri, v manj kot 0,2 %, za razliko od ostalih sterolov, ki se absorbirajo v največ 2 %. Leta 2010 objavljena metaanaliza 14 raziskav (27) ni pokazala statistično ali klinično pomembnih razlik v učinkovanju obeh na vrednosti LDL-, HDL- in celokupnega holesterola ter trigliceridov. Metaanaliza 84 raziskav (28) pa je zaključila, da ni značilnih razlik na znižanje holesterola LDL niti med fitostanolami in ostalimi fitosteroli, prostimi in zaestrenimi fitosteroli, med fitosteroli, vgrajenimi v maščobni ali nemaščobni matriks, ali med vgrajenimi v mlečne ali nemlečne izdelke.

Zaradi dovolj verodostojnih rezultatov raziskav v prid učinkovitosti fitosterolov je leta 2000 ameriška Agencija za zdravila in prehrano (FDA) za določena živila (namaze, prelive za solate ...) z dodanimi estri fitosterolov, ki vsebujejo malo nasičenih maščob in holesterola, odobrila uporabo zdravstvene trditve, da zmanjšujejo tveganje za srčno-žilne bolezni. Kasneje se je uporaba razširila na več živil, vključno s prehranskimi dopolnili, in velja tudi za izdelke z nezaestrenimi fitosteroli (29). Podobne zdravstvene trditve so kasneje izdale tudi druge organizacije. V Evropski uniji je na podlagi znanstvene presoje Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) dovoljena trditev, da fitosteroli znižujejo raven serumskega holesterola, ki je dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, a le za določena živila (maščobne namaze, mlečne proizvode, ...) ter v odmerku 1,5–3 g na dan (30, 31). Pri dnevnem odmerku 0,8 g fitosterolov pa je dovoljena uporaba zdravstvene trditve, da fitosteroli prispevajo k vzdrževanju normalnih ravni holesterola. To trditev lahko uporabljamo za vsa živila, vključno s prehranskimi dopolnili (32, 33).

Leta 2014 je Evropsko združenje za aterosklerozo po kritični presoji dostopnih podatkov izdalo mnenje, da je dodek fitosterolov primeren tako za posameznike s povišanim holesterolom ob srednjem ali nizkem tveganju za srčno-žilni dogodek, ki še ne dosegajo pogojev za farmakoterapijo, kot dopolnilo farmakoterapiji pri pacientih z (zelo) visokim tveganjem za srčno-žilni dogodek, ki samo s statini ne dosegajo želenih vrednosti holesterola LDL ali pa statinov ne prenašajo, ter tudi za odrasle in otroke nad 6 let z družinsko hiperholesterolemijo (1).

## 8 DRUGI UČINKI FITOSTEROLOV

Večina do sedaj izpeljanih raziskav se je osredotočala na učinek fitosterolov na zniževanje holesterola LDL, le redke

pa so merile tudi učinek na druge dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Rideout s sodelavci (34) je proučeval vpliv prehranskih fitosterolov na serumsko koncentracijo trigliceridov, ki se je v vseh 19 vključenih raziskavah znižala, učinek pa je bil večji pri višji začetni koncentraciji le-teh. Posamezne raziskave so spremljale tudi učinek fitosterolov na endoteljsko funkcijo, a znatnega učinka niso pokazale. Potrebni bo več raziskav v tej smeri ter raziskav, ki bi namesto biomarkerjev merile končne izide, kot sta incidenca in smrtnost srčno-žilnih bolezni (9).

Več raziskav se je zaključilo z ugotovitvijo, da imajo fitosteroli poleg vpliva na lipidni profil posameznika tudi dodatne koristi za zdravje. Že leta 1980 je Raicht s sodelavci (35) ugotovil zmanjšan nastanek tumorjev kolona pri eksperimentalnih živalih, ki so uživale sitosterol, leta 2007 izvedena raziskava (36) pa je pokazala, da sitosterol deluje tudi kot uspešen promotor apoptoze pri celicah raka dojke. Študija Awada s sodelavci (37) se je zaključila z ugotovitvijo, da fitosteroli lahko pripomorejo k zmanjšanju tveganja za nastanek raka prostate ter izboljšajo simptome pri pacientih z benigno hiperplazijo prostate, saj znižujejo aktivnost encimov, udeleženi v metabolizmu testosterona, predvsem 5 $\alpha$ -reduktaze. Prav tako so raziskave pokazale antioksidativni učinek avenasterola  $\Delta^5$  v ovsu, ki naj bi ga imeli tudi ostali fitosteroli z etilensko skupino (38).

## 9 NEŽELENI UČINKI FITOSTEROLOV

Večje število raziskav je zaključilo, da fitosteroli niso toksični ne za ljudi ne za živali, prav tako je zdravilo s sitosterolom, Cytellin, v več kot dvajsetih letih predpisovanja izkazovalo odličen varnostni profil. Edini, ki fitosterolov ne bi smeli uživati, so posamezniki z izjemno redko avtosomno recisivno boleznijo fitosterolemijo (sitosterolemijo), ki zaradi mutacije genov *abcg5* in *abcg8* fitosterole kopičijo v krvi in tkivih. Prosti in zaestreni fitosteroli imajo tudi oznako GRAS (39) in so torej splošno prepoznani kot varni (9, 10, 40).

S problemom, ali uživanje fitosterolov zmanjša absorpcijo in serumsko koncentracijo lipidotopnih vitaminov in antioksidantov, so se ukvarjale številne raziskave. Kljub temu, da se serumska koncentracija nekaterih po uživanju fitosterolov res zniža, tega ne moremo vedno pripisati zmanjšani absorpciji. Fitosteroli namreč zaradi znižanja ravni serumskega holesterola LDL zmanjšajo tudi število v krvi



prisotnih lipoproteinskih prenašalcev, kar povzroči padec serumskih ravni lipidotopnih vitaminov in antioksidantov, ki se po krvi prenašajo vezani na iste prenašalce. V novejših raziskavah so serumske koncentracije teh molekul zato standardizirane na vrednost celokupnega ali LDL-holesterola, kar je v metaanalizi 41 raziskav (41) pokazalo, da fitosteroli ne vplivajo na raven vitamina D, retinola, vitamina E ( $\alpha$ - in  $\gamma$ -tokoferola) ter luteina, za 5–10 % pa so se znižale ravni zeaksantina,  $\beta$ -kriptoksantina,  $\beta$ -karotena,  $\alpha$ -karotena in likopena. Neželeni učinki se torej kažejo le v znižanih koncentracijah nekaterih karotenoidov, čeprav so te še vedno znotraj intervala normalnih vrednosti (9).

## 10 FITOSTEROLI NA SLOVENSKEM TRGU

V slovenskih lekarnah zasledimo fitosterole v več prehranskih dopolnilih, namenjenih vzdrževanju ustrezne ravni serumskega holesterola. Priporočen dnevni odmerek fitosterolov za doseg tega učinka je 800 mg ali več, proizvajalci pa pravilno priporočajo njihovo jemanje med obrokom. Prodajana prehranska dopolnila vsebujejo kombinacijo več fitosterolov, pri čemer največji delež predstavlja sitosterol. Na voljo so med drugim: prehransko dopolnilo v obliki mehkih kapsul s kompleksom sojinih fitosterolov, prehransko dopolnilo v obliki tablet v kombinaciji z izvlečkom vej bele jelke in vitaminom B<sub>1</sub> ter prehransko dopolnilo v obliki trdih kapsul, ki vsebuje fitosterole iz izvlečka lubja bora. Fitosteroli so dodani tudi prehranskemu dopolnilu z ribjim oljem, kjer k vzdrževanju normalne ravni holesterola v krvi prispevajo skupaj z maščobnimi kislinami omega-3. Fitosterole oglašujejo tudi kot aktivne sestavine številnih prehranskih dopolnil za prostato in mehur, večinoma kot sestavine izvlečka palmeta (*Serenoa repens*) (42, 43). Poleg prehranskih dopolnil je na slovenskem trgu tudi funkcionalno živilo z dodanimi fitosteroli v obliki margarine. Zaužitje priporočene dnevne količine, 30 g margarine v treh porcijah, predstavlja vnos približno 2 g fitosterolov na dan (44). Pred leti je bilo na tržišču še s fitosteroli obogateno mleko. Fitosteroli so tudi sestavina mnogih kozmetičnih izdelkov za nego kože in las, najdemo jih npr. v kremah, losjonih, milih in šamponih. Oglašujejo predvsem njihov pomirjujoč učinek na kožo, vpliv na povečanje elastičnosti kože in obnovo hidro-lipofilnega filma na površini kože, njegovo primernost za suho, srbečo in razdraženo kožo ter kožo, nagnjeno k ekcemom, ter pozitiven vpliv na rast las (42, 43).

## 11 SKLEP

K ustrežnejšemu lipidnemu profilu posameznika veliko pripomorejo življenjski slog z zdravo prehrano in dovolj telesne aktivnosti ter opustitev kajenja in alkohola. Kot naravna pomoč pri zniževanju ravni holesterola LDL in s tem zmanjševanju tveganja za srčno-žilne zaplete pa so na voljo tudi fitosteroli. Ti rastlinski sekundarni metaboliti imajo z mnogimi raziskavami dokazano hipoholesterolemično delovanje, prav tako pa izkazujejo še druge pozitivne učinke na zdravje in so ob tem varni za uporabnika. Z običajno prehrano, kjer glavni prehranski vir fitosterolov predstavljajo rastlinska olja, oreščki, semena, žita ter tudi sadje in zelenjava, ne dosežemo zadostnega vnosa le-teh. Za značilno znižanje holesterola LDL se moramo tako poslužiti tudi s fitosteroli obogatenih funkcionalnih živil oz. prehranskih dopolnil, ki jih lahko v različnih oblikah najdemo tudi na slovenskem trgu.

## 12 LITERATURA

- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346–60.
- World Health Organization: Cardiovascular diseases [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1)
- Nacionalni inštitut za javno zdravje: Srčno-žilne bolezni [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/srcno-žilne-bolezni>
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R. SR. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction?: A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1855–62.
- Ritter J, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan DJ, Rang HP. Atherosclerosis and lipid metabolism. In: Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. 2019. p. 310–8.
- Zhu D, Nyström L. Phytosterols. In: Whole Grains and their Bioactives [Internet]. Wiley; 2019 [cited 2020 Mar 24]. p. 427–66. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119129486.ch17>

8. Köhler J, Teupser D, Elsässer A, Weingärtner O. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1281–9.
9. Moreau RA, Nyström L, Whitaker BD, Winkler-Moser JK, Baer DJ, Gebauer SK, et al. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res*. 2018;70:35–61.
10. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: Structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res*. 2002;41(6):457–500.
11. Dumolt JH, Rideout TC. The Lipid-lowering Effects and Associated Mechanisms of Dietary Phytosterol Supplementation. *Curr Pharm Des*. 2017 Jul 26;23(34):5077–85.
12. Phillips KM, Ruggio DM, Ashraf-Khorassani M. Phytosterol composition of nuts and seeds commonly consumed in the United States. *J Agric Food Chem*. 2005;53(24):9436–45.
13. Phillips KM, Ruggio DM, Toivo JI, Swank MA, Simpkins AH. Free and esterified sterol composition of edible oils and fats. *J Food Compos Anal*. 2002 Apr 1;15(2):123–42.
14. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipid-lowering: Current perspectives. *Qjm*. 2011;104(4):301–8.
15. Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res*. 2010;61(3):193–9.
16. Berg J, Tymoczko J, Stryer L. Cholesterol Is Synthesized from Acetyl Coenzyme A in Three Stages. In: *Biochemistry*. 5th ed. W H Freeman; 2002.
17. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(6 45-6):1009–15.
18. Carden TJ, Hang J, Dussault PH, Carr TP. Dietary Plant Sterol Esters Must Be Hydrolyzed to Reduce Intestinal Cholesterol Absorption in Hamsters. *J Nutr*. 2015;145(7):1402–7.
19. Gylling HK, Hallikainen M, Vidgren H, Ågren J, Miettinen TA. Ester percentages of plant sterols and cholesterol in chylomicrons and VLDL of humans with low and high sterol absorption. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):150–2.
20. Abumweis SS, Marinangeli CPF, Frohlich J, Jones PJH. Implementing phytosterols into medical practice as a cholesterol-lowering strategy: Overview of efficacy, effectiveness, and safety. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1225–32.
21. Baba Y, Walsh JP. Embeddedness, social epistemology and breakthrough innovation: The case of the development of statins. *Res Policy*. 2010;39(4):511–22.
22. Miettinen TA, 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;333(20):1308–12.
23. 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(8):965–78.
24. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112(2):214–9.
25. Plat J, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP. 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(9):671–7.
26. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJH. Cholesterol-Lowering Efficacy of Plant Sterols/Stanol Provided in Capsule and Tablet Formats: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(11):1494–503.
27. Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The Comparative Efficacy of Plant Sterols and Stanols on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(5):719–26.
28. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HCM, Duchateau GSMJE, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous Dose-Response Relationship of the LDL-Cholesterol-Lowering Effect of Phytosterol Intake. *J Nutr*. 2009;139(2):271–84.
29. U.S. Food and Drug Administration, Food Labeling; Health Claims: Phytosterols and Risk of Coronary Heart Disease, Proposed Rule. [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2000-P-0102-0006>
30. COMMISSION REGULATION (EU) No 376/2010 of 3 May 2010 amending Regulation (EC) No 983/2009 on the authorisation and refusal of authorisation of certain health claims made on food and referring to the reduction of disease risk and to children's development and health [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32010R0376>
31. European Food Safety Authority, Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) N [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2012.2693>
32. COMMISSION REGULATION (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32012R0432>
33. European Food Safety Authority, Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to plant sterols and plant stanols and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 549, 550, 567, 713, 1234, 1235, 1466, 1634, 1984, 2909, 314 [Internet]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2010.1813>
34. Rideout TC, Marinangeli CPF, Harding S V. Triglyceride-lowering response to plant sterol and stanol consumption. *J AOAC Int*. 2015;98(3):707–15.
35. Raicht RF, Cohen BI, Fazzini EP, Sarwal AN, Takahashi M. Protective Effect of Plant Sterols against Chemically Induced Colon Tumors in Rats. *Cancer Res*. 1980;40(2):403–5.
36. Awad AB, Chinnam M, Fink CS, Bradford PG.  $\beta$ -Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine*. 2007;14(11):747–54.
37. Awad AB, Hartati MS, Fink CS. Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. *J Nutr Biochem*. 1998;9(12):712–7.
38. White PJ, Armstrong LS. Effect of selected oat sterols on the deterioration of heated soybean oil. *J Am Oil Chem Soc*. 1986;63(4):525–9.
39. U.S. Food and Drug Administration, GRAS Notices, GRN No. 112. [Internet]. Available from:





[https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRNNotices&id=112&sort=GRN\\_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=sterol](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRNNotices&id=112&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=sterol)

40. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Phytosterols in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(8):321–5.
41. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2017;56(3):909–23.
42. Lekarnar.com: Fitosteroli [Internet]. Available from: <https://www.lekarnar.com/izdelki?utf8=&button=&keywords=fitosteroli#openModal>
43. Moja-lekarna.com: Fitosteroli [Internet]. Available from: <https://www.moja-lekarna.com/iskanje?q=fitosteroli>
44. Becel ProActiv [Internet]. Available from: <https://www.proactiv.com/sl-si/izdelki/becel-proactiv>