



# Фитостеролы: альтернативный путь снижения уровня липопротеинов низкой плотности

**Rafael Bitzur\***

**Автор:**

**Rafael Bitzur**, Центр Липидологии Берта У. Страссбургера, Медицинский Центр Шиба, Тель Ашомер, Израиль

## Резюме

Фитостеролы – природные стеролы, содержащиеся в различных растительных маслах. Они конкурируют с холестерином (ХС) за положение в смешанных мицеллах, необходимых для его всасывания в тонкой кишке. В результате этого абсорбция ХС из пищи и солей желчных кислот снижается на ~ 50%, его концентрация в крови уменьшается на ~ 10%, несмотря на увеличение синтеза в печени. Этого эффекта можно достигнуть при применении фитостеролов в качестве монотерапии и в комбинации со статинами. Стандартная западная диета включает ~ 400–800 г фитостеролов в сут., в то время как доза, необходимая для снижения уровня ХС, составляет примерно 2–3 г ежедневно. Таким образом, для снижения ХС крови фитостеролы должны поступать в организм в составе пищи или обогащенных добавок. Снижение уровня липопротеидов низкой плотности с помощью фитостеролов может уменьшить риск ишемической болезни сердца на ~ 25%. По этой причине Американская Ассоциация Сердца с целью снижения уровня ХС крови рекомендует употребление в пищу фитостеролов в составе сбалансированной диеты.

## Ключевые слова:

фитостеролы, стеролы, станола, холестерин.

## Phytosterols: another way to reduce LDL cholesterol levels

Bitzur R.

Author:

**Rafael Bitzur**, MD, The Bert W Strassburger Lipid Center; Sheba Medical Center; Tel Hashomer, Israel

## Summary

Phytosterols are sterols found naturally in various oils from plants. Phytosterols compete with cholesterol for a place in the mixed micelles, needed for cholesterol absorption by the small intestine. As a result, cholesterol

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +972-3-5303486, факс. +972-3-5304431, электронная почта: Rafael.Bitzur@sheba.health.gov.il

*absorption, either from food or from bile salts is lowered by about 50%, leading to a lowering of about 10% of blood cholesterol level, despite an increase in hepatic cholesterol synthesis. This reduction is achieved when phytosterols are given both as monotherapy, and in addition to statin therapy. The average Western diet contains about 400–800 mg of phytosterols per day, while the dose needed for lowering the blood cholesterol level is about 2–3 grams per day. Therefore, for the purpose of reducing blood cholesterol, they should be given either as phytosterol-enriched food or as supplements. The reduction in the level of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol achieved with phytosterols may reduce the risk of coronary disease by about 25%. For this reason the American Heart Association has recommended the consumption of phytosterols, as part of a balanced diet, for lowering blood cholesterol levels.*

*High levels of LDL cholesterol is a well known risk factor for atherosclerosis, which is the main cause of mortality in Western countries [1]. Statins are the drugs of choice for people who are at high risk of developing cardiovascular diseases, and who have LDL cholesterol levels higher than recommended [2]. Following recent studies, low LDL cholesterol target levels have been set for high-risk patients. Such target levels mandate the use of high doses of potent statins in many cases [2]. Some of these high-risk patients fail to reach LDL cholesterol target levels even with intensive statin therapy. Moreover, 10–20% of statin-treated patients develop side effects (mainly myopathy), which limit the ability to use intensive statin therapy [3]. Potential therapies in such cases include ezetimibe, bile acid sequestrants and niacin [2]. Another treatment option which gathered renewed interest in recent years is the use of phytosterols. Phytosterols are plant-derived sterols that inhibit the intestinal absorption of cholesterol. This review covers current knowledge on cholesterol absorption and the available data concerning phytosterols efficacy and safety.*

## **Keywords**

*Phytosterols, sterols, stanols, cholesterol*

Высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — известный фактор риска (ФР) атеросклероза, главной причины смертности в странах Запада [1]. Статины — препараты выбора для людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и с повышенным уровнем ЛНП [2]. Согласно недавним исследованиям, для пациентов из группы высокого риска были установлены более низкие целевые значения ЛНП. Такие концентрации во многих случаях делают обязательным применение высоких доз мощных статинов [2]. Однако у некоторых пациентов с высоким риском не удастся достигнуть целевых уровней ЛНП даже при использовании интенсивной терапии статинами [3]. У 10–20% пациентов, принимающих статины, развиваются побочные эффекты (ПЭ) (в большинстве случаев миопатии), ограничивающие возможность использования интенсивных схем лечения. В таких случаях возможно применение эзетемиба, секвестрантов желчных кислот и ниацина. Другим вариантом лечения, вызвавшим к себе большой интерес в последние годы, является использование фитостеролов. Фитостеролы — растительные стеролы, замедляющие всасывание холестерина (ХС) в кишечнике. В данном обзоре представле-

на информация об абсорбции ХС, эффективности и безопасности фитостеролов.

## **Механизм кишечной абсорбции ХС**

В организме человека содержится ~140 г ХС и может производиться ежедневно необходимое количество, равное 1200 мг [4]. Стандартная западная диета включает в себя 300–500 мг ХС в сут. С желчными кислотами в кишечник выделяется еще 800–1300 мг/сут. Около половины ХС, ежедневно поступающего в кишечник этими двумя путями, абсорбируется и транспортируется в печень [5].

Абсорбция ХС начинается с формирования в просвете кишечника смешанных мицелл, содержащих ХС, соли желчных кислот, жирные кислоты (ЖК), фосфолипиды (ФЛ) и моноацилглицеролы [4]. Мицеллы обеспечивают перенос молекул жиров через гидрофильный слой и достижение ими щеточной каймы, где они абсорбируются энтероцитами. Молекулы ХС, не вошедшие в состав мицелл, абсорбироваться не будут.

Вторая фаза абсорбции ХС включает в себя избирательное проникновение молекул ХС в энтероциты при помощи переносчика стеролов. Этот переносчик был недавно определен как «бе-

лок, похожий на белок Наймана-Пика типа С1» (NPC1L1) [6,7]. Он содержит стерол-чувствительный домен и экспрессируется в основном клетками проксимального отдела тощей кишки, в котором происходит основное всасывание ХС [7]. Этот белок является главной мишенью для эзетимиба, препарата, замедляющего кишечное всасывание ХС. Другие стеролы, такие как фитостеролы, также всасываются энтероцитами при помощи NPC1L1.

Абсорбированный в кишечнике ХС проникает в цитоплазматический ретикулум и этерифицируется ферментом ацил-КоА холестеринацилтрансферазой (АСАТ) [8]. Полученные молекулы эфира с ХС формируют хиломикроны и доставляются по лимфатическим протокам в печень. В отличие от ХС, фитостеролы не используются организмом и выделяются обратно в просвет кишечника. Этот процесс осуществляется гетеродимером из двух аденозинтрифосфат (АТФ) — связывающих кассетных транспортеров — ABCG5 и ABCG8 [9]. По этой причине плазменная концентрация фитостеролов на несколько порядков ниже, чем концентрация ХС [10].

### **Фитостеролы и их использование в качестве ингибиторов абсорбции ХС**

Фитостеролы — специфичные для определенных растений фитохимические соединения, являющиеся необходимым компонентом клеточных мембран. Фитостеролы и их насыщенные формы (насыщение двойной связи происходит в положении углерода-5), носящие название фитостанолы, имеют структурное сходство с ХС, несмотря на различие в составе боковой цепи, отходящей от стерольного кольца. Они не синтезируются у животных или растений и, таким образом, всегда поступают в организм в составе пищи. Существует два типа фитостеролов: стеролы с двойной связью в стерольном кольце и станолы без двойной связи.

Растительные продукты питания, богатые липидами, такие как орехи, бобовые и злаки, содержат довольно большое количество фитостеролов. Известно > 40 фитостеролов. Среди них кампестерол, стигмастерол и  $\beta$ -ситостерол, составляющие > 95% фитостеролов, потребляемых с пищей. Стандартная западная диета включает 400–800 мг/сут. фитостеролов, и лишь малая часть из них абсорбируется [11]. Из-за низкой биодоступности неэтерифицированных фитостеролов, они должны поступать в организм в виде эфиров с ЖК [12].

Способность фитостеролов снижать уровень ХС плазмы известна с 1953 г [13]. Механизм ингиби-

рования фитостеролами абсорбции ХС заключается в конкуренции за положение в смешанных мицеллах, необходимых для кишечного всасывания ХС. Фитостеролы более гидрофобны и имеют более высокую аффинность к мицеллам, чем ХС. Как результат, всасывание ХС как экзогенного из продуктов питания, так и эндогенного из желчных кислот, снижается на ~ 50%. Снижение всасывания ХС ведет к уменьшению его плазменной концентрации, несмотря на компенсаторное увеличение его синтеза в печени [14].

Дополнительное поступление фитостеролов в форме функциональных пищевых продуктов (маргарин, йогурт) или в таблетках снижает плазменную концентрацию ЛНП на 10–15%. Уровни липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) при употреблении фитостеролов не изменяются. Требуемая доза фитостеролов для оказания максимального эффекта на уровень ЛНП — 2–3 г/сут., в то время как более высокие дозы не приводят к дальнейшему снижению ЛНП [11, 14]. Фитостеролы эффективны как при добавлении к стандартной западной диете, так и к диете с низким содержанием жиров [14]. Например, в исследовании с участием 194 пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) — ЛНП 130–190 мг/дл, добавление 1,6 г фитостеролов в сут. в виде обогащенного фитостеролами йогурта снизило уровень ЛНП на 9,5% больше по сравнению с обычным йогуртом [19].

Добавление фитостеролов пациентам, принимающим статины, обеспечивает дополнительное снижение уровня ЛНП на 7–11% [15–18], что также можно достичь удвоением дозы статинов [20]. Такое дополнительное снижение делает возможным достижение целевых уровней ЛНП для большего количества пациентов. В исследовании с участием 84 пациентов, как с ишемической болезнью сердца (ИБС), так и без нее, добавление 1,6 г фитостеролов в сут. в виде фитостерол-обогащенных йогуртов снижало уровень ЛНП на 10% в сравнении с добавлением обычных йогуртов, включая больных, принимавших статины. ~ 50% пациентов, принимавших фитостеролы, достигли целевых уровней ЛНП (<130 мг/дл для пациентов без ИБС и < 100 мг/дл для больных ИБС) в сравнении с 20% пациентов, которым был добавлен обычный йогурт [21].

Влияние фитостеролов на снижение ХС было одинаковым во многих подгруппах пациентов высокого риска ССЗ и смертности, таких как пациенты с СД [22] и женщины в постменопаузе [27].

Было обнаружено, что перечень ХС-снижающих продуктов питания, содержащих обогащенный фитостеролами маргарин, обеспечивающий поступление 1,0 г растительных стеролов на 1000 ккал, существенно снижает уровень аполипопротеина-В (апоВ) и отношение апоВ/апо А-I, используемые для определения риска атеросклероза [23].

Недавно полученные данные свидетельствуют, что ингибирование всасывания ХС может быть не единственным механизмом влияния фитостеролов на его уровень и атерогенез [24], т.к. фитостеролы не должны присутствовать в просвете кишечника одновременно с ХС для замедления его абсорбции.

Печеночные рецепторы X (LXR)  $\alpha$  и  $\beta$  экспрессируются в организме в большом количестве и выступают в роли главного регулятора гомеостаза ХС, в основном, путем предотвращения его излишнего накопления в тканях. Эти рецепторы экспрессированы в кишечнике, что указывает на роль данных факторов транскрипции в кишечном метаболизме ХС. Индукция LXR путем связывания лиганда увеличивает транскрипцию нескольких генов семейства ABC, таких как ABCA1 и ABCG5/ABCG8. Фитостеролы выступают в роли лигандов LXR, обеспечивая возможность изменения метаболизма ХС в энтероцитах в результате повышения этими соединениями активности агониста LXR. Транскрипционная активация ABCA1 — возможный механизм, объясняющий замедление кишечного всасывания ХС фитостеролами. Была обнаружена способность ситостанолов значительно усиливать экспрессию ABCA1 в моделях человеческих клеток кишечника. Активация LXR также может снижать кишечное всасывание ХС независимо от ABCA1, возможно, путем экспрессии ABCG5 и ABCG8. Таким образом, активация этих эффлюксных переносчиков также может объяснять фитостерол-зависимое снижение кишечной абсорбции ХС. Однако в других исследованиях транскрипционные изменения кишечных ABCA1, ABCG5 и ABCG8 не коррелировали со снижением кишечного всасывания ХС у мышей и хомячков, получавших фитостеролы. Поэтому вопрос о значимости такого механизма остается открытым.

В других исследованиях предполагают воздействие фитостеролов на этерификацию ХС и формирование липопротеинов АСАТ или интернализацию ХС NPC1L1, однако убедительные данные в пользу этих механизмов отсутствуют.

Потребление фитостеролов может уменьшать окислительный стресс (ОС), что определяет другое полезное влияние на патогенез атеросклероза. У пациентов, потреблявших обогащенный фито-

стеролами йогурт, наблюдалось более выраженное снижение уровней высокоатерогенных окисленных ЛНП по сравнению с контрольной группой [19]. Также было обнаружено, что фитостеролы снижают плазменный уровень 8-изопростана, показателя ОС [25].

Фитостеролы обладают противовоспалительным эффектом. В одном из исследований фитостерол-обогащенного йогурта наблюдалось снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), маркера воспаления и ФР атеросклероза на 42% [26].

В животных моделях фитостеролы оказывают антиатерогенный эффект. У моделей трансгенных мышей, лишенных рецепторов к ЛНП, фитостеролы замедляли формирование и даже вызывали регрессию атеросклеротических бляшек (АБ) [27]. Такой эффект присутствовал у мышей, получавших аторвастатин.

Влияние фитостеролов на частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) у людей не исследовалось. Однако другие методы снижения всасывания ХС были ассоциированы с уменьшением числа ССС. В исследовании POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias) снижение абсорбции ХС путем частичного кишечного шунтирования было связано со снижением количества ССС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [28]. В исследовании LRC-CPPT (The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) снижение всасывания ХС при приеме холестирамина было связано со снижением риска ССС у пациентов с ИБС [29].

Возникли вопросы о безопасности пищевых продуктов, содержащих фитостеролы в отношении ситостеролемии, редкого генетического заболевания, характеризующегося высокими плазменными концентрациями ситостерола и ассоциированного с повышенным риском ССС. Однако плазменные концентрации фитостеролов при ситостеролемии в несколько раз выше, чем при добавлении их к пище [30].

Всасывание  $\beta$ -каротина также немного снижается под действием фитостеролов. Абсорбция других жирорастворимых витаминов, таких как  $\alpha$ -каротин, ликопин, витамин Е, D и уровень витамин К-зависимых факторов свертывания не подвержены влиянию фитостеролов [31].

## Заключение

Высокий уровень ХС плазмы — значимый ФР ССЗ. Снижение уровня ЛНП статинами уменьшает заболеваемость и смертность. Добавление фитостеролов может помочь снизить уровень ЛНП у больных,

которым не удалось достигнуть целевых значений, несмотря на самую высокую переносимую дозу статинов, и у больных с низким риском ССЗ. В руководстве АНА/АСС по вторичной профилактике среди пациентов с атеросклерозом коронарных и других сосудов рекомендуется потребление до 2 г фитостеролов в сут. в составе пищи для здорового сердца с целью снижения ЛНП на 6–15% [32].

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e2-220.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
3. Brucker E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 403-14.
4. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 233-40.
5. Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999; 40: 302-8.
6. Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al. Nieman-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004; 303: 1201-4.
7. Davis HR, Zhu L, Hoos LM, et al. Nieman-Pick C1 like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterols and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2004; 279: 33586-92.
8. Lammert F, Wang DQ. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005; 129: 718-34.
9. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 16 237-42.
10. von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl): 10D-14.
11. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome AA, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med*. 2002; 113: 71S-88.
12. 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 (Suppl): 47D-50.
13. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation*. 1953; 7: 702-6.
14. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000; 320: 861-4.
15. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. 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.
16. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis*. 2001; 156: 327-9.
17. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 737-40.
18. O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14: 133-42.
19. Hansel B, Nicolle C, Lalanne F, et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 790-6.
20. Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (suppl): 37D-9.
21. Plana N, Nicolle C, Ferre R, et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr*. 2008; 47: 32-9.
22. Lau VWY, Journoud M, Jones PJH. 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: 1351-8.
23. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 380-7.
24. Calpe-Berdiel L, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009; 203: 18-31.
25. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19: 84-90.
26. Cater NB, Garcia-Garcia AB, Lena Vega G, Grundy SM. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (suppl): 23D-8.
27. Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, et al. 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.
28. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up

- report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1253-61.
29. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I: reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984; 251: 351-64.
30. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (suppl): 15D-22.
31. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (8): 965-78.
32. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006; 113: 2363-72.