

Немедикаментозное снижение гиперхолестеринемии растительными станолами при потреблении обогащенных ими пищевых продуктов

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Non-pharmaceutical hypercholesterolemia management by plant stanol-enriched product consumption

N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Фитостеролы и фитостанолы – растительные аналоги холестерина (ХС), обладающие способностью конкурентно ингибировать абсорбцию ХС эндотелиальными клетками кишечника и, вследствие этого, снижать уровень ХС в плазме крови. Сами стеролы, и в большей степени станолы, абсорбируются в кишечнике в значительно меньшей степени, чем ХС, и имеют значительно меньшую концентрацию в плазме крови, чем ХС. Известно, что редкие случаи гиперхолестеринемии, например, генетически обусловленная гиперситостеролемиа, связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца. Этой опасности лишены станолы. Создание хорошо растворимых в липидной среде эфиров станолов помогло использовать их для насыщения таких пищевых продуктов, как спреды, йогурт, кефир, молоко и др. (общее торговое название Benecol, Финская компания Raisio), потребление которых в физиологических количествах обеспечивает потребление эфиров станолов в дозах 1,5-2,0 г/сут. Потребление станолов в таких количествах приводит к снижению уровня ХС и ХС липопротеидов низкой плотности на 10-15% дополнительно к эффектам, достигнутым на гипополипидемической диете, и может быть использовано для профилактики и лечения атерогенной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: растительные станолы и стеролы, абсорбция, холестерин, немедикаментозная профилактика, атеросклероз.

Phytosterols and phytostanols are plant analogs of cholesterol, inhibiting cholesterol (XCH) absorption by intestine epithelium and, therefore, decreasing CH blood levels. Sterols and especially stanols are absorbed in the intestine to a much lesser extent than CH, and their plasma concentrations are also less than those of CH. It is known that rare cases of hypercholesterolemia, e.g., genetic hypersitosterolemia, are linked to increased coronary heart disease risk. For stanols, there is no evidence of such a risk. Development of lipid-dissolving stanol esters provided an opportunity to enrich various foods (spreads, yogurts, milk, etc.; trade mark Benecol, Raisio Company, Finland) with physiological stanol ester doses (1,5-2,0 g/d). Stanol consumption results in CH and low-density lipoprotein CH level decrease by 10-15%, in addition to low-lipid diet effects, and therefore could be used for prevention and treatment of atherogenic hypercholesterolemia.

Key words: Plant stanols and sterols, absorption, cholesterol, non-pharmaceutical prevention, atherosclerosis.

Стеролаы и станолы представляют собой вещества растительного происхождения (фитостеролаы и фитостанолы), которые по структуре и функциям близки холестерину (ХС) – веществу животного происхождения. С 50-х годов прошлого века начались исследования этих веществ с целью использования их способности снижать уровень ХС в плазме кро-

ви. Сначала это были экспериментальные работы на животных, показавшие, что потребление животными повышенных количеств растительных стеролов и станолов параллельно снижению алиментарной гиперхолестеринемии (ГХС) ведет к снижению степени выраженности экспериментального атеросклероза [1,2]. Затем действие стеролов и станолов

© Перова Н.В., 2006
Тел.: (495) 623-27-74

по снижению содержания ХС в крови было продемонстрировано у людей с ГХС [3]. Это действие связано с конкурентным ингибированием всасывания ХС эндотелиальными клетками кишечника. В первых работах было показано, что потребление больших количеств ситостерола (>10 г/сут.) приводило к уменьшению общего ХС (ОХС) сыворотки крови на 10–20%. Однако высокая доза и меловой (известковый) вкус ситостерола лимитировали его назначение. В 1976г было показано, что 3 г/сут. ситостерола достаточны для того, чтобы снизить уровень ХС сыворотки крови [4]. Впервые было высказано предположение, что растительные стеролы должны использоваться как часть диетологического, а не лекарственного лечения, т.к. они являются компонентом растительной пищи человека. Еще один шаг вперед был сделан, когда было показано, что при полном насыщении водородом молекул растительных стеролов с ликвидацией единственной двойной связи (подобной той, которая имеется в молекуле ХС) образуются вещества, называемые станолами, которые обладают выраженным ХС-снижающим действием в низких дозах.

Растительные стеролы: молекулы ситостерола (С-29) и кампестерола (С-28) отличаются от молекул ХС (холестерола, С-27) наличием дополнительной метильной или этильной группы в боковой цепи (рисунок 1). ХС является незаменимым компонентом клеточных мембран у высших видов животных организмов, включая человека. Растительные стеролы (фитостеролы) выполняют аналогичную функцию в растениях; они содержатся в малых количествах в растительных маслах, в семенах, орехах [5]. Наиболее распространенный растительный станол – ситостанол представляет собой насыщенный продукт ситостерола, его содержание в растительных маслах еще меньше, чем стеролов, основным источником для получения станолов является соевое масло. Суточное потребление с пищей современного человека, ХС в среднем 400 мг/сут., 100–300 мг растительных стеролов и 20–50 мг растительных станолов [6].

В настоящее время благодаря технологиям, позволяющим получать количества стеролов и станолов, требующиеся для эффективного снижения абсорбции ХС в кишечнике, появилась возможность использовать их для снижения содержания ХС в сыворотке крови, в основном за счет снижения ХС наиболее атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

В последнем варианте диеты для снижения уровня в плазме крови ХС Американской Национальной Образовательной программы (II–ой шаг диеты) [7] появилась рекомендация ввести в ежедневное потребление растительные станолы или стеролы (2 г/сут.).

Абсорбция в кишечнике, метаболизм и влияние на обмен ХС растительных стеролов и станолов

В многочисленных исследованиях были получены подробные сведения о механизмах действия, сравнительной эффективности и безопасности стеролов и станолов.

Несмотря на относительно сходное количество ХС и стеролов, поступающих с пищей в кишечник, содержание фитостеролов в плазме крови в норме <0,5% от содержания ХС. Эта разница связана, в основном, с тем, что фитостеролы абсорбируются менее эффективно в тонком кишечнике, чем ХС, а также зависит от того, что большая часть ХС плазмы крови имеет эндогенное происхождение (синтез) главным образом в печени. Растительные станолы еще в меньшей степени абсорбируются в кишечнике, чем растительные стеролы, и их уровень в плазме крови составляет ничтожную долю, ~0,05% от содержания ХС.

В кишечный тракт ежедневно поступает 1000–1500 мг ХС, примерно одна треть с пищей, а остальные две трети с желчью из печени. И если при обычном потреблении ХС его абсорбция колеблется от 20% до 80%, то при обычном потреблении с пищей ситостерола (160–360 мг/сут.) всасывается

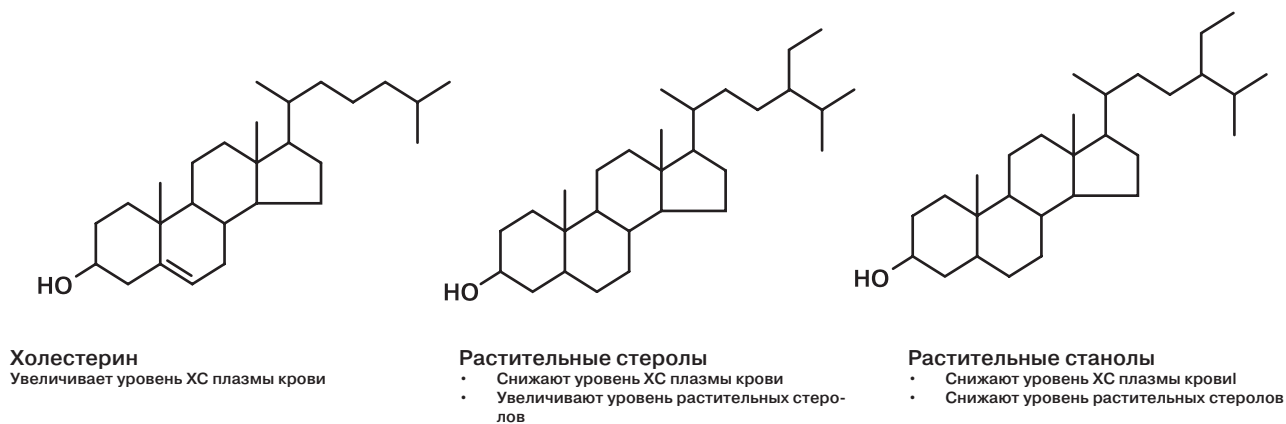
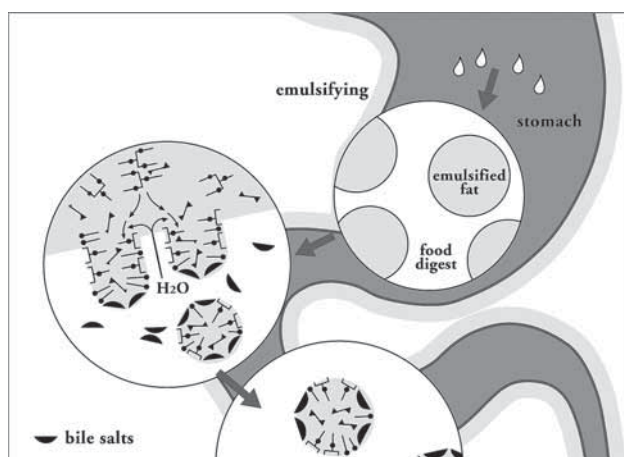


Рис. 1 Пищевые стеролы и станолы – их функции.

его в кишечнике только 1,5-5% [8], и уровень в сыворотке крови ситостерола составляет 0,3-1,7 мг/дл [9]. Потребление 3,24 г/сут. растительных стеролов, увеличивает уровни в сыворотке крови ситостерола и кампестерола в среднем на 40% и 70% соответственно [10]. Эти широкие границы потребления и концентрации растительных стеролов означают значительную индивидуальную вариабельность. Описано редкое генетическое заболевание – ситостеролемиа, которое характеризуется накоплением в плазме крови и тканях растительных стеролов в связи с их повышенной абсорбцией в кишечнике из-за очень низкого синтеза ХС при дефиците 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), преждевременным развитием атеросклероза и повышением ранней смертности от ИБС [11]. При обследовании 595 лиц с ГХС и наличием гиперфитостеролемии у ближайших родственников была обнаружена ассоциация повышенного уровня в сыворотке крови кампестерола и сигмастерола с наличием клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) у обследуемого пациента или его родственников [9]. У лиц, перенесших аортокоронарное шунтирование (n=53) и в половине случаев имевших семейный анамнез ИБС, было обнаружено более высокое содержание в плазме крови кампестерола и ситостерола, а также более высокое их отношение к уровню ХС. Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что растительные стеролы при повышенном их уровне в плазме крови могут быть добавочным фактором риска (ФР) ИБС [12]. У женщин в постменопаузе был обнаружен повышенный уровень в сыворотке крови кампестерола и ситостерола и повышенное отношение их уровня к ХС (холестеролу), что объясняли сниженным синтезом ХС и, соответственно, повышенной абсорбцией в кишечнике всех стеролов [13]. Эти данные об опасности повышен-



Исследования *in vivo* и *in vitro*.
Станол вытесняет ХС из мицелл в верхней части тонкого кишечника

Рис. 2 2-х ступенчатый механизм действия.
Ступень 1-ая – мицеллы.

ных уровней стеролов в плазме крови должны быть учтены, т.к. пищевые продукты, содержащие фитостеролы, в настоящее время употребляются для снижения уровня ХС в плазме крови. Фитостеролы были недавно обнаружены в атероматозных бляшках, это поддерживает гипотезу, что повышенное потребление фитостеролов может быть новым ФР атеросклеротических заболеваний [14].

Не имеет такой опасности потребление стано-лов. Растительные стано-лы, в меньшей степени, чем растительные стеролы, абсорбируются кишечными клетками, и их уровень в плазме крови составляет ничтожную долю ~ 0,05% от содержания ХС. Потребление вместе с ХС растительных стано-лов, в т.ч. ситостанола снижает абсорбцию (всасывание) ХС более эффективно, чем стеролы, в т.ч. ситостерол: -85% vs -50% соответственно [15]. Абсорбция ситостанола колеблется от 0 до 3%, а в сыворотке крови он практически не определяется [16].

По крайней мере, два отдельных процесса лежат в основе подавления всасывания ХС стано-лами [17]. Первый процесс происходит в просвете тонкого кишечника (рисунок 2), где молекулы стано-ла вытесняют молекулы ХС из смешанных мицелл – структур, представляющих собой комплексы жировых веществ с солями жирных кислот (ЖК). В составе мицелл жировые вещества, в т.ч. ХС, абсорбируются энтероцитами. Молекулы ХС, которые не находятся в составе мицелл, не могут быть абсорбированы эндотелиальными клетками кишечника, они просто выводятся из организма с кишечным содержимым.

Второй процесс происходит внутри эпителиальной клетки кишечной стенки. Стано-лы, вошедшие из просвета кишечника в эпителиальную клетку, активируют специфический ABCA1 – транспортный белок, который по принципу активного насоса выталкивает ХС из эпителиальной клетки обратно в просвет кишечника [18] (рисунок 3).

Уровень ХС в крови определяется суммой процессов, включая его синтез преимущественно в печени, всасывание (абсорбцию) в кишечнике и экскрецию (выведение из организма).

В ответ на мощное ингибирование стано-лами всасывания как экзогенного (пищевого), так и эндогенного (поступающего с желчью из печени) ХС в клетках печени несколько увеличивается синтез ХС и значительно повышается захват клетками печени из плазмы крови транспортных форм ХС – ЛНП, благодаря увеличению экспрессии рецепторов к белкам этих липопротеидов. Суммарным итогом этих процессов является снижение содержания в плазме крови на 10-15% ОХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных ЛНП, дополнительно к снижению ХС, достигнутому на гиполлипидемической диете.

Уменьшение содержания ОХС сыворотки крови на 10% согласно известному мета-анализу [19] ведет к снижению риска ИБС у мужчин на 20-50%

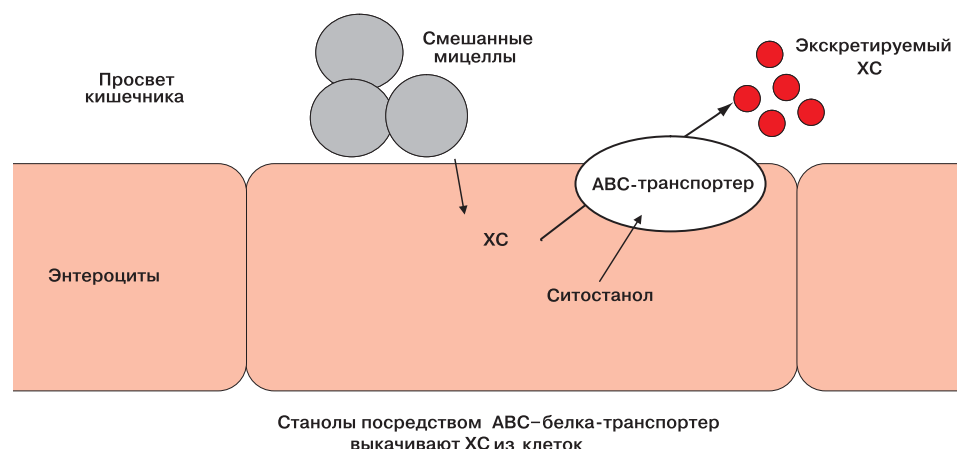


Рис. 3 2-ступенчатый механизм действия. Ступень 2-ая – энтероциты

в зависимости от возраста (в диапазоне 70-40 лет); чем моложе возраст, тем большее уменьшение риска ИБС дает снижение ХС крови.

История использования эфиров растительных станолов для снижения уровня ХС в сыворотке крови

Небольшие количества станолов и стеролов, содержащиеся в растительных пищевых продуктах, не достаточны для того, чтобы снизить уровень ХС крови. В среднем за сутки человек потребляет с растительной пищей станолов 30-50 мг (пшеница, рис, кукуруза, соевое масло), тогда как наименьшая суточная доза станола, снижающая уровни ОХС и ХС ЛНП составляет 1,5 г/сут [20].

В ряде исследований было показано, что станолы проявляют свою эффективность в присутствии или значительных количеств лецитина, или растительных масел. Эти ограничения явились главным побуждающим мотивом создания эфиров станолов, которые значительно больше растворимы в липидной среде. Эстерификация растительных станолов ЖК, получаемыми из растительных масел, превращает их из кристаллического порошка, плохо растворимого в липидах, в жировую субстанцию, которую можно легко включить в различные пищевые продукты: спреды, кефир, йогурт, молоко и др.

Этот процесс был запатентован финской компанией Raisio Group, Raisio, Финляндия в 1989г, а через 6 лет, в 1995г был создан спред Venesol.

Продукты, содержащие эфиры станолов из серии Venesol в связи с эффективностью по снижению ГХС и безопасности стали называть «функциональной пищей» [17].

Были развернуты многочисленные исследования эффективности продуктов Venesol; ряд первых исследований был проведен в Университете Хельсинки. В одном из них исследовался эффект потребления майонеза из рапсового масла, содержаще-

го и не содержащего эфиры ситостанола, людьми с умеренной ГХС [21]. После введения с пищей эфиров ситостанола в количестве 3,4 г/сут. (выражено как свободный станол) в течение 6 недель ХС ЛНП снизился на 10% в сравнении с майонезом плацебо. Подобное исследование продемонстрировало снижение ХС ЛНП на ~ 16% после потребления эфиров ситостанола в дозе 2 г/сут. в виде майонеза, тогда как значимого эффекта не было получено при использовании ситостанола в дозе 800 мг/сут. [22]. Подсчитано, что потребление 2 г/сут. эфиров ситостанола увеличивает синтез ХС на 2 мг/(сут. • кг веса), однако, несмотря на это, снижение уровня ХС в плазме крови было выраженным и достигало 10%. При сходной способности препятствовать абсорбции ХС клетками кишечника сами станолы в меньшей степени, чем стеролы, абсорбируются энтероцитами, более того, они препятствуют абсорбции энтероцитами не только ХС, но и растительных стеролов и в большей степени, чем стеролы, выводятся из организма человека.

С производством компанией Raisio этого продукта, представляющего собой достаточно насыщенную эфирами станолов смесь их с рапсовым маслом, который получил название Venesol, нашла практическое воплощение идея профессора Хельсинкского Университета Miettinen TA [23] создать жировой продукт питания, содержащий достаточное для ХС-снижающего эффекта количество эфиров станолов. Для производства таких продуктов эфиры станолов выделяются преимущественно из соевого масла, они являются основой пищевых продуктов, содержащих Venesol, и имеющие такое же название: спреды, кефир, йогурты, молоко, майонезы и др.

Кульминацией успеха таких исследований маргаринов – Venesol была публикация в 1995г результатов исследования, проведенного в рамках профилактического Северо-Карельского проекта. При этом исследовали влияние на уровень ХС ЛНП краткосрочного и долгосрочного (1 год) введения в питание

153 пациентов с умеренной ГХС спреда на базе рапсового масла, содержащего различные дозы эфиров ситостанола. Результаты были впечатляющими [23] (рисунок 4). В течение первых 6 месяцев заменили 24 г в день обычного диетического жира на спред из рапсового масла без других добавок или с добавкой эфиров ситостанола 2,6 г/сут. Это привело к устойчивому снижению ХС ЛНП на 12,9-13,5%. Через 6 месяцев группа была разделена на 2 подгруппы: 50% пациентов продолжали получать эфиры ситостанола в той же дозе, а другая половина пациентов перешли на прием меньшего количества станолов – 1,8 г/сут. В результате у тех, кто продолжал получать 2,6 г/сут. эфиров станолов, ХС ЛНП еще более снизился и к концу года был на 15,2% ниже базовой линии или на 14% ниже, по сравнению с группой, получавшей спред-плацебо (без ситостанола). А у тех пациентов, которых перевели на дозу станолов 1,8 г/сут., ХС ЛНП остался на таком же уровне, которого он достиг за 6 месяцев приема дозы 2,6 г/сут., т.е. на 13,5% ниже исходного уровня. Таким образом, была выявлена эффективность эфиров станолов в дозе 1,8 г/сут. при длительном ее применении такая же, как дозы 2,6 г/сут. при более коротком приеме.

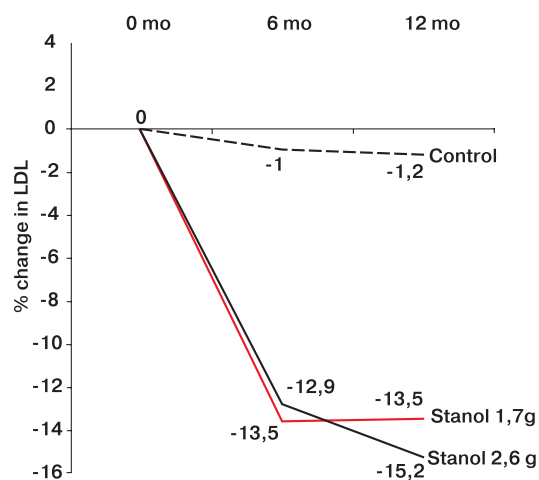


Рис. 4 12-месячное исследование влияния эфиров станолов на уровень ХС ЛНП [23].

Необходимо отметить, что снижение ХС ЛНП наступало очень рано – уже через 1-2 недели после начала приема эфиров станолов. Эти результаты свидетельствовали о том, что конкурентное ингибирование абсорбции ХС в кишечнике эфирами станолов сказывается на снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови очень быстро и продолжает поддерживать достигнутый уровень в течение длительного времени.

Что касается сравнительной длительности эффектов станолов и стеролов было показано, что в течение 1 месяца их приема эффект в отношении снижения ХС ЛНП был одинаковым. Далее наблюдались различия. Продолжение приема станолов в

течение следующего месяца привело к дальнейшему снижению содержания ХС ЛНП при дозе 1,6 г/сут. от -5,2% до -7,6%, а при дозе 2,6 г/сут. от -8% до -12,5%. В противоположность этому, эффект стерола уменьшался от -7,6%, достигнутых на первом месяце лечения, до -4,7% после 2 месяцев терапии [24]. Уменьшение ХС-снижающего эффекта стеролов можно объяснить сокращением синтеза желчных кислот. Этот эффект сопровождался увеличением уровня растительных стеролов в сыворотке крови и снижением уровня 7- α -гидрокси-холестерона – маркера эффективности синтеза желчных кислот. Результатом этого может быть увеличение концентрации ХС в сыворотке крови, т.к. меньше ХС требуется для синтеза желчных кислот.

Растительные стенолы снижают абсорбцию как пищевого, так и билиарного ХС. При приеме 2 г/сут. эфиров станолов на фоне гиполипидемической диеты (II-го этапа диеты Американской Национальной программы по снижению ХС), в которой доля жира составляла 26% калорийности питания, потребление насыщенных ЖК 6,9%, ХС 146 мг/сут., среднее снижение уровня ОХС составило 10,6%, ХС ЛНП – 13,7% [25]. Это объясняет эффективность станолов даже в том случае, если пациент придерживается диеты с низким содержанием ХС.

Примерно 30 лет назад смертность от коронарной болезни сердца (КБС) среди мужчин Финляндии была самой высокой в мире. В связи с этим специалисты Финляндии вместе со специалистами ВОЗ рассмотрели возможности профилактических вмешательств с целью улучшить ситуацию с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом. Медицинскую часть возглавила Финская Ассоциация Сердца и Национальный Институт здравоохранения. Основной идеей вмешательства было снижение уровня ФР ССЗ и, в первую очередь, трех из них: повышенного уровня ХС плазмы крови, повышенного артериального давления (АД) и курения. Профилактическая Программа называлась «Северо-Карельский Проект».

Основной задачей программы стало оздоровление всего стиля жизни населения. Эта работа включала различные аспекты жизни общества: здравоохранение, образование, общественные организации, индустрию и торговлю, печать, радио, телевидение. Исходя из более ранних положительных результатов фрагмента исследования, проведенного в Северной Карелии с использованием продуктов Venesol, профилактическая активность развилась по всем этим направлениям во всей Финляндии.

Ключевую позицию занимали ХС-снижающие изменения питания населения. В программе принимали участие средства массовой информации, пищевая индустрия, торговля здоровыми продуктами, в ассортимент которых был включен Venesol на основании разработок Miettinen TA. [23]. Все эти

акции способствовали переходу популяции на более здоровую диету.

В более чем 40 исследованиях, включая годовое наблюдение на большом контингенте участников профилактической части Северо-Карельского Проекта, не было обнаружено серьезных нежелательных воздействий, включая отсутствие негативных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, продуктов, содержащих эфиры станолов Miettinen TA. [23]; отсутствовали нежелательные эффекты ситостанола у детей с ГХС, которым давали его в течение 7 месяцев [26].

Усилия, предпринятые в Финляндии начиная с Северо-Карельского Проекта с переходом на национальный уровень, увенчались значительным успехом. Сегодня смертность от ССЗ среди популяции населения трудоспособного возраста Финляндии примерно на 80% ниже, чем 30 лет назад. На по-

пуляционном уровне снизился ОХС, преимущественно благодаря изменениям питания. Вместе с другими профилактическими, немедикаментозными мероприятиями это привело к значительному и достоверному падению не только заболеваемости сердечно-сосудистого профиля, но и к улучшению показателей общего здоровья популяции граждан Финляндии.

Длительный прием продуктов Venocol безопасен в связи с их хорошей толерантностью и минимальной абсорбцией в кишечнике, он не влияет заметно на уровень в сыворотке крови жирорастворимых витаминов.

Ожидаемое поступление в продажу в России продуктов под маркой Venocol даст возможность использовать ХС-снижающую эффективность таких продуктов питания и в стране, что поможет профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Литература

1. Peterson DW. Effect of soybean in the diet on plasma and liver cholesterol in chickens. Proc Soc Exp Biol Med 1951; 78: 143-7.
2. Sugano MF, Kamo I, Ikeda I, et al. Lipid - lowering activity of fitostanol in rats. Atherosclerosis 1976; 24: 301-9.
3. Lees AM, Mok HY, Lees RS, et al. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. Atherosclerosis 1977; 28: 325-8.
4. Grundy SM, Mok HY. Effect of low dose phytosterols on cholesterol absorption in man. Greten H eds. Lipoprotein Metabolism 1976; 112-118 Springer-Verlag Berlin, Germany.
5. Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. J Am Diet Assoc 1978; 73: 39-47.
6. Czubyko F, Beumers B, Lammsfuss S, et al. A simplified micro-method for quantification of fecal excretion of neutral and acidic sterols for outpatient studies in humans. J Lipid Res 1991; 32: 1861-7.
7. US National Cholesterol Education Program. TLC diet. JAMA 2001; 285: 2486-97.
8. Kritchevsky D. Phytosterols. Kritchevsky D, Bonfield C eds. Dietary Fiber in Health and Disease 1997; 235-43. Plenum Press New York, NY.
9. Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, et al. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. Metabolism 1991; 40: 842-8.
10. Westrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 334-43.
11. Salen G, Shefer S, Nguyen L, et al. Sitosterolemia. J Lipid Res 1992; 33: 949-55.
12. Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. Metabolism 2002; 51(12): 1519-21.
13. Rajaratman RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. JACC 2000; 35(5): 1185-91.
14. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. Atherosclerosis 2006; 186(1): 12-9.
15. Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, et al. Mechanisms of action of plant sterols in inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40(Suppl. 1): 361-9.
16. Gylling H, Puska P, Vartianen E, Miettinen TA. Serum sterol during stanol ester feeding in mildly hypercholesterolemic population. J Lipid Res 1999; 40: 593-600.
17. 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: 15-22.
18. Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. FASEB J 2002; 16: 1248-53.
19. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994; 308: 367-72.
20. Heinemann T, Leiss O von Bergmann K. Effect of low-dose sitostanol on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1986; 61: 219-23.
21. Vanhanen HT, Blomquist S, Ehnholm C, et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apo E phenotypes during dietary sitostanol treatment. J Lipid Res 1993; 34: 1535-44.
22. Vanhanen HT, Hajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolemic subjects. Clin Sci (Lond.) 1994; 87: 61-7.
23. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med 1995; 333: 1308-12.
24. O Neil FH, Clefton P, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14: 1133-42.
25. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. Am J Clin Nutr 1999; 69: 103-10.
26. Becker M, Staab D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in children with sitosterol and sitostanol. J Pediatr 1993; 122: 292-6.

Поступила 31/05-2006