

## Dwie twarze fitosteroli – korzyści i potencjalne zagrożenia *Two faces of phytosterols – benefits and potential threats*

Olga Obrzut<sup>1</sup>, Aleksandra Gostyńska-Stawna<sup>2</sup>, Violetta Krajka-Kuźniak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Fitosterole są naturalnymi związkami roślinnymi o budowie chemicznej zbliżonej do cholesterolu. Fitosterole początkowo były cenione za swoje właściwości obniżające poziom cholesterolu oraz wspomagające zapobieganie chorobom serca. Jednak najnowsze badania wskazują na potencjalne wady tych związków. Mimo że skutecznie redukują poziom cholesterolu LDL, mogą również utrudniać wchłanianie niezbędnych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i karotenoidów, co prowadzi do ich niedoborów. Ponadto, istnieją dowody dotyczące ich negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, gdyż niektóre badania sugerują, że mogą one sprzyjać miażdżycy. W związku z tym bezpieczeństwo długoterminowego stosowania fitosteroli oraz optymalne dawkowanie suplementów diety zawierających te związki pozostają kwestiami wymagającymi dalszych badań. W artykule dokonano przeglądu korzyści i zagrożeń wynikających ze stosowania fitosteroli, co pozwala na pełniejsze zrozumienie skomplikowanego mechanizmu ich działania oraz skłania do konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub dietetykiem, aby zoptymalizować korzyści zdrowotne i minimalizować ryzyko. (*Farm Współ* 2024; 17: 257-266) doi: 10.53139/FW.20241725

Słowa kluczowe: fitosterole, choroby serca, cholesterol, miażdżycy, LDL

### Abstract

Phytosterols are natural plant compounds akin to cholesterol. Phytosterols were initially valued for their cholesterol-lowering properties and their role in preventing cardiovascular diseases. However, recent research reveals potential drawbacks. While effective in reducing LDL cholesterol, they also hinder the absorption of essential fat-soluble vitamins and carotenoids, possibly leading to their deficiencies. Moreover, there is evidence of their negative impact on the cardiovascular system, with some studies suggesting they may promote atherosclerosis. Therefore, the safety of the long-term administration of phytosterols and the optimal dosage of dietary supplements containing these compounds remain issues requiring further research. This article reviews the benefits and risks of phytosterols, allowing for a more comprehensive understanding of their complex mechanisms of action and encouraging consultation with a physician, pharmacist, or dietitian to optimize health benefits and minimize risks. (*Farm Współ* 2024; 17: 257-266) doi: 10.53139/FW.20241725

Keywords: phytosterols, cardiovascular diseases, cholesterol, atherosclerosis, LDL

### Wprowadzenie

Fitosterole to naturalnie występujące związki roślinne o strukturze chemicznej przypominającej cholesterol [1]. Obecne są w licznych produktach spożywczych, takich jak oleje, owoce, warzywa, orzechy i nasiona. Fitosterole zdobywają coraz większe zainteresowanie ze względu na potencjalne korzyści wy-

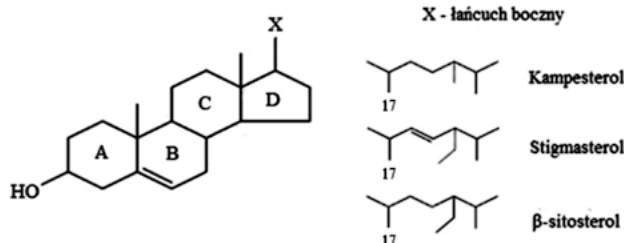
kające z ich stosowania oraz doniesienia o możliwych działaniach niepożądanych. Jednym z kluczowych pozytywnych aspektów związanych z przyjmowaniem fitosteroli jest ich zdolność do obniżania poziomu cholesterolu we krwi [2,3]. Poprzez konkurencyjne hamowanie absorpcji cholesterolu w jelitach, fitosterole wykazują potencjał w redukcji ryzyka chorób

sercowo-naczyniowych. Jednakże, równocześnie z tym pozytywnym aspektem, istnieje potrzeba zrozumienia potencjalnych negatywnych skutków związanych z nadmiernym spożyciem fitosteroli. Szczególnie ważne jest to w kontekście suplementacji lub spożywania żywności wzbogaconej fitosterolami, co może prowadzić do niepożądanych skutków, takich jak zakłócenie absorpcji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, co potencjalnie prowadzi do niedoborów odżywczych [4].

W niniejszym artykule analizujemy zróżnicowane aspekty działania fitosteroli, skupiając się zarówno na ich pozytywnym jak i negatywnym wpływie na zdrowie. Odkrycie równowagi między korzyściami a potencjalnymi zagrożeniami jest kluczowe dla pełnego zrozumienia roli fitosteroli w kontekście diety i zdrowego stylu życia.

### Struktura fitosteroli

Struktura chemiczna fitosteroli ( $C_{28}H_{48}O$  lub  $C_{29}H_{51}O$ ) (rycina 1) jest zbliżona do struktury cholesterolu ( $C_{27}H_{46}O$ , cholest-5-en-3 $\beta$ -ol). Różnica pomiędzy cholesterolem a fitosterolami polega na obecności



Rycina 1. Struktura chemiczna fitosteroli wraz z 3 związkami należącymi do tej grupy: kampesterol, stigmasterol oraz  $\beta$ -sitosterol [5]

Figure 1. The chemical structure of phytosterols, along with three compounds belonging to this group: kampesterol, stigmasterol, and  $\beta$ -sitosterol [5]

Tabela I. Główne źródła fitosteroli w pożywieniu

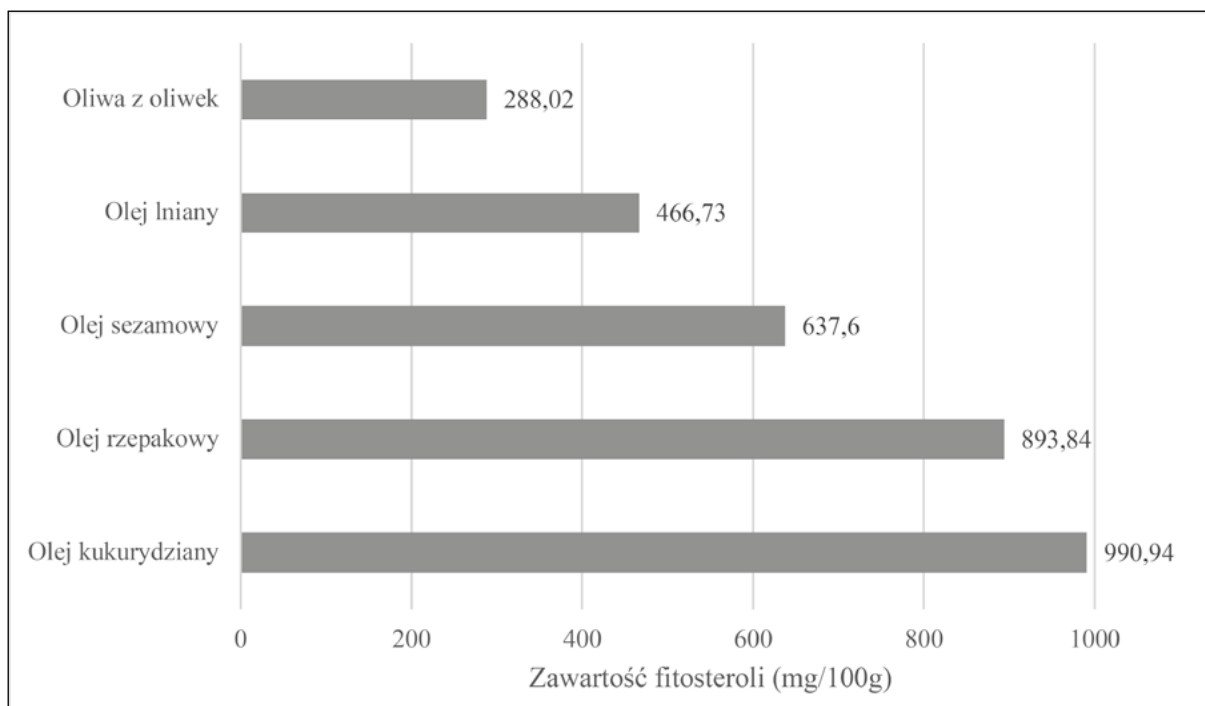
Table I. Main dietary sources of phytosterols

Grupa produktów spożywczych	Przykłady
Tłuszcze	Oleje roślinne (np. olej rzepakowy, olej słonecznikowy, olej sezamowy), margaryna miękka, majonez
Orzechy i nasiona	Orzechy włoskie, orzeszki ziemne, migdały, orzechy laskowe, orzechy brazylijskie, nasiona fasoli nerkowej, sezam, nasiona dyni, nasiona słonecznika
Zboża i produkty zbożowe	Płatki zbożowe, chleb, kasze, mąki
Warzywa i owoce	Fasola, groch, bób, brukselka, kapusta, marchew, pomidory, kalafior, jabłka, banany, winogrona, gruszki

grupy metylowej ( $-CH_3$ ) lub etylowej ( $-CH_2CH_3$ ) przy węglu  $C_{24}$  oraz obecności dodatkowych podstawników. Do tej pory udało się zidentyfikować ponad 250 fitosteroli. Różnice pomiędzy poszczególnymi związkami wynikają z odmiennych podstawników łańcuchów bocznych przy  $C_4$  i  $C_{24}$ , stopnia nienasyceń łańcucha bocznego i pierścienia oraz możliwości różnorodnych kombinacji alkoholowych grup hydroksylowych w pozycji  $C_3$  [1]. Grupa fitosteroli obejmuje: sterole (sitosterol, kampesterol, stigmasterol) oraz stanole (sitostanol, kampestanol). W sterolach atomy węgla  $C_5$  i  $C_6$  są połączone wiązaniem nienasyconym, natomiast w stanolach – nasyconym. Najczęściej spotykane fitosterole, takie jak kampesterol, stigmasterol i  $\beta$ -sitosterol, różnią się od siebie odmianami łańcucha bocznego, które przyłączają się do atomu węgla  $C_{17}$  [1,5].

### Źródła fitosteroli

Głównymi źródłami fitosteroli w diecie są orzechy, nasiona, zboża i produkty zbożowe, warzywa, owoce oraz przede wszystkim oleje roślinne (tabela I). Najpopularniejszymi olejami stosowanymi w Europie



Wykres 1. Najpopularniejsze oleje roślinne wraz z zawartością fitosteroli (mg/100g) [7]  
 Chart 1. The most popular vegetable oils with their phytosterol content (mg/100g) [7]

z wysoką zawartością fitosteroli są oleje: kukurydziany, rzepakowy, sezamowy, lniany i oliwa z oliwek [5,6]. Na wykresie 1 przedstawiono zawartości fitosteroli w różnych olejach, które określono za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas. Najwyższą zawartość fitosteroli obserwuje się w oleju kukurydzianym, a najniższą w oliwie z oliwek. Tak więc, chcąc dostarczyć organizmowi określoną dawkę fitosteroli, należałoby wziąć pod uwagę różnicę w zawartości tego komponentu w poszczególnych olejach roślinnych [7].

$\beta$ -sitosterol, stigmasterol oraz kampesterol są najczęściej występującymi fitosterolami w diecie oraz stanowią największy procentowy udział fitosteroli w olejach roślinnych [7]. Ponadto, z powyższych trzech związków, w całkowitym spożyciu fitosteroli,  $\beta$ -sitosterolu jest najwięcej (około 65%), następny figuruje kampesterol (około 30%) oraz finalnie stigmasterol (3%) [8].

W zależności od typu diety podaż fitosteroli jest różna. W diecie chińskiej podaż fitosteroli utrzymuje się na poziomie 392 mg/dzień [7], a w typowej diecie zachodniej średnie spożycie fitosteroli wynosi około 300 mg/dzień dla mężczyzn oraz 293 mg/dzień dla

kobiet [9]. Natomiast mediana spożycia fitosteroli w Polsce wynosi 256 mg/dzień, w tym dla kobiet, stosujących dietę bogatszą w sterole roślinne, dzienne spożycie wynosiło 292 mg, z kolei dla mężczyzn była to wartość 231 mg/dzień. Pod względem ilości fitosteroli w spożywanych produktach, olej rzepakowy dostarczał najwięcej steroli roślinnych (17%), następnie biały chleb (17%) i margaryna miękka (8%) [10]. Podsumowując, przytoczone dane wykazały, że podaż fitosteroli w diecie polskiej jest podobna, choć niższa w porównaniu do typowej diety zachodniej oraz znacznie niższa w porównaniu do diety wschodniej.

### Metabolizm i biodostępność fitosteroli

Fitosterole wchłaniają się w jelitach w bardzo niskim procencie, który wynosi zaledwie 2-5%. Dla porównania stopień wchłaniania podobnego strukturalnie cholesterolu wynosi około 50% [11]. Fitosterole konkurują z cholesterolem tworząc micelle, które są małymi agregatami zawierającymi lipidy i kwasy żółciowe. Wolne fitosterole są wchłanianie przez komórki nabłonka jelitowego za pośrednictwem białka NPC1L1 (Niemanna i Picka C1 typu I) a następnie estryfikowane

acylo-koenzymem A (acylo-Co A). Po estryfikacji do estrów cholesterolu, fitosterole są włączane do chylomikronów. Nieestryfikowane (wolne) fitosterole są wydalone z powrotem do światła jelita przez transporter z kasetą wiążącą ATP z podrodziny ABDG5 i ABDG8 (transporter ATP – białko ABCG5/G8) w komórkach jelitowych. Gdy chylomikrony docierają do układu krążenia, wolne kwasy tłuszczowe są transportowane do tkanek obwodowych dzięki działaniu lipazy proteiny. Pozostałości chylomikronów są pobierane przez wątrobę za pośrednictwem receptora zależnego od apolipoproteiny E (ApoE). Fitosterole w wątrobie mogą być również transportowane z powrotem do światła jelita za pośrednictwem transportera ATP – białka ABCG5/G8 na granicy wątrobowo-żółciowej. Szybkość wydzielania fitosteroli do żółci jest wyższa niż wydzielanie cholesterolu. Fitosterole są pobierane do tkanek w podobnych proporcjach w stosunku do cholesterolu, a więc stosunek fitosteroli do cholesterolu w tkankach jest podobny do tego w surowicy. Zatem niski poziom fitosteroli w surowicy (poniżej 24  $\mu\text{mol/l}$ ) można wyjaśnić dwoma mechanizmami: zwiększonym wydalaniem fitosteroli z żółcią i zmniejszonym wchłanianiem jelitowym. W układzie krążenia 70-80% fitosteroli przenoszone jest głównie w lipoproteinach o niskiej gęstości (LDL), a 20-30% fitosteroli w cząsteczkach lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), ponieważ mogą one z komórek nabłonka jelitowego przedostawać się do HDL za pomocą białka ABCA1 w błonie podstawno-bocznej [1,6,12].

W metabolizmie fitosteroli uczestniczy wiele białek, stąd biodostępność fitosteroli zależy od polimorfizmu genów kodujących te białka. Schroor i wsp. dowiedli, iż polimorfizmy pojedynczych nukleotydów kodujących transporter ATP – białko ABCG5/G8 były istotnie związane z poziomem kampesterolu i/lub sitosterolu w surowicy. Natomiast polimorfizmy nukleotydów kodujących białko NPC1L1 były istotnie związane z poziomem latosterolu w surowicy [13]. Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi przez Lupattelli i wsp., pacjenci z choć jednym allelem G białka NPC1L1, wykazali znacznie wyższe stężenia kampesterolu i sitosterolu w surowicy niż pacjenci z allelami CC białka NPC1L1. Ponadto, pacjenci z co najmniej jednym allelem ApoE 4 wykazywali większe wartości sitosterolu w surowicy niż osoby posiadające allele ApoE E3/3 lub ApoE E3/2 [14].

Poza tym, na biodostępność fitosteroli może również wpływać ich struktura, co przekłada się na lepsze wchłanianie z przewodu pokarmowego steroli

niż stanoli roślinnych. Zgodnie z pracą Borel'a biodostępność fitosteroli wynosi 0,51% dla sitosterolu, 1,9% dla kampesterolu oraz 0,04% dla sitastanolu oraz 0,16% dla kampestanolu [15].

W związku z niską biodostępnością fitosteroli, podjęto próby chemicznej lub fizycznej modyfikacji cząsteczek w celu poprawy właściwości wolnych fitosteroli. Modyfikacja fizyczna obejmuje mikrokapсуłkowanie, które polega na zamykaniu fitosteroli w nanoosiłnikach na bazie biopolimerów, środków powierzchniowo czynnych i lipidów. Tego rodzaju enkapsulacja ma na celu zwiększenie biodostępności po podaniu doustnym poprzez promowanie ich rozpuszczania w przewodzie pokarmowym, zwiększanie ich wychwyty w tkankach i zapewnianie przedłużonego uwalniania. Modyfikacja chemiczna może być zastosowana w celu poprawy właściwości lipofilowych lub hydrofilowych. Modyfikacja strukturalna koncentruje się raczej na poprawie właściwości lipofilowych i obejmuje syntezę estrów fitosteroli poddając je estryfikacji i transestryfikacji z kwasami tłuszczowymi i trójglicerydami (TG). Działania te mając na celu obniżenie temperatury topnienia związku i właśnie ze względu na tę poprawę właściwości fizycznych, zwiększenie ich biodostępność. Z kolei, modyfikacja chemiczna mająca na celu poprawę rozpuszczania fitosteroli w wodzie, polega na otrzymywaniu hydrofilowych pochodnych fitosteroli poprzez przyłączanie polarnych ugrupowań. Taka zmiana pozwala na włączanie fitosteroli do żywności przy niskiej, bądź zerowej zawartości tłuszczu [11].

## Zalety stosowania fitosteroli

Fitosterole wywierają korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Obecnie wiadomo, że wysokie spożycie roślinnych steroli lub stanoli może obniżyć stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w surowicy u ludzi, co oznacza, że fitosterole mogą być wykorzystywane w leczeniu hipercholesterolemii. W świetle jelita fitosterole wypierają cholesterol z mieszanych miceli i hamują wchłanianie cholesterolu. U ludzi spożycie 1,5-2,0 g/dzień fitosteroli zmniejszało wchłanianie cholesterolu aż o 35-40%. Ekspresja receptora LDL w tkankach była zwiększona w odpowiedzi na zmniejszone wchłanianie cholesterolu, co skutkowało zwiększonym klirensiem krążącego cholesterolu LDL i zmniejszeniem stężenia cholesterolu w osoczu [2,3]. W tabeli II przedstawiono zestawienie badań [16-20], w których podawano pacjentom fitosterole w różnych dawkach

Tabela II. Zestawienie najnowszych badań dotyczących suplementacji fitosteroli i ich wpływu na obniżanie cholesterolu LDL w surowicy  
 Table II. A summary of recent studies on phytosterol supplementation and its impact on lowering serum LDL

Badanie	Populacja	Dawka, postać farmaceutyczna i czas podawania fitosteroli	Procentowa zmiana w poziomie cholesterolu LDL [%]	Piśmiennictwo
DESCO (Dieta i sterole roślinne w kontroli cholesterolu) - randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, dwukierunkowe badanie kliniczne typu crossover	Pacjenci w wieku 20-65 lat wolno żyjących z hipercholesterolemią poligenową i szacowanym 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym <5% zgodnie z tabelami ryzyka SCORE (ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> ) dla krajów o umiarkowanym ryzyku, niewymagającymi leczenia obniżającego stężenie lipidów	2, 5 g fitosteroli/dzień Gotowy do spożycia preparat w postaci szttyftu zawierający 2,5 g fitosteroli 3 tygodnie	Niższe przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej: -6,3 Wyższe przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej: -9,2	[16]
Dwuśrodkowe międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, swobodne i krzyżowe badanie	Pacjenci maksymalnie w wieku 64 lat, rekrutowani na podstawie zdolności do wyrażenia świadomej zgody oraz niechęci bądź nietolerancji, co najmniej 1 leku z grupy statyn	2 g fitosteroli/dzień Sześć produktów leczniczych dostępnych komercyjnie dla konsumentów w USA i Kanadzie - Step One Foods (płatki owsiane, naleśniki, batony żurawinowe, batony czekoladowe, koktajle i ofertę typu granola wzbogacone fitosterolami (1 g na produkt)) Pacjenci zażywali 2 porcję dziennie.	-8,8	[17]
SPORT (Badane Suplementy, Placebo, lub Rosuwastatyna) Jednośrodkowe, prospectywne, randomizowane badanie kliniczne z pojedynczą ślełą próbą	Pacjenci w wieku 40-75 lat bez historii miażdżycy z poziomem LDL od 70 do 189 mg/dl i podwyższonym 10-letnim ryzykiem choroby miażdżycowej	2 reżimowe fazy składające się po 4 tygodnie każda, oddzielone 4-tygodniowym okresem wyptukiwania 1, 6 g fitosteroli/dzień 2 kapsułki dziennie Natur Made Cholest OffTM Plus zawierające łącznie 1,6 g fitosteroli	-4,4	[18]
Badanie krzyżowe z podwójną próbą ślełą	Pacjenci w wieku 58 ±12 lat bez otyłości; cholesterol LDL ≥130 mg/dl	28 dni 1, 6 g fitosteroli/dzień 400 ml mleka sojowego wzbogaconego latorserolem	-7,6	[19]
Randomizowane, kontrolowane, podwójnie ślepe badanie krzyżowe	Pacjenci w wieku 30-65 lat, niepalący, z BMI 20-35 kg/m <sup>2</sup> , ze stężeniem LDLc >130 mg/dl (3,4 mmol/l), HDLc <40 mg/dl (1,0 mmol/l) w przypadku mężczyzn i <50 (1,3 mmol/l) w przypadku kobiet oraz gotowością do utrzymania regularnego poziomu aktywności przez cały czas trwania badania.	4 tygodnie 1, 5 g fitosteroli/dzień Każda kapsułka zawierała 0,5 g wolnego sterolu. Pacjenci przyjmowali 3 kapsułki dziennie 1 miesiąc	-10,2	[20]

i obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w osoczu. Średnio, dostarczenie fitosteroli w dawce 1,5-2,5 g/dzień powoduje spadek stężenia cholesterolu LDL w osoczu o około 8%. Efekty są widoczne dość szybko, po około 3 tygodniach, codziennego stosowania [2]. Najważniejszy i zarazem największy efekt fitosteroli na profil lipidowy dotyczy wpływu na cholesterol LDL, którego zbyt wysokie stężenie w osoczu może doprowadzić, do zmian miażdżycowych, a w konsekwencji nawet do zawału serca [1,2]. Ponadto, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS) dotyczącymi postępowania w dyslipidemiach zawierają zalecenia stosowania żywności funkcjonalnej zawierającej fitosterole w celu zmniejszenia stężeń cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL. ESC/EAS wskazuje, że korzystne byłoby wprowadzenie fitosteroli w dietę osób m.in. z wysokim stężeniem cholesterolu i małym ryzykiem sercowo-naczyniowym, które nie wymagają jeszcze leczenia farmakologicznego [21].

Co więcej, badanie przeprowadzone na zwierzętach wykazało, że fitosterole mogą również obniżyć stężenie triacylogliceroli (TG) [22]. Z kolei u osób z aterogenną dyslipidemią, którzy spożywali 1,5–2,0 g fitosteroli dziennie, zaobserwowano zmniejszenie stężenia TG o 6–20% i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL o 5–11% [23].

Przegląd literatury wskazał, również na badania, które zidentyfikowały fitosterole jako kluczowe modulatory metabolizmu glukozy, poprzez działanie na aktywację kinazy aktywowanej AMP (AMPK) lub receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PPAR) [24]. Hwang i wsp. udowodnili, że w komórkach miotuby L6,  $\beta$ -sitosterol w stężeniu 20  $\mu$ M znacząco zwiększał fosforylację kinazy AMP podjednostki alfa i karboksylazy acetylo-CoA (ACC), stymulując wychwyty glukozy poprzez indukcję translokacji transportera glukozy typu 4 (transporter GLUT4) do błony plazmatycznej [25]. Poziomy translokacji i ekspresji transportera GLUT4 są związane z homeostazą glukozy zależną od insuliny [25]. Istnieje wiele badań *in vivo* przeprowadzonych na zwierzętach (myszach, szczurach), w których udowodniono korzystny wpływ fitosteroli na gospodarkę węglowodanową organizmu [26,27]. Szczury z cukrzycą typu Zucker, która odpowiada cukrzycy typu II u ludzi, którym podawano 0,6% roztwór 5-kampestenonu wykazywały poprawioną insulinowrażliwość, co objawiało się lepszymi wynikami w doustnym teście obciążenia glukozą po 3 i 7

tygodniach przyjmowania fitosterolu w porównaniu do wyników początkowych [28]. Ponadto, u szczurów z grupy badanej zaobserwowano obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz spadek w ilości tkanki tłuszczowej [28]. Metaanaliza przeprowadzona w 2019 roku przez Salehi-Sahlabadi i wsp. dotycząca wpływu suplementacji fitosteroli pokazała interesującą rozbieżność w wynikach badań przeprowadzonych u ludzi. Wykazano, że spożycie fitosteroli w dawkach od 0,8 do 4,0 g/dzień było związane ze spadkiem stężenia insuliny we krwi. W analizie podgrupy pacjentów z wyjściowym BMI <25 kg/m<sup>2</sup> spożycie fitosteroli znacząco zwiększyło stężenie glukozy na czczo. Natomiast u osób przyjmujących 1,0–2,0 g/dzień fitosteroli, stężenia glukozy na czczo i hemoglobiny glikowanej były obniżone w stosunku do wartości wyjściowych [29]. Z kolei, randomizowane badanie przeprowadzone przez Kopecky i wsp. dostarczyło informacji, że podawanie pacjentom gotowych do spożycia przekąsek dwa razy dziennie, zawierających m.in. 1,0 g fitosteroli na porcję, nie spowodowało znaczących różnic między wartościami glukozy na początku badania (95 mg/dl) oraz w punkcie końcowym (96,8 mg/dl) [17]. Podsumowując, istnieją doniesienia sugerujące, że fitosterole mogą wywierać korzystny efekt na stężenia glukozy i insuliny we krwi, ale również i takie, w których owego efektu brak, dlatego to zagadnienie wymaga dalszych badań, aby jednoznacznie stwierdzić, czy fitosterole wywierają korzystny wpływ w tym aspekcie.

Dieta wzbogacona w fitosterole może być korzystna w przypadku pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi. Przykładowo, u pacjentów z chorobą Alzheimera zahamowana biosynteza cholesterolu może zmniejszać produkcję amyloidu  $\beta$  zarówno w modelach *in vitro*, jak i *in vivo*. Co ważne, cholesterol jest wysoce amyloidogenny, podczas gdy fitosterole nie. Ponadto, sterole roślinne przechodzą przez barierę krew–mózg, co w przypadku chorób neurodegeneracyjnych jest bardzo ważne oraz znacząco obniżają aktywność  $\beta$ -i  $\gamma$ -sekreazy *in vivo* [30].

Fitosterole mogą wykazywać również działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Istnieją dowody na to, że stosowanie steroli roślinnych zmniejsza czynniki prozapalne takie jak czynnik martwicy nowotworów (TNF)- $\alpha$ , interleukinę-6 (IL-6) i interferon- $\gamma$  (IFN)- $\gamma$ . Przeciwzapalne działanie może objawiać się również zwiększaniem poziomów interleukin przeciwzapalnych np. (IL)-10 oraz zmniejszaniem chemokin o silnym działaniu prozapalnym np. CCL2 (ligand 2 chemo-

kiny CC lub białko chemotaktyczne monocytów 1) [31]. Ponadto,  $\beta$ -sitosterol zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników *in vitro*. Badania przeprowadzone przez Vivancos i wsp. wykazały, że po zastosowaniu  $\beta$ -sitosterolu aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) oraz peroksydaza glutationowa (GPx), w hodowanych komórkach makrofagów ze stresem oksydacyjnym wywołanym przez 12-myristan 13-octanu sorbolu, ulegała podniesieniu. Można zatem wyciągnąć ogólny wniosek, że sterole roślinne chronią komórki przed uszkodzającym działaniem reaktywnych form tlenu [32].

Kilka badań eksperymentalnych i badań klinicznych u ludzi ujawniło również potencjalną wartość terapeutyczną fitosteroli w zapobieganiu i zmniejszaniu ryzyka nowotworów m.in. żołądka [33], płuc [34] czy piersi [35]. Ponadto, badanie przeprowadzone w Chinach dostarczyło informacji, że zwiększone spożycie fitosteroli w diecie, zwłaszcza  $\beta$ -sitosterolu, kampesterolu i kampestanolu, wiązało się z 50% zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego [36]. Proponowane mechanizmy przeciwnowotworowe obejmują hamowanie produkcji czynników rakotwórczych, proliferacji komórek nowotworowych, inwazji i przerzutów, a także indukcję zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy [37].

## Zagrożenia wynikające ze stosowania fitosteroli

Choć fitosterole są powszechnie stosowane do obniżania poziomu cholesterolu LDL, istnieją badania sugerujące, że wysokie stężenia fitosteroli we krwi mogą zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w tym miażdżycy [38]. Badanie przeprowadzone przez Weingärtner i wsp. dostarczyło informacji, że obniżenie stężenia lipidów za pomocą diety wzbogaconej w sterole roślinne w porównaniu z leczeniem ezetymibem spowodowało dwukrotnie większe powstawanie zmian miażdżycowych. Poza tym, myszy otrzymujące karmę z dodatkiem 2% fitosteroli miały zwiększony rozmiar zmian mózgowych po niedokrwieniu mózgu i upośledzoną zależną od śródłonka wazorelaksację w porównaniu do myszy karmionych normalną karmą. Ponadto, aby odnieść otrzymane wyniki na myszach do ludzi, u 82 pacjentów ze zwężeniem aorty, którzy byli przyjęci do szpitala celem wymiany zastawki aorty zbadano stężenie fitosteroli w osoczu i zastawce aortalnej. Pacjenci spożywający margarynę z dodatkiem fitosteroli przez ponad 2 lata

przed zgłoszeniem na zabieg wykazywali zwiększone stężenie steroli w osoczu i 5-krotnie wyższe stężenie steroli w tkance zastawki aortalnej [39], co na podstawie przedstawionych informacji, może w przyszłości prowadzić do powstawania zmian miażdżycowych i tym samym, zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Chen i wsp. odkryli, że fitosterole mogą powodować wzrost ciśnienia krwi. Szczury, które spożywały dietę fitosterolową wykazywały znaczny wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do szczurów, które spożywały dietę kontrolną [40]. Ponadto, istnieją doniesienia, że olej roślinny z dużą zawartością fitosteroli powoduje mniejszą elastyczność krwinek czerwonych, które w związku z tym trudniej przemieszczają się w naczyniach krwionośnych, co może powodować niebezpiecznie dla zdrowia i życia zatory [41].

Pomimo, że znana jest ograniczona liczba interakcji fitosteroli z lekami to jednak mogą one oddziaływać z niektórymi substancjami czynnymi, zmniejszając ich skuteczność lub zaburzając bezpieczeństwo farmakoterapii. Przykładowo, ze względu na sposób działania, fitosterole mogą oddziaływać z ezetymibem lub statynami, powodując zwiększone działania niepożądane, takie jak dolegliwości ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, wzdęcia) poprzez ból mięśni, aż do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy. Ponadto, stosowanie cholestyraminy powinno być oddzielone w czasie od stosowania fitosteroli od dwóch do czterech godzin w celu uniknięcia wiązania steroli roślinnych [42].

Fitosterole mogą hamować wchłanianie niektórych witamin, zwłaszcza witamin A, D, E i K oraz karotenoidów [43]. Komisja Żywności Europejskiej zaleca stosowanie naturalnych źródeł  $\beta$ -karotenu w celu zrekomensowania redukcji  $\beta$ -karotenów spowodowanej długotrwałym spożywaniem żywności wzbogaconej fitosterolami, ze względu na pojawiające się wtedy dość znaczące spadki poziomów prekursorów witaminy A. Mowa tutaj o redukcji stężeń w osoczu o około 25% dla  $\beta$ -karotenu oraz 10% dla  $\alpha$ -karotenu, ponadto dla witaminy E – o około 8% [4]. Występowanie niedoborów witamin jest szczególnie niebezpieczne dla dzieci oraz kobiet w ciąży, dlatego nie należy suplementować u nich fitosteroli.

Bardzo rzadkim, lecz niezwykle poważnym zaburzeniem lipidowym, które charakteryzuje się nadmiernym zgromadzeniem steroli roślinnych we

krwi jest fitosterolemia. Jest ona uwarunkowana genetycznie i dziedziczy się w sposób autosomalny, recesywny. Schorzenie spowodowane jest defektem jednego z kodów kodujących transportera ATP – białka ABCG5/G8, w związku z tym wydzielanie fitosteroli roślinnych z powrotem do przewodu pokarmowego jest utrudnione i wydalanie z organizmu znacznie zmniejszone. Może to prowadzić do hipercholesterolemii i późniejszej przedwczesnej miażdżycy. U pacjentów nieleczonych obserwuje się wczesne występowanie zaawansowanej choroby wieńcowej, a nawet zawału mięśnia sercowego [44].

Ponadto, większość emulsji tłuszczowych stosowanych w żywieniu pozajelitowym (PN) bazuje na olejach roślinnych (np. olej sojowy, oliwa z oliwek), które są bogate w fitosterole. Podawanie dużych dawek dożylnych lipidów o wysokiej zawartości fitosteroli może przyczyniać się do rozwoju choroby wątroby związanej z żywieniem pozajelitowym (PNALD) [12]. Llop i wsp. wykazali, że poziom fitosteroli w osoczu był średnio dwukrotnie podwyższony u pacjentów otrzymujących PN w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym u kilku pacjentów były to wartości nawet 5- lub 16-krotnie wyższe. Ponadto, pacjenci wykazywali podwyższoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej czy bilirubiny całkowitej. Przeprowadzone biopsje wątroby wykazały histologiczne cechy umiarkowanej do ciężkiej choroby wątroby, obejmujące cholestazę, rozległe zwłóknienie, stłuszczenie makropęcherzykowe czy zapalenie wrotne [45]. Badanie to wskazuje na negatywny wpływ dożylnych emulsji tłuszczowych bogatych w fitosterole na funkcjonowanie wątroby.

## Podsumowanie

Fitosterole jako produkt naturalny, ze względu na obecność w wielu źródłach roślinnych, takich jak oleje, orzechy, warzywa czy owoce są ogólnodostępne na co dzień. Sterole roślinne wykazują korzyści potwier-

dzone wieloma badaniami m.in. względem obniżania poziomu cholesterolu LDL, czy glukozy. Ponadto, dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym oraz wykazywanym działaniem przeciwnowotworowym mogą mieć potencjał w leczeniu wielu chorób, takich jak m.in. cukrzyca czy nowotwory.

Choć podawanie fitosteroli w celu obniżenia poziomu cholesterolu może być korzystne dla niektórych osób, istnieje konieczność uwzględnienia potencjalnych zagrożeń związanych z ich stosowaniem, takich jak działanie proarterogenne czy zaburzenia wchłaniania kluczowych składników odżywczych.

Pomimo pewnych korzyści zdrowotnych wynikających z przyjmowania fitosteroli, brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa ich długoterminowego stosowania. Dlatego istnieje potrzeba dalszych badań, aby ocenić długoterminowe skutki suplementacji fitosterolami. Osoby zainteresowane suplementacją fitosterolami powinny skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub dietetykiem i podjąć decyzję na podstawie indywidualnych potrzeb zdrowotnych oraz ryzyka.

## Finansowanie

Praca wykonana w ramach grantu LIDER XII nr LIDER/17/0092/L-12/20/NCBR/2021 finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

## Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Violetta Krajka-Kuźniak  
Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Rokietnicka 3; 60-806 Poznań  
☎ (+48 61) 641 84 70  
✉ vkrajka@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Li X, Xin Y, Mo Y, et al. The Bioavailability and Biological Activities of Phytosterols as Modulators of Cholesterol Metabolism. *Mol Basel Switz.* 2022;27(2):523.
2. Poli A, Marangoni F, Corsini A, et al. Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2021;13(8):2810.
3. Turini E, Sarsale M, Petri D, et al. Efficacy of Plant Sterol-Enriched Food for Primary Prevention and Treatment of Hypercholesterolemia: A Systematic Literature Review. *Foods Basel Switz.* 2022;11(6):839.
4. Scientific Committee on Food. General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels



- of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on  $\beta$ -carotene (expressed on 26 September 2002). SCFCSNFDOS20 ADD 1 Final. 2002.
5. Frasinariu O, Serban R, Trandafir LM, et al. The Role of Phytosterols in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2022;14(11):2187.
  6. Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytosterols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients*. 2015;7(9):7965-77.
  7. Yang R, Xue L, Zhang L, et al. Phytosterol Contents of Edible Oils and Their Contributions to Estimated Phytosterol Intake in the Chinese Diet. *Foods*. 2019;8(8):334.
  8. Ogbe R. A Review of Dietary Phytosterols: Their occurrences, metabolism and health benefits. *Asian J Plant Sci Res*. 2015;5:10-21.
  9. Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(6):695-703.
  10. Witkowska AM, Waśkiewicz A, Zujko ME, et al. Assessment of Plant Sterols in the Diet of Adult Polish Population with the Use of a Newly Developed Database. *Nutrients*. 2021;13(8):2722.
  11. Feng S, Wang L, Shao P, et al. A review on chemical and physical modifications of phytosterols and their influence on bioavailability and safety. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(20):5638-57.
  12. Zaloga GP. Phytosterols, Lipid Administration, and Liver Disease During Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(1 Suppl):39S-60S.
  13. Schroor MM, Mokhtar FBA, Plat J, et al. Associations between SNPs in Intestinal Cholesterol Absorption and Endogenous Cholesterol Synthesis Genes with Cholesterol Metabolism. *Biomedicines*. 2021;9(10):1475.
  14. Lupattelli G, Pisciotta L, Vuono SD, et al. A silent mutation of Niemann-Pick C1-like 1 and apolipoprotein E4 modulate cholesterol absorption in primary hyperlipidemias. *J Clin Lipidol*. 2013;7(2):147-52.
  15. Borel P. Factors affecting intestinal absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytosterols). *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(8):979-94.
  16. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, et al. The Effect of Dietary Supplementation with Plant Sterols on Total and LDL-Cholesterol in Plasma Is Affected by Adherence to Mediterranean Diet: Insights from the DESCO Randomized Clinical Study. *Nutrients*. 2023;15(21):4555.
  17. Kopecky SL, Alias S, Klodas E, et al. Reduction in Serum LDL Cholesterol Using a Nutrient Compendium in Hyperlipidemic Adults Unable or Unwilling to Use Statin Therapy: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *J Nutr*. 2022;152(2):458-65.
  18. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):1-12.
  19. Nunes VS, Ilha A de OG, Ferreira G da S, et al. Plasma lathosterol measures rates of cholesterol synthesis and efficiency of dietary phytosterols in reducing the plasma cholesterol concentration. *Clin Sao Paulo Braz*. 2022;77:100028.
  20. Reaver A, Hewlings S, Westerman K, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Crossover Study to Assess a Unique Phytosterol Ester Formulation in Lowering LDL Cholesterol Utilizing a Novel Virtual Tracking Tool. *Nutrients*. 2019;11(9):2108.
  21. Wytuczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). Available from: [https://ptkardio.pl/wytuczne/36-wytuczne\\_esceas\\_dotyczace\\_postepowania\\_w\\_dyslipidemiach\\_jak\\_dzieki\\_leczeniu\\_zaburzen\\_lipidowych\\_obnizyc\\_ryzyko\\_sercowonaczyniowe](https://ptkardio.pl/wytuczne/36-wytuczne_esceas_dotyczace_postepowania_w_dyslipidemiach_jak_dzieki_leczeniu_zaburzen_lipidowych_obnizyc_ryzyko_sercowonaczyniowe) [cited 2024 Jul 11].
  22. Rideout TC, Ramprasad V, Griffin JD, et al. Phytosterols protect against diet-induced hypertriglyceridemia in Syrian golden hamsters. *Lipids Health Dis*. 2014;13(1):5.
  23. Derdemezis CS, Filippatos TD, Mikhailidis DP, et al. Review Article: Effects of Plant Sterols and Stanols Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(2):120-34.
  24. Salehi B, Quispe C, Sharifi-Rad J, et al. Phytosterols: From Preclinical Evidence to Potential Clinical Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:599959.
  25. Prasad M, Jayaraman S, Eladl MA, et al. A Comprehensive Review on Therapeutic Perspectives of Phytosterols in Insulin Resistance: A Mechanistic Approach. *Molecules*. 2022;27(5):1595.
  26. Misawa E, Tanaka M, Nomaguchi K, et al. Administration of phytosterols isolated from Aloe vera gel reduce visceral fat mass and improve hyperglycemia in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. *Obes Res Clin Pract*. 2008;2(4):239-45.
  27. Suzuki K, Konno R, Shimzu T, et al. A fermentation product of phytosterol including campestenone reduces body fat storage and body weight gain in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007;53(1):63-7.
  28. Konno R, Kaneko Y, Suzuki K, et al. Effect of 5-Campestenone (24-methylcholest-5-en-3-one) on Zucker diabetic fatty rats as a type 2 diabetes mellitus model. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2005;37(2):79-83.
  29. Salehi-Sahlabadi A, Varkaneh HK, Shahdadian F, et al. Effects of Phytosterols supplementation on blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin levels in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):625-32.
  30. Sharma N, Tan MA, An SSA. Phytosterols: Potential Metabolic Modulators in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12255.
  31. Valerio M, Liu H, Heffner R, et al. Phytosterols ameliorate clinical manifestations and inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Inflamm Res*. 2011;60(5):457-65.
  32. Vivancos M, Moreno JJ.  $\beta$ -Sitosterol modulates antioxidant enzyme response in RAW 264.7 macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(1):91-7.

33. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 2000;37(2):140-4.
34. Mendilaharsu M, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, et al. Phytosterols and risk of lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer Amst Neth*. 1998;21(1):37-45.
35. Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, et al. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):111-9.
36. Huang J, Xu M, Fang Y-J, et al. Association between phytosterol intake and colorectal cancer risk: a case-control study. *Br J Nutr*. 2017;117(6):839-50.
37. Blanco-Vaca F, Cedó L, Julve J. Phytosterols in Cancer: From Molecular Mechanisms to Preventive and Therapeutic Potentials. *Curr Med Chem*. 26(37):6735-49.
38. Makhmudova U, Schulze PC, Lütjohann D, et al. Phytosterols and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(11):68.
39. Weingärtner O, Lütjohann D, Ji S, et al. Vascular effects of diet supplementation with plant sterols. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1553-61.
40. Chen Q, Gruber H, Swist E, et al. Dietary phytosterols and phytostanols decrease cholesterol levels but increase blood pressure in WKY inbred rats in the absence of salt-loading. *Nutr Metab*. 2010;7(1):11.
41. Ratnayake WM, L'Abbé MR, Mueller R, et al. Vegetable oils high in phytosterols make erythrocytes less deformable and shorten the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr*. 2000;130(5):1166-78.
42. Malinowski JM, Gehret MM. Phytosterols for dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(14):1165-73.
43. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, et al. Retinol, vitamin D, carotenes and alpha-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):279-85.
44. Farzam K, Morgan RT. Sitosterolemia (Phytosterolemia). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572142/> [cited 2024 May 9].
45. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition*. 2008;24(11):1145-52.