

Växtsteroler i vanliga livsmedel sänker serumkolestrol



LARS ELLEGÅRD, med dr, universitetslektor, specialistläkare, avdelningen för klinisk näringslära, Sahlgrenska akademien, och sektionen för klinisk nutrition, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
 lasse.ellegard@nutrition.gu.se
SUSAN ANDERSSON, med dr, avdelningen för klinisk näringslära, Sahlgrenska akademien, Göteborg

LENA NORMÉN, med dr, klinisk näringsfysiolog, Healthy Heart Program, St Paul's Hospital, Vancouver BC, Kanada
HENRIK ANDERSSON, professor emeritus, f d överläkare, avdelningen för klinisk näringslära, Sahlgrenska akademien, och sektionen för klinisk nutrition, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Dödligheten i hjärtinfarkt till följd av koronar hjärtsjukdom har sjunkit med ca 50 procent de senaste 20 åren men är fortfarande den vanligaste orsaken till för tidig död i Sverige [1]. Förhöjd serumkoncentration av totalkolestrol, beroende på förhöjt LDL-kolestrol, är sedan länge en etablerad riskfaktor för koronar hjärtsjukdom [2]. Upp till 90 procent av alla hjärtinfarkter i världen kan hänföras till blott nio riskfaktorer: hyperlipidemi, rökning, hypertoni, diabetes, bukfetma, psykosociala faktorer, låg konsumtion av frukt och grönt och låg fysisk aktivitet [3].

Enligt rekommendationer från Läkemedelsverket bör hjärt- och kärlsjukdom i första hand behandlas med förändrad livsstil, där kost, motion och rökstopp utgör de grundläggande principerna [4].

Kost och serumkolestrol

Kostens innehåll av fett, speciellt typen av fett, och kostens innehåll av kostfiber är vad som traditionellt betraktas som avgörande för kostens påverkan på serumkolestrol. Fetter som innehåller mättade fettsyror, främst laurinsyra (12:0), palmitsyra (14:0) och myristinsyra (16:0), höjer LDL-kolestrol, medan omättade fettsyror som oljesyra (18:1), linolsyra (18:2) och linolensyra (18:3) sänker LDL-kolestrol [5].

Vissa kostfibrer som pektin i frukt och betaglukan i cerealier har också kolesterolsänkande effekter. De allmänna näringsrekommendationerna innebär därför mindre mängd mättat fett och mer omättat fett samt mer kostfiberrika livsmedel [6].

Fysiologin för kostens inverkan på serumkolestrol är inte helt känd. Senare års forskning har emellertid ökat vår förståelse för hur substanser som växtsteroler kan reducera serumkoncentrationerna av kolestrol. Livsmedel med mycket av omättade fettsyror (exempelvis matolja) och livsmedel med mycket av kostfiber (grönsaker och bröd) är också rika på växtsteroler.

Skydd mot koronar hjärtsjukdom

En kost med rikligt av omättade fettsyror, fullkornscerealier, frukt och grönsaker och tillräckliga mängder omega-3-fettsyror ger signifikant skydd mot koronar hjärtsjukdom [7].

Flera av dessa åtgärder innebär i praktiken även att mängden

växtsteroler i maten ökar, och vi vill med denna artikel belysa att den skyddande effekten på koronar hjärtsjukdom även kan bero på ett samtidigt ökat intag av växtsteroler.

Hur kosten påverkar koncentrationen av serumkolestrol

Kroppens kolesterolsättning regleras i främst tunntarmen och levern. Detta ger sedan återverkningar på fördelningen av kolestrol mellan levern och blodet. Lägre upptag av kolestrol eller gallsyror från tunntarmen ger lägre koncentration av kolestrol i levercellerna. Detta leder till kompensatorisk uppreglering av LDL-receptorerna i levern, vilket i sin tur ökar leverns LDL-upptag från blodbanan – och nivåerna av LDL- och totalkolestrol sjunker. I tunntarmen blandas mat med galla. Vissa ämnen i maten motverkar där upptaget av kolestrol och gallsyror från tarminnehållet. Främst när det gäller livsmedel med högt kostfiberinnehåll kan man urskilja två olika effekter, en som motverkar upptaget av gallsalter och en annan som minskar upptaget av kolestrol.

För att med stor noggrannhet mäta utsöndringen av gallsalter och kolestrol från tunntarmen har vi i balansförsök med kontrollerat kostintag studerat utsöndringen i ileostomiinnehållet hos frivilliga försökspersoner efter kolektomi på grund av ulcerös kolit [8].

Med hjälp av sådana ileostomistudier framgår att livsmedel med viskösa kostfibrer som pektin (i frukt) eller betaglukan (i cerealier) binder gallsyror i tarmen och minskar återupptaget av gallsyror i tunntarmen. I levern måste då bildningen av gallsyror öka, vilket kan detekteras via högre koncentration av kolestrolmetaboliten 7-alfa-hydroxi-4-kolesten-3-on i serum [9]. Lägre inflöde av gallsyror i portakretsloppet leder i sin tur till uppreglering av LDL-receptorerna enligt ovan och följaktligen till lägre serumkolestrol.

En sammanställning av resultaten från flera studier utförda på ileostomiopererade patienter som intagit olika typer av kostfiber och/eller med varierande fettkvalitet visar att en ökad utsöndring av kolestrol korrelerar med mer växtsteroler i kosten [10]. Vi har senare visat att upptaget av kolestrol i tarmen också korrelerar med matens innehåll av växtsteroler [11].

Detta talar för att växtsteroler har betydelse för kostens kolesterolsänkande effekter och att naturligt förekommande växtsteroler delvis skulle kunna förklara kostens effekter på serumkolestrol.

Denna effekt av växtsteroler kan vara av större praktisk betydelse.

SAMMANFATTAT

Växtsteroler i maten hämmar kolesterolupptaget oavsett om kolestrol ingår i maten. **Experimentella studier** visar att mängden växtsteroler, utöver fettkvalitet och kostfiber, delvis kan förklara den högre kolesterolsöndringen från tarmen av livsmedel som sän-

ker serumkolestrol. **Hittills har** man troligen underskattat effekterna på serumkolestrol av växtsteroler i vanlig mat. **Epidemiologiska data** tyder på att individer med högre kostintag av växtsteroler har lägre serumkolestrol.

delse för att påverka serumkolesterol än effekten av viskösa kostfibrer, som normalt förekommer endast i begränsad omfattning i vår mat.

Fysiologiska effekter av växtsteroler

Växtsteroler finns i alla livsmedel av vegetabiliskt ursprung, där de fungerar som strukturella komponenter i cellmembranen. De liknar kolesterol i sin kemiska struktur men innehåller i molekylens sidokedja en eller två metyl- eller etylgrupper. De motsvarar biologiskt kolesterol i djurvärlden som en essentiell struktur i cellmembranen. Den viktigaste funktionen för växtsteroler är att påverka permeabiliteten och vätskeutbytet i cellen.

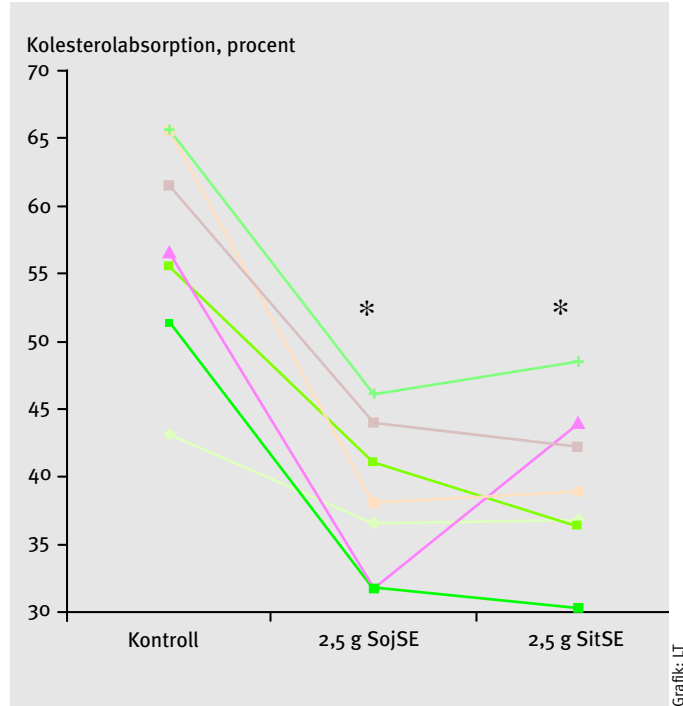
Växtsteroler i maten konkurrerar med kolesterol vid upptaget i tarmen under främst micellbildningen genom att sänka lösligheten av kolesterol. Trots ökad endogen kolesterolsyntes minskar koncentrationen av serumkolesterol på grund av samtidigt ökad LDL-receptorsyntes – allt för att kompensera den minskade intestinala kolesterolabsorptionen [12]. Växtsteroler sänker serumkolesterol även om det inte finns kolesterol i kosten, eftersom upptaget av både endogent kolesterol från gallan och exogent kolesterol från kosten hämmas [13]. Man får dessutom samma effekt på serumkolesterol om växtsterolerna tillförs endast på morgonen som om tillförseln fördelas över dygnet [14].

Kolesterolupptaget är vanligen drygt 50 procent, men nyare undersökningar har visat på stora individuella variationer, och upptag på 30–80 procent har rapporterats [15]. Att mäta den individuella kolesterolabsorptionen torde därför vara av stort värde. Upptaget av växtsteroler är däremot mycket lågt, varierande mellan 0,1 och 5 procent, beroende på molekylstrukturen [16]. Växtsteroler påverkar LDL-kolesterol men inte HDL-kolesterol eller triglyceridnivån [17].

Farmakologiska effekter av växtsteroler

Sedan 50 år tillbaka har det varit känt att växtsteroler i farmakologiska doser kan sänka serumkolesterol. Tidiga försök på människa hade dock visat på dålig effektivitet, sannolikt beroende på begränsad enteral löslighet. Genom att föresträ växtsteroler med fettsyror eller emulgera dem med fosfolipider ökar lösligheten tiofalt, vilket möjliggör aptitlig tillförsel i gramdoser i sk mervärdesmat (functional foods).

Margarin berikat med växtstanoolestrar har funnits på den finska marknaden sedan 1995, och dess serumkolesterolsän-

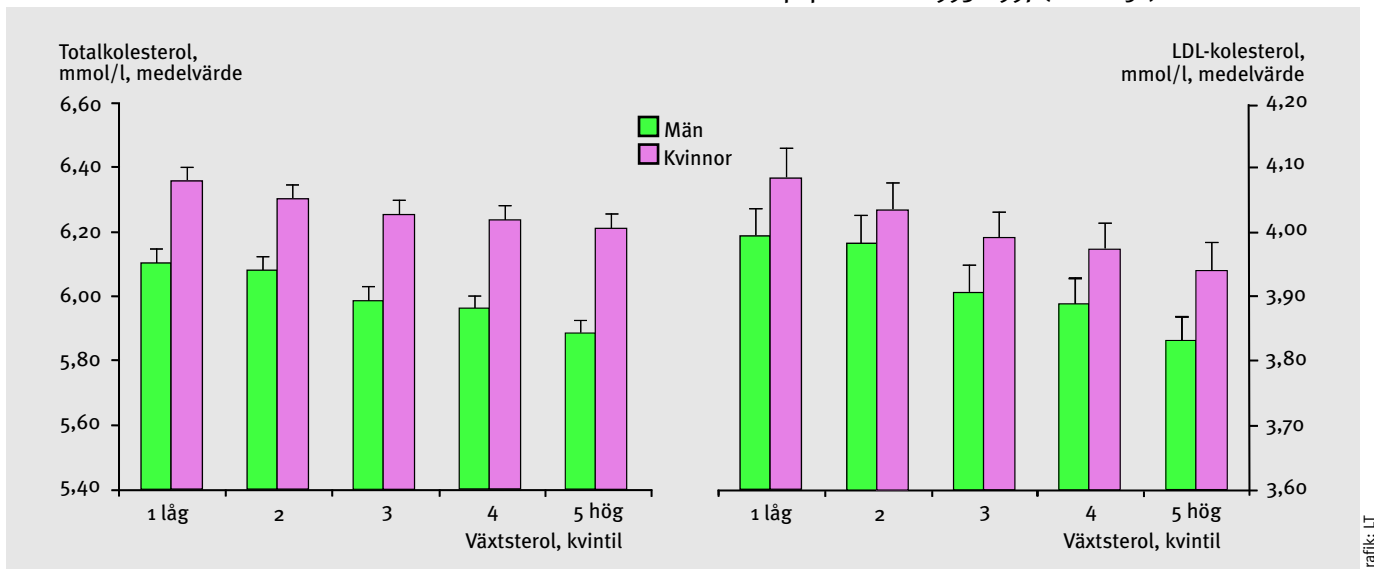


Figur 1. Förändring i kolesterolabsorption hos sju individer med ileostomi vid intag av växtsterol- respektive växtstanoolestrar [23]. SojSE = sojasterolestrar, SitSE = sitostanoolestrar. * = Signifikant skillnad jämfört med kontrollperioden, P<0,05 (variansanalys med Dunnetts test och Bonferroni-justering).

kande effekter dokumenterades tidigt [18]. Tillskott av 2 g växtsteroler per dag reducerar LDL-kolesterol med 10 procent, enligt en färsk metaanalys av 41 studier [19]. Effekten planar ut med högre doser (>3 g per dag). Sedan någon tid finns i Sverige både margariner och mjölkdrycker berikade med växtsteroler tillgängliga i handeln, och internationellt finns det flera andra produkter, såsom youghurt och charkuterivaror, som berikats.

Det har debatterats huruvida föresträde, mättade växtstero-

Figur 2. Växtsterolintag och blodlipider. Observerade värden för total- och LDL-kolesterol i kvintiler av växtsterolintag i EPIC-Norfolk-populationen 1993–1997 (n=22 256).



ler (växtstanoler) är mer effektiva än förestrade omättade växtsteroler. Det finns idag flera publicerade jämförelser som alla visar att båda formerna är likvärdiga [20-22]. Även i egna ileostomiförsök (Figur 1) var effekten på kolesterolupptag likvärdig mellan förestrade växtsteroler och förestrade växtstanoler [23].

Säkerheten av de gramdoser som ges i mervärdesmat har också varit uppe till debatt. Generellt har växtsterol-/stanolberikade margariner tolererats väl. Inga biverkningar rapporterades under ett års placebokontrollerad tillförsel av 1,8–2,6 gram sitostanolester till drygt 100 personer [18]. Vissa forskare har framfört farhågor om en teoretisk risk för ökade växtsterolkoncentrationer samt minskade koncentrationer av fettlösliga vitaminer och andra bioaktiva ämnen i serum på grund av hämmat upptag. Koncentrationen av vissa karotenoider kan påverkas negativt, men detta kan motverkas av ett ökat intag av frukt och grönsaker [22].

Säkerhetsaspekterna med växtsterolberikning har alldeles nyligen tagits upp i en översiktsartikel [24] som konkluderade att växtsteroler nu använts sedan 1995 utan att några allvarliga biverkningar rapporterats. Serumkoncentrationerna av främst fettlösliga karotenoider som α -karoten, β -karoten och lykopen sjunker visserligen något vid höga växtsterolintag, men de fettlösliga vitaminerna A, D och E (retinol, kolekalciferol och α -tokoferol) påverkas inte på samma sätt.

Finska forskare misstänkte ökad risk för ateroskleros med höga intag av omättade växtsteroler. Detta baserades på observationen att människor med den sällsynta sjukdomen sitosterolemi har höga nivåer av växtsteroler i blod och samtidigt visar tidiga tecken på ateroskleros. En nyligen publicerad studie på 2 542 individer fann dock inget samband mellan serumkoncentrationen av växtsteroler och ateroskleros mätt som kalkinlagring i koronarkärlen [25].

Växtsteroler i epidemiologiska studier

Vi har nyligen tillsammans med brittiska forskare undersökt effekterna av växtsteroler på serumkolesterol i den prospektiva populationsstudien EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) i Norfolk, England. Undersökningen omfattar mer än 22 000 män och kvinnor i åldern 39–79 år [26]. En databas med ca 350 analyser av växtsterolinnehållet i livsmedel och maträtter användes för att studera sambandet mellan kostintag av växtsteroler från vanliga livsmedel (beräknat från kostfrekvensformulär) och koncentrationen av serumkolesterol. Studien visade ett omvänt samband mellan intag av växtsteroler och total- respektive LDL-kolesterol i serum, korrigerat för ålder, BMI och energiintag (Figur 2). Sambandet kvarstod även efter justering för intag av kostfiber och mättat fett.

Baserat på dessa resultat skulle t ex en ökning med 200 mg naturligt förekommande växtsteroler i maten sänka serumkolesterol knappt 3 procent hos män. Det genomsnittliga dagliga intaget av växtsteroler i denna engelska population var ca 300 mg för såväl män som kvinnor med en spridning på 100–700 mg, vilket väl överensstämmer med intaget i en holländsk befolkning som tidigare studerats [27]. Skillnaden i total- och LDL-kolesterol mellan män och kvinnor bestod genom alla kvintiler och var således oberoende av växtsterolintaget. Det förefaller därför som om mängden av de relativt låga intag som vi får i oss via vår dagliga mat har betydelse för kolesterolnivån.

Växtsteroler i vår mat viktigare än vi trott

Traditionellt har matens innehåll av växtsteroler knappast tillmätts någon betydelse för eventuella effekter på serumkoncentrationen av kolesterol. Vi vill här argumentera för att detta kan

TABELL I. Innehåll av växtsteroler i ett urval livsmedel analyserade vid avdelningen för klinisk näringslära, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, delvis efter Normén L, et al [28, 30]. I angiven mängd växtsteroler ingår summan av β -sitosterol, kampesterol och stigmasterol samt β -sitostanol och kampestanol.

Livsmedel	Växtsterolinnehåll, mg/100 g ätbar del
Frukt och grönsaker	
Broccoli, fryst	44
Gröna ärter, frysta	25
Apelsin	24
Morot	16
Äpple	13
Gurka	6
Tomat	5
Cerealer	
Vetekli 200	
Knäckebröd	89
Grovt bröd	53
Havregryn	39
Vitt bröd	29
Matfett och oljor	
Majsolja	912
Rapsolja	668
Flytande margarin	522
Solrosolja	213
Bregott	153
Olivolja	154
Lätt & Lagom	98

vara en förenklad bild av verkligheten. Alla vegetabilier innehåller varierande mängd växtsteroler. Över 40 olika växtsteroler har identifierats, men de kvantitativt dominerande är de omättade sterolerna sitosterol, stigmasterol och kampesterol. I maten förekommer sterolerna mest som fria steroler, eller bundna till fettsyror (växtsterolestrar) eller till kolhydrater (växtsterolglykosider).

Innehållet av växtsteroler i ett stort antal livsmedel finns nu redovisade i en rad studier [28-31]. De högsta halterna finner man i olika oljor från växtriket. Majsolja och rapsolja innehåller höga halter av växtsteroler (Tabell I). Bröd blir på grund av sin betydande del i kosthålllet en väsentlig källa för växtsteroler. Innehållet av växtsteroler i grönsaker varierar mycket. Broccoli t ex innehåller mycket växtsteroler, medan ärter innehåller avsevärt lägre halter. Margarin, frukt och nötter innehåller också relativt mycket växtsteroler.

Den totala genomsnittliga dagliga mängden växtsteroler i västerländsk mat uppgår till 200–400 mg, påtagligt mer hos vegetarianer. Flera forskargrupper har på senare tid rapporterat att växtsterolerna – och inte enbart fettsyrasammansättningen i vegetabiliska oljor – tycks ha betydelse för kolesterolomsättningen [32, 33]. I en välkontrollerad dansk studie gav olivolja något högre LDL-kolesterol än rapsolja [34]. Fettsyrasammansättningen är snarlik – men inte identisk – mellan dessa oljor, och som framgår av Tabell I innehåller olivolja betydligt mindre av växtsteroler än rapsolja. Vi har också i ileostomiförsök påvisat högre kolesterolutsöndring och antytt lägre kolesterolupptag med rapsolja än med olivolja [35].

Det är inte helt klarlagt hur mängden naturligt förekomman-

de växtsteroler i vår mat påverkar serumkolesterol. I många studier har man undersökt effekten av produkter berikade med växtsteroler och jämfört med den av samma kost utan tillsats [19]. Då bortser man från effekten av växtsteroler i grundkosten, vilket påpekats av Ostlund, bl a i en färsk översikt [36-38]. De borttagna mängderna växtsteroler var 150-300 mg, alltså i samma storleksordning som vårt normala intag från västerländsk kost. Man kan därför tidigare påtagligt ha underskattat effekten av växtsteroler i vår vanliga mat. I livsmedelsindustrin raffinerar många livsmedel som innehåller växtsteroler, och vanligen minskar detta växtsterolhalten med 10-30 procent [29]. Däremot tycks växtsterolhalten inte påverkas nämnvärt vid tillagning, som kokning [28].

Vid kombinationsbehandling med statiner har förstärkta lipidsänkande effekter på kolesterolnivån rapporterats med tillsats av växtstanoler [39]. Det finns därför anledning att tro att även växtsteroler i maten ger en additiv serumkolesterol-sänkande effekt när växtsterolrik mat konsumeras tillsammans med statiner. Detta kräver dock kunskap om vilka källor i kosten som kan påverka det totala växtsterolintaget. Genom att kombinera flera olika livsmedel, med mycket lågt innehåll av mättade fettsyror eller kolesterol, med rikligt med kostfiber, nötter och sojabaserat protein samt med växtsterolberikat margarin, och ge dessa till 34 patienter med hyperlipidemi kunde man alldeles nyligen visa en imponerande 30-procentig re-

duktion i serumkolesterol på fyra veckor. Detta var helt jämförbart med effekten av 20 mg lovastatin och betydligt bättre än enbart effekten av reduktion av intaget av mättade fettsyror [40]. Tyvärr analyserades inte interventionskostens innehåll av naturliga växtsteroler, men den bör ha varit betydligt högre än i vanlig västerländsk kost.

Epidemiologiska data tyder dock på att även mycket mindre förändringar, t ex genom att byta ut livsmedel med lågt innehåll av växtsteroler mot sådana med högre, kan ha betydande effekter från folkhälsosynpunkt. Fortfarande saknas dock data från prospektiva studier om betydelsen av växtsterolintag för morbiditet och mortalitet. Sådana studier är nu på väg, och vi kan förhoppningsvis se fram mot dessa resultat under de kommande åren.

Kunskapen bör beaktas vid kostrådgivning

Vi har i denna artikel belyst att växtsteroler i kosten enligt experimentella studier påverkar kolesterolomsättningen och enligt epidemiologiska studier sänker serumhalterna av kolesterol. Detta bör beaktas vid kostrådgivning vid hyperlipidemi och vid icke-farmakologisk behandling och profylax mot hjärt-kärlsjukdom, liksom vid industriell beredning av växtsterolrika livsmedel.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Law MR, Wald NJ. An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:305-25.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
- Andersson H, Bosaeus I. Sterol balance studies in man. A critical review. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:153-9.
- Andersson M, Ellegård L, Andersson H. Oat bran stimulates bile acid synthesis in 8 hours as measured by 7 α -hydroxy-4-cholestene-3-one. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1111-6.
- Ellegård L, Bosaeus I, Andersson H. Will recommended changes in fat and fibre intake affect cholesterol absorption and sterol excretion? An ileostomy study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:306-13.
- Ikeda I, Sugano M. Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:527-31.
- 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.
- 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.
- 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(1A):15D-22D.
- Andersson S, Skinner J, Ellegård L, Welch A, Bingham S, Mulligan A, et al. Intake of plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1378-85.
- Normén AL, Brants HA, Voorrips LE, Andersson HA, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Plant sterol intake and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):141-8.
- Normén L, Johnsson M, Andersson H, van Gameren Y, Dutta P. Plant sterols in vegetables and fruits commonly consumed in Sweden. *Eur J Nutr* 1999;38:84-9.
- Piironen V, Toivo J, Lampi AM. Natural sources of dietary plant sterols. *Journal of Food Composition and Analysis* 2000;13:619-24.
- Normén L, Bryngelsson S, Johnsson M, Evheden P, Ellegård L, Brants H, et al. The phytosterol content of some cereal foods commonly consumed in Sweden and in the Netherlands. *Journal of Food Composition and Analysis* 2002;15:693-704.
- Howell TJ, MacDougall DE, Jones PJ. Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. *J Lipid Res* 1998;39:892-900.
- Pedersen A, Baumstark MW, Marckman P, Gylling H, Sandström BM. An olive oil-rich diet results in higher concentrations of LDL cholesterol and a higher number of LDL subfraction particles than rapeseed oil and sunflower oil diets. *J Lipid Res* 2000;41:1901-11.
- Ellegård L, Andersson H, Bosaeus I. Rapeseed oil, olive oil, plant sterols, and cholesterol metabolism: an ileostomy study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1374-8.
- Ostlund R. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:37-41.
- Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. 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(1):46-52.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, 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.