

Helena Gylling, Piia Simonen, Petri T. Kovanen ja Timo E. Strandberg

Kasvistanoliesteri pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta ravitsemuksen keinoin

Pieneneekö samalla valtimotautitapahtumien riskikin?

Aterosklerootiset valtimotaudit eli sepel-, aivo- ja perifeerinen valtimotauti aiheuttavat eniten kuolemia maailmanlaajuisesti (1). Euroopassa sepelvaltimotauti on sukupuoleen katsomatta syynä joka viidenteen kuolemaan (2). Maapallon korkean ansiotason maissa erityisesti alle 75-vuotiaiden sepelvaltimotautikuolemat ovat alkaneet yleistyä (3). Uutta tutkimustietoa tulisi hyödyntää valtimotautien ehkäisemisessä.

Systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit ravinto-, lääke- ja geenitutkimuksista ovat osoittaneet yhtäpitävästi, että pienentämällä seerumin LDL-kolesterolipitoisuutta valtimotautitapahtumien (fataali ja ei-fataali sydäninfarkti, sepelvaltimoiden revaskularisaatio ja aivoinfarkti) riski pienenee (4–9). Riskin pieneminen on suhteessa LDL-kolesterolipitoisuuden pienemiseen ja saavutettuihin pitoisuuksiin. LDL-kolesterolipitoisuuden pienentyessä 1 mmol/l päätetapahtumien riski vähenee 21–25 %, joten tällä pitoisuuden muutoksella voidaan estää vähintään joka viides päätetapahtuma (4–8).

Riippumaton tutkijaryhmä Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators on esittänyt statiinitutkimuksien perusteella, että LDL-kolesterolipitoisuuden pienemisen ja valtimotautiriskin pienemisen välinen yhteys voidaan havainnollistaa regressiosuorana (4). Se osoittaa, että LDL-kolesterolipitoisuuden lisääntyessä valtimotautitapahtumariski suurenee, ja vastaavasti LDL-kolesterolipitoisuuden vähentyessä se pienenee.

Myös muilla kuin statiineilla (esimerkiksi ravinto, etsetimibi) tehdyt interventiot ovat

vahvistaneet tämän yhteyden (7). Yhteys on varmistunut myös geenitutkimuksissa, joissa on selvitetty elinikäisen pienemmän LDL-kolesterolipitoisuuden ja valtimotaudin riskiä verrokkiväestöön verrattuna. Kuitenkin vuosikymmeniä jatkunut 1 mmol/l pienempi LDL-kolesterolipitoisuus pienentää sepelvaltimotautiriskiä aikuisiässä 54 % eli enemmän kuin aikuisena aloitettu statiini- ja ei-statiinihoito (5,8). Joka tapauksessa kaikki toimenpiteet, jotka pienentävät LDL-kolesterolipitoisuutta aktiivisella LDL-reseptorien geenien ilmentymistä, ovat siis yhtä tehokkaita päätetapahtumien vähentäjiä, kun LDL-kolesterolipitoisuus muuttuu saman verran (7).

Nykyisissä hyvinvointiyhteiskunnissa LDL-kolesteroliarvot ovat suurempia kuin ”luonnollinen” LDL-kolesterolipitoisuus, joka on alle 1,5 mmol/l. Tätä suuremmilla arvoilla valtimoihin alkaa muodostua jo keski-ikässä subkliinisiä ateroskleroosimuutoksia (10). LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen aloitetaan ravinnon korjaamisella sydämelle terveelliseksi. Ravintomuutoksissa keskeinen rasvojen määrän ja laadun tarkistaminen ei usein yksin riitä pienentämään LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti. Sen sijaan laajempi ruokavaliomuutos, jossa rasvamuutokseen lisätään kasvistanolierin käyttö, voi pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 1,45 mmol/l (35 %) perusruokavalioon verrattuna (11).

Pitkään on tiedetty, että ravinnosta saatavat fytoosterolit (kasvistanolit, kasvisterolit) vähentävät sekä ravinnon että sapsen mukana suolistoon tulevan kolesterolin imeytymistä ja pienentävät vähintään 1,5–2 g:n päiväännoksina

LDL-kolesterolipitoisuutta (12). Kasvistanolit eivät juuri imeydy ravinnosta (0,04–0,2 %), joten valtaosa niistä poistuu kehosta ulosteiden mukana (13). Vuonna 1989 kasvistanolista kehitettiin elintarvikeainesosa, kasvistanoliesteri, joka mahdollisti sitä sisältävien elintarvikkeiden valmistamisen käytettäväksi osana sydämelle terveellistä ruokavaliota.

Koska kasvistanoliesteri pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta eri mekanismilla kuin statiini, LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä yhteisvaikutus on additiivinen. Euroopan komissio hyväksyi vuonna 2009 seuraavan terveystieteellisen: ”Kasvistanoliesterin on osoitettu pienentävän veren kolesterolipitoisuutta. Suuri kolesterolipitoisuus on sepelvaltimotaudin riskitekijä.” Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (European Food Safety Authority, EFSA) suoritti myöhemmin tieteellisen arvioinnin, jonka mukaan 3 g kasvistanolia vuorokaudessa pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 11 % (14).

Kasvistanolien teho ja turvallisuus on huolellisesti tutkittu (12). Vuonna 2011 julkaistussa meta-analyysissä oli 62 satunnaistettua kontrolloitua kasvistanolitutkimusta, joista lähes kaikissa eli 57:ssä oli käytetty kasvistanoliesteriä (15). Tulokset osoittivat, että 2 g kasvistanolia vuorokaudessa pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 9 % ja 3 g vastaavasti 12 %.

Euroopan ja Yhdysvaltojen elintarviketurvallisuudesta vastaavat viranomaiset sekä Yhdistyneiden kansakuntien elintarvike- ja maatalousjärjestö FAO ja maailman terveysjärjestö WHO ovat hyväksyneet kasvistanoliesterit tehokkaina ja turvallisinä pitkäaikaiseen käyttöön LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi (14,16–18). Kasvistanoliesterin käyttösuositukset on esitetty muun muassa

dyslipidemian Käypä hoito -suosituksessa ja eurooppalaisessa dyslipidemioiden hoitosuosituksessa (19,20).

Mutta pienentääkö kasvistanoliesterin käyttö valtimotauririskiä? Päätetapahtumatutkimuksia ei ole ja tuskin tuleekaan, sillä käytännössä ei ole mahdollista toteuttaa niin massiivista tutkimusta kuin tämän selvittäminen vaatisi (yli 50 000 tutkittavaa, yli 10 vuotta) (12). Kun IMPROVE-IT-tutkimuksen tulokset etsetimibin käytön, LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen ja valtimotauririskin suhteesta osoittautuivat yhtäpitäviksi CTT Collaborators -ryhmän tuloksien kanssa (4,21), selvitimme, voisiko näiden tulosten perusteella piirretyin regressiosuoran avulla laskennallisesti arvioida kasvistanoliesterin pienentämän LDL-kolesterolipitoisuuden vaikutusta päätetapahtumiin. Etsetimibi pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta samantyyppisillä mekanismeilla kuin kasvistanoliesteri (21,22).

Laskimme meta-analyysin tuloksista (niin sanottu weighted-analyysi) LDL-kolesterolipitoisuuden muutokset käytettäessä erisuuruisia kasvistanoliesterin vuorokausiannoksia, ja saadut luvut sijoitettiin regressiosuoran yhtälöön (9). Laskelmat osoittivat, että kasvistanoliannos 2 g/vrk pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta 0,33 mmol/l. Se vähentäisi laskennallisten päätetapahtumien riskiä 6,9 %, kun taas annoksella 3 g/vrk vastaavat luvut olisivat 0,42 mmol/l ja 8,8 %.

Kasvistanolit rasvahappoesterinä osana sydämelle terveellistä ruokavaliota pienentävät LDL-kolesterolipitoisuutta siinä määrin, että vaikutus on väestötasolla merkittävä. Ne voivat näin tarjota käyttökelpoisen keinon pienentää valtimoille vaarallista LDL-kolesterolipitoisuutta ravitsemuksen avulla. ■



HELENA GYLLING, LKT, kliinisen ravitsemustieteen emeritaprofessori, sisätautien ja geriatrian erikoislääkäri Helsingin yliopisto ja HUS, sydän- ja keuhkokeskus

PIIA SIMONEN, LT, kardiologian dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri Helsingin yliopisto ja HUS, sydän- ja keuhkokeskus, kardiologia

PETRI T. KOVANEN, LKT, professori, sisätautien erikoislääkäri Wihurin tutkimuslaitos, Biomedicum Helsinki

TIMO E. STRANDBERG, LKT, geriatrian professori, sisätautien ja geriatrian erikoislääkäri Helsingin yliopisto ja HUS, sisätaudit ja kuntoutus Oulun yliopisto, elinikäisen terveyden tutkimuskeskus

KIRJALLISUUTTA

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, ym. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–88.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, ym. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232–45.
3. Lopez AD, Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol* 2019;48:1815–23.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, ym. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, ym. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. A Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631–9.
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, ym. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, ym. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289–97.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
9. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;41:2313–30.
10. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, ym. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2979–91.
11. Tovar J, Johansson M, Björck I. A multifunctional diet improves cardiometabolic-related biomarkers independently of weight changes: an 8-week randomized controlled intervention in healthy overweight and obese subjects. *Eur J Nutr* 2016;55:2295–306.
12. Gylling H, Plat J, Turley S, ym. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346–60.
13. Ostlund RE Jr, McGill JB, Zeng CM, ym. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy $\Delta 5$ -phytosterols and phytostanols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:e911–6.
14. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2012;10:2692.
15. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, ym. A comparison of the LDLcholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28.
16. General view on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene. Brussels: Scientific Committee on Food 2002. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out143_en.pdf.
17. Plant stanol esters. GRAS Notice no. GRN 000438. US Food and Drug Administration 2013.
18. Safety evaluation of certain food additives. Sixty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: World Health Organization 2009.
19. Dyslipidemiati. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 18.12.2017]. www.kaypahoito.fi.
20. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
21. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, ym. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
22. Plat J, Mensink RP. Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002;16:258–60.

SIDONNAISUUDET

Helena Gylling: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ravintoraisio Oy)

Piia Simonen: Ei sidonnaisuuksia

Petri T. Kovanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, Ravintoraisio Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen), muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)

Timo E. Strandberg: Apuraha (Amgen, MSD, NovoNordisk, Sanofi), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Boehringer, MSD, NovoNordisk, Orion, Sanofi, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (NovoNordisk), muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)