

PAWEŁ GLIBOWSKI, ANGELIKA PIETRAK, ZUZANNA RZĄD,
JULIA GLIBOWSKA

ŻYWIENIOWE I NIEŻYWIENIOWE CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA METABOLIZM CHOLESTEROLU

Streszczenie

Cholesterol odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu układu nerwowego, błon biologicznych, a także w syntezie składników, takich jak hormony steroidowe, kwasy żółciowe oraz witamina D₃. Funkcje te mogą być pełnione z udziałem cholesterolu syntetyzowanego w organizmie, dlatego nie ma zalecenia co do minimalnego poziomu spożycia tej substancji. Spożywane produkty żywnościowe, a także styl życia mają wpływ na zmiany w homeostazie cholesterolu, co może być pomocne w kontrolowaniu zaburzeń w metabolizmie cholesterolu, szczególnie w sytuacji jego nadmiernej kumulacji w osoczu. Na wysokie stężenie cholesterolu we krwi, szczególnie zawartego w lipoproteinach niskiej gęstości (LDL), narażone są najbardziej osoby starsze oraz otyłe. Również kobiety po menopauzie mogą mieć zakłócony metabolizm cholesterolu. W badaniach potwierdzono, że ilość cholesterolu we krwi można regulować poprzez wprowadzanie zmian w diecie oraz stylu życia, a najbardziej istotne jest zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, jak również zwiększenie częstotliwości spożywania posiłków z jednoczesnym zmniejszeniem ich objętości. Pozytywny dla zdrowia wpływ na homeostazę cholesterolu ma także zróżnicowana dieta bogata w błonnik rozpuszczalny, mleczne produkty fermentowane, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, sterole i stanole roślinne, białko sojowe, kurkuminę oraz likopen. Również umiarkowane spożycie alkoholu może wspomóc obniżanie poziomu cholesterolu LDL. Cholesterol pobrany z żywnością wpływa na metabolizm cholesterolu w organizmie człowieka, jednak z uwagi na profil lipidowy nie ma istotnego znaczenia. Wiele składników obecnych w żywności może skutecznie obniżać poziom cholesterolu, a ich spożywanie w odpowiednich ilościach może zastąpić farmakoterapię.

Słowa kluczowe: cholesterol, żywienie, dieta, metabolizm, sterole, stanole

Wprowadzenie

Cholesterol – 5-cholesteno-3β-ol – jest nierozpuszczalnym w wodzie steroidem, często przyporządkowywanym do frakcji lipidów. W organizmie cholesterol występuje

Dr hab. inż. P. Glibowski, prof. UP, lic. A. Pietrak, mgr Z. Rząd, J. Glibowska, Katedra Biotechnologii, Mikrobiologii i Żywienia Człowieka, Wydz. Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Skromna 8, 20-704 Lublin. Kontakt: pawel.glibowski@up.lublin.pl

w dwóch formach: wolnej i zestryfikowanej, czyli połączonej z długołańcuchowym kwasem tłuszczowym. Obie te postaci występują w osoczu krwi jako składnik lipoprotein odpowiedzialnych za transport cholesterolu do komórek, z czego ponad 50 % jest obecnych w lipoproteinach o małej gęstości (LDL). W ustroju człowieka średnia ilość cholesterolu całkowitego to 140 g, z czego ok. 5 g występuje w osoczu. Cholesterol jest składnikiem niezbędnym w organizmie człowieka. Synteza cholesterolu zachodzi głównie w wątrobie i jelicie cienkim, ale również w mózgu, gdzie odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu tego organu [31].

Cholesterol w organizmie może być egzogenny, czyli dostarczany wraz z pokarmem, a następnie wchłaniany w jelicie cienkim, a także endogenny, czyli syntetyzowany w organizmie [56]. Średnie spożycie tłuszczu przez ludzi wynosi $50 \div 100$ g dziennie, z czego cholesterol stanowi $250 \div 500$ mg. Źródłem cholesterolu w diecie są produkty pochodzenia zwierzęcego, głównie tłuszcze, ale również mięso, jaja oraz nabiał. Zapotrzebowanie organizmu na cholesterol jest całkowicie pokrywane przez syntezę endogenną, dlatego w praktyce człowiek nie potrzebuje cholesterolu z żywności. Obecnie w normach żywieniowych zarówno polskich [23], europejskich [17], jak i amerykańskich [15] nie limituje się poziomu cholesterolu w diecie osób zdrowych. W przypadku osób z cukrzycą zalecane jest ograniczanie spożycia cholesterolu do 300 mg, a w przypadku chorób sercowo-naczyniowych i hiperlipidemii – do 200 mg dziennie [63]. W procesach metabolizmu cholesterolu biorą udział liczne enzymy, białka i receptory, a zaburzenia ich pracy mogą mieć negatywne skutki, jak np. wystąpienie choroby neurodegeneracyjnej, związane z niedostateczną syntezą cholesterolu w mózgu [21], a także choroby układu sercowo-naczyniowego związane ze stanem zapalnym powstałym w wyniku akumulacji tego sterolu w makrofagach [65]. Tak istotne zatem jest, by kontrolować poziom cholesterolu i reagować na zmiany poprzez modyfikację diety oraz stylu życia.

Celem pracy był przegląd aktualnych doniesień dotyczących czynników związanych z dietą oraz stylem życia, które wpływają na poziom cholesterolu w osoczu.

Funkcje i metabolizm cholesterolu

Funkcje cholesterolu

Cholesterol jest ważnym składnikiem strukturalnym błon komórkowych i śródkomórkowych, a także otoczki mielinowej w tkance nerwowej. Jest głównym składnikiem sterolowym błon komórkowych zwierząt i stanowi średnio ok. 30 % lipidowej dwuwarstwy. Obecność cholesterolu w błonach komórkowych sprawia, że jest ona bardziej oporna na przekształcenia i mniej przepuszczalna. Wykazano, że tratwy membranowe działają jako platformy zaangażowane w sygnalizację w różnych procesach

komórkowych, takich jak regulacja immunologiczna, kontrola cyklu komórkowego, wymiana między błonami i zjawisko fuzji [64].

Cholesterol jest również istotnym składnikiem układu nerwowego. Odgrywa ważną rolę zarówno na etapie rozwoju, jak i w życiu dorosłym, a sam mózg zawiera 25 % całej puli cholesterolu w organizmie. Cholesterol stanowi kluczowy składnik w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Jest niezbędny do procesów komórkowych, np. proliferacji komórek glejowych, wzrostu neurytów, stabilności mikrotubul, synaptogenezy i mielinizacji. Większość cholesterolu w mózgu (80 %) występuje w postaci mieliny syntetyzowanej przez oligodendrocyty i komórki Schwanna [21].

Cholesterol bierze udział w procesie steroidogenezy – jest jedynym prekursorem sterydów, który po przetransportowaniu do mitochondriów rozpoczyna ich syntezę. Steroidogeneza prowadzi do wytworzenia aldosteronu i kortyzolu w korze nadnerczy oraz estrogenów, progesteronu i testosteronu w jajnikach i jądrach [56, 58].

W wątrobie z cholesterolu powstaje cholekalcyferol, czyli fizjologiczna witamina D₃. Cholekalcyferol pochodzi z diety, ale również jest wytwarzany z 7-dehydrocholesterolu, pochodnej cholesterolu, pod wpływem promieni słonecznych w reakcji fotochemicznej. Pod wpływem reduktazy 7-dehydrocholesterolu z substancji tej powstaje również cholesterol. Również w wątrobie cholesterol bierze udział w syntezie kwasów żółciowych, które są głównym składnikiem żółci i są syntetyzowane jako końcowy produkt metabolizmu cholesterolu [8, 11].

Synteza cholesterolu

Biosynteza cholesterolu zachodzi we wszystkich komórkach ustrojowych, ale w głównej mierze w wątrobie oraz jelicie cienkim (92 % nowo powstałego cholesterolu). Najbardziej nasiloną jest w okresie wzrostu komórek. Powstawanie cholesterolu w ustroju jest zależne od ilości cholesterolu wydalonego oraz pobranego wraz z dietą. W procesach przemiany cholesterolu endogennego największą rolę odgrywają wątroba oraz enterocyty, czyli komórki nabłonka jelita cienkiego. Biosynteza cholesterolu jest kosztownym energetycznie procesem wymagającym znacznych nakładów z udziałem acetylo-koenzymu A (acetylo-CoA), ATP, tlenu i czynników redukujących NADPH (zredukowany ester fosforanowy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) i NADH (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy) [12, 31].

Wchłanianie cholesterolu

Cholesterol jest cząsteczką hydrofobową, dlatego jego wchłanianie w jelitach musi być poprzedzone emulgowaniem, hydrolizą i solubilizacją micelną. Cholesterol w jelicie może pochodzić z diety, żółci, wydzielania jelitowego oraz ze złuszczonej komórki nabłonka. Z diety do jelita uwalnia się dziennie przeciętnie 300 ÷ 500 mg cholesterolu, a z żółci – 800 ÷ 1200 mg. Około 50 % cholesterolu zwykle jest wchła-

niane, a wcześniej ulega solubilizacji w micelach. Cholesterol żółciowy jest nieestryfikowany, a obecny w żywności częściowo tak, dlatego, zanim cholesterol zostanie przetransportowany do enterocytów, estry muszą zostać zhydrolizowane przez lipazę estru karboksylowego trzustki. Wychwyt cholesterolu egzogenego może być ułatwiony przez transporter Niemann-Pickle C1 Like 1 (NPC1L1), który znajduje się w błonie enterocytów w jelicie czczym. Ta część cholesterolu, która nie wypływa do światła jelita, jest ponownie estryfikowana w retikulum endoplazmatycznym w obecności acylotransferazy acylo-CoA:cholesterolowej (ACAT) [6]. Po estryfikacji jest włączany do chylomikronów wraz z triacyloglicerolami, fosfolipidami i apolipoproteiną B48 w celu dostarczenia ich do limfy. Proces ten jest ułatwiony dzięki obecności białka przenoszącego triacyloglicerole, które ułatwia także tworzenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) po estryfikacji w hepatocytach. Oprócz tego cholesterol może zostać przeniesiony do apolipoproteiny A1 HDL przez białko transporterowe ABCA1. Wątroba dostarcza do krwiobiegu cholesterol pozyskany z diety przez lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (VLDL). We krwi VLDL ulega przemianom w LDL i trafia do komórek docelowych, gdzie zostaje wprowadzony do wnętrza komórki poprzez swoje receptory na drodze endocytozy. Wewnątrz takiej komórki cholesterol jest transportowany między różnymi organellami, by tam móc spełnić swoje funkcje [31].

Reabsorpcja cholesterolu do wątroby zachodzi przez swoje heterodimery (ABCG5 oraz ABCG8). Proces ten nazywany jest krążeniem jelitowo-wątrobowym. Część reabsorbowanego cholesterolu jest przekształcana w estry cholesterolu. Jest to możliwe dzięki enzymowi acylotransferazie cholesterolowej (ACAT), który przyłącza kwas tłuszczowy do wolnej grupy hydroksylowej w cząsteczce sterolu [9]. Pozwala to uniknąć nadmiernej akumulacji wolnego cholesterolu w osoczu. Powstałe estry są przechowywane jako cytozolowe kropelki lipidów, a reszta jest wchłaniana jako wolny cholesterol. Nadwyżkę cholesterolu można wyeksportować do apolipoprotein A1 wolnych od lipidów w celu wytworzenia HDL. HDL są ostatecznie transportowane z tkanek obwodowych z powrotem do wątroby i jelita, gdzie cholesterol jest eliminowany lub przetwarzany, a także do narządów steroidowych, gdzie jest wykorzystywany do wytworzenia hormonów steroidowych [31].

Homeostaza cholesterolu

Utrzymanie odpowiedniego poziomu cholesterolu u ludzi jest regulowane przez pobieranie z diety, endogenną biosyntezę oraz usuwanie z organizmu poprzez wydalanie z żółcią z jelit [12]. RCT (ang. *reverse cholesterol transport*), zatem odwrotny transport cholesterolu to proces, w którym cholesterol z tkanek obwodowych jest transportowany do wątroby, a potem wydalany z żółcią do kału w formie neutralnych steroli (cholesterol i jego metabolity degradacji bakteryjnej jelit) i jako składnik kwasów żółciowych [9, 12]. Homeostaza może być regulowana na poziomie transkrypcyj-

nym i posttranskrypcyjnym. Na poziomie transkrypcyjnym poziom cholesterolu jest ściśle regulowany poprzez skoordynowane działanie białka wiążącego sterol (SREBP) i receptorów wątroby X (LXR). SREBP aktywuje ekspresję różnych genów związanych z metabolizmem cholesterolu, np. reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMGCR), który ogranicza szybkość syntezy cholesterolu, oraz receptorów LDL (wychytują LDL z osocza krwi). Gdy poziom cholesterolu w komórkach jest niski, to właśnie SREBP indukuje transkrypcję wielu genów odpowiedzialnych za biosyntezę cholesterolu [24]. LXR aktywowane są w odpowiedzi na podwyższony poziom cholesterolu (szczególnie form utlenionych). Jego rola bazuje na indukowaniu ekspresji białek zaangażowanych w absorpcję, transport i wydalanie cholesterolu [45].

Produkty spożywcze i składniki obecne w żywności wpływające na poziom cholesterolu

Mleczne produkty fermentowane

Mlecznym produktom fermentowanym przypisuje się efekt obniżania cholesterolu ze względu na obecne w nich żywe organizmy zwane probiotykami. Takie działanie wiąże się z kilkoma mechanizmami [39]. Duża liczba bakterii w ilości większej niż 10^8 jtk/g w spożywanej żywności może zapewnić przejście do jelita wystarczającej liczby bakterii, aby wywrzeć wpływ na metabolizm [52]. Za ingerencję w metabolizm cholesterolu mogą być odpowiedzialne sfingolipidy obecne w błonie komórkowej bakterii, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych na szczurach [46]. Jednym z mechanizmów jest wiązanie cholesterolu poprzez przyłączanie jego cząsteczek do błony komórkowej bakterii. Odpowiedzialny jest za to peptydoglikan obecny w mikroorganizmach. Zdolność do wiązania cholesterolu wykazują bakterie *Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus bulgaricus* [66]. Innym mechanizmem, poprzez który bakterie związane ze sfermentowanymi produktami mlecznymi mogą wywierać działanie hipocholesterolemiczne, jest hydroliza kwasów żółciowych, które podczas wchłaniania zwrotnego narażone są na mikrobiotę jelitową. Za to działanie odpowiedzialne są takie rodzaje jak *Lactobacillus* oraz *Bacteroides*. Ponadto bakterie jelitowe mogą wiązać kwasy żółciowe z cholesterolem, powodując ich wydalanie wraz z kałem. Mniejsza ilość kwasu żółciowego w krążeniu jelitowo-wątrobowym powoduje pobieranie cholesterolu z osocza do wątroby w celu syntezy kwasów żółciowych, co powoduje obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego. Za to działanie odpowiedzialne są bakterie z grupy *Lactobacillus* [22].

W jelicie grubym bakterie probiotyczne fermentują nietrawione węglowodany i wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, w tym octowy, propionowy i masłowy w zmiennych proporcjach, zależnych od fermentowanych substratów. Stwierdzono, że kwas octowy (prekursor cholesterolu) zwiększa całkowity cholesterol,

a kwas masłowy i propionowy hamują syntezę cholesterolu w wątrobie. Bakterie probiotyczne mogą również przekształcać cholesterol w koprostanol, który jest bezpośrednio wydalany z kałem, co zmniejsza wchłanianie cholesterolu [39].

Wykazano, że spożywanie dziennie trzech porcji jogurtu po 240 ml, wzbogaconego *L. bulgaricus* i *S. thermophilus*, obniża poziom cholesterolu o 5 ÷ 9 % w stosunku do grupy kontrolnej spożywającej dziennie 720 ml mleka, a efekty są widoczne już po jednym tygodniu. W innych badaniach wykazano, że jogurty zawierające *L. acidophilus* (szczep L-1) nie mają takiego wpływu w przypadku osób z podwyższonym poziomem cholesterolu [52].

Białko sojowe

Soja należy do roślin strączkowych i jest źródłem białka roślinnego. Za działanie obniżające cholesterol odpowiedzialne są prawdopodobnie białka β-konglicynina (βCG, 7S) i glicynina (11S). Szczególnie białko β-konglicynina z frakcją 7S może być trawione do peptydów – IAVPGEVA, IAVPTGVA i LPYP hamujących syntezę cholesterolu. Peptydy te hamują aktywność HMGCR w komórkach wątroby i promują pobieranie LDL przez szlak LDLR-SREBP2 [7].

Wielokrotnie wykazano, że białka roślinne w diecie obniżają poziom cholesterolu w osoczu w porównaniu z białkami zwierzęcymi. W metaanalizie badań klinicznych wykazano, że u ludzi średnie spożycie 47 g białka sojowego dziennie powodowało obniżenie cholesterolu LDL w osoczu o 13 % w porównaniu z osobami spożywającymi mięso. W badaniach *in vitro* wykazano, że peptydy białka sojowego mogą bezpośrednio wpływać na metabolizm lipidów w wątrobie [10].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego optymalną dzienną dawką białka sojowego jest 25 g. Taka ilość chroni przed nadmierną kumulacją cholesterolu w osoczu krwi [32]. W metaanalizie wykazano, że spożycie 25 g białka sojowego powoduje zmniejszenie frakcji LDL o 6 % [37].

Innym proponowanym mechanizmem jest również to, że białko sojowe w diecie może zmniejszyć wchłanianie cholesterolu, co zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach [10]. Peptydy z białka sojowego poprzez interakcję z cholesterolem lub jego metabolitami, neutralnymi sterolami i solami żółciowymi mogą również sprzyjać jego wydalaniu [16].

Cholesterol pokarmowy

Cholesterol pokarmowy już od dawna był niesłusznie oceniany jako substancja zaburzająca profil lipidowy. Wykazano jednak, że cholesterol dostarczony z dietą hamuje syntezę cholesterolu w wątrobie, więc zmiany w profilu lipidowym są nieznaczne [59]. Cholesterol egzogeny zwiększa poziom frakcji LDL oraz HDL, a w przypadku osób będących na diecie redukcyjnej oraz spożywających cholesterol umiarkowanie –

wzrasta tylko poziom HDL. Na ogół cholesterol egzogenny zmniejsza wchłanianie cholesterolu ogółem (np. pochodzącego z kwasów żółciowych) w jelitach i hamuje jego syntezę w wątrobie. W ten sposób reaguje większość osób, jednak ok. 25 % populacji cechuje się nadreaktywnością na cholesterol i przy jego spożyciu mogą mieć znaczny wzrost poziomu cholesterolu w osoczu. Potwierdzają to 4-tygodniowe badania przeprowadzone na dzieciach ($n = 54$) oraz dorosłych, którym w diecie dodano kolejno 550 mg i 640 mg cholesterolu w postaci dodatkowej porcji jajek. Większość osób zareagowała nieznacznymi zmianami stężenia cholesterolu, a tylko nieliczni (nadreaktywni) doświadczyli większych zmian. W przypadku osób będącym na deficycie kalorycznym zaobserwowano zmiany jedynie na poziomie HDL [2].

Mniejsze o 200 mg spożycie cholesterolu egzogenego dziennie wpływa na obniżenie o 5 mg/dl cholesterolu całkowitego, z czego 3,8 mg/dl pochodzi z LDL. Oszacowano również, że niskie spożycie cholesterolu powoduje liniowy wzrost stężenia tego sterolu we krwi, natomiast spożycie powyżej 300 ÷ 400 mg dziennie powoduje hiperboliczny wzrost jego stężenia. Wyższe spożycie cholesterolu powoduje zwiększoną konwersję cholesterolu do żółci, a w przypadku osób nadwrażliwych hamuje ekspresję receptora LDL, co sprzyja wzrostowi poziomu LDL w osoczu [19, 42].

Na egzogenny cholesterol organizm odpowiada poprzez zwiększenie różnych efektywności etapów związanych z odwrotnym transportem cholesterolu. Wykazano, że cholesterol z diety zwiększa aktywność acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT) i białka przenoszącego estry cholesterolu CETP (ang. *cholesterol ester transfer protein*) oraz promuje wypływ cholesterolu z makrofagów. Przy nadmiarze cholesterolu maleje również aktywność HMGCR, co powoduje zmniejszoną syntezę cholesterolu w wątrobie. Dodatkowo podczas odchudzania hamowany jest receptor LDL [2].

Sterole i stanole roślinne

Fitosterole, czyli sterole i stanole roślinne, to naturalnie występujące związki, strukturalnie podobne do cholesterolu. W odróżnieniu od cholesterolu zawierają dodatkowy hydrofobowy łańcuch węglowy [62]. Sterole są to związki nienasycone, czyli takie, które w swym pierścieniu zawierają podwójne wiązania, natomiast formy nasycone, czyli bez podwójnego wiązania, noszą nazwę stanoli. W produktach żywnościowych stanole występują w mniejszej ilości niż sterole i można je uzyskać poprzez uwodornienie steroli [26].

Fitosterolom przypisuje się właściwości obniżające wchłanianie cholesterolu w jelicie oraz obniżające poziom LDL w osoczu. Różnorodność budowy świadczy o ich zróżnicowanym działaniu. Na przykład β -sitosterol i stigmasterol działają silnie obniżająco na cholesterol we krwi, podczas gdy kampesterol wykazuje nieznaczący wpływ na jego poziom [62]. Dodatkowo stanole są bardziej stabilną formą steroli

i wykazują większą aktywność i skuteczność w redukcji zawartości cholesterolu [26]. Pierwsze korzyści stosowania steroli roślinnych zostały zaobserwowane już w latach 50. XX w., co było podstawą do zalecenia spożywania 2 g fitosteroli dziennie [43].

Fitosterole dzieli się na dwa typy: wolny i zestryfikowany, a z doświadczeń wynika, że zestryfikowane fitosterole zachowują skuteczność obniżania poziomu cholesterolu podobną do wolnych steroli lub nawet większą od nich, co może być związane z lepszą rozpuszczalnością i kompatybilnością z tłuszczami [62].

Różny poziom spożycia fitosteroli może wpływać na metabolizm cholesterolu. Spożycie 400 mg steroli dziennie może wpłynąć na zwiększone wydalanie cholesterolu ogółem nawet o 36 % w porównaniu z dietą deficytową w fitosterole. Również w przypadku frakcji LDL zauważono zmniejszenie jej zawartości o 5 %. W przypadku diety zawierającej 2 g steroli roślinnych obie te zmiany były dwukrotnie większe. W obu przypadkach zaobserwowano również zmniejszone wchłanianie cholesterolu, a poziom HDL nie zmienił się [43].

Ze względu na podobną budowę cholesterolu i fitosteroli są one wbudowywane w micelle w jelicie cienkim. Micelle tworzą się z kwasów żółciowych oraz cholesterolu, który następnie jest wchłaniany. W obecności fitosteroli cholesterol nie może się wiązać z micellami, więc jest wydalany z kałem. Dodatkowo fitosterole są bardziej hydrofobowe niż cholesterol, więc wykazują większe powinowactwo do miceli. W celu zmniejszenia wchłaniania cholesterolu z produktów bogatych w cholesterol zaleca się równoczesne spożywanie steroli i stanoli roślinnych [57].

Fitosterole występują niemal w każdym produkcie roślinnym, ale najbardziej skoncentrowane są w olejach oraz nasionach, zwykle w ilościach kilkuset mg w 100 g produktu. Poziom ten jest zazwyczaj niewystarczający, by osiągnąć widoczny efekt terapeutyczny, dlatego zdecydowano się na dodatek fitosteroli do żywności w ilości pozwalającej na realne obniżenie poziomu cholesterolu. Obecnie na rynku oferowane są margaryny i jogurty z takim dodatkiem [38].

Błonnik rozpuszczalny

Pod względem chemicznym błonnik pokarmowy to nieskrobiowe polisacharydy oraz ligniny, zaś od strony fizjologicznej to pozostałość komórek roślinnych oporna na działanie enzymów trawiennych człowieka [23]. Błonnik pokarmowy jest zazwyczaj klasyfikowany według różnych kryteriów fizykochemicznych, takich jak rozpuszczalność, lepkość i zdolność do fermentacji w jelicie grubym. Ze względu na rozpuszczalność w wodzie wyróżnia się błonnik rozpuszczalny (pektyna, guma guar, β -glukan, psyllium) i nierozpuszczalny (celuloza, lignina). Za obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego i LDL odpowiedzialne są włókna rozpuszczalne [36], zwłaszcza β -glukany z owsa i jęczmienia [27].

Produkty bogate w błonnik rozpuszczalny to: otręby owsiane, płatki owsiane, fasola, groszek, otręby ryżowe, ziarno jęczmienia, owoce cytrusowe, truskawki i miąższ jabłkowy. W badaniach klinicznych dowiedziono, że lepkie polisacharydy, takie jak pektyna i guma guar znacznie obniżają poziom całkowitego cholesterolu i frakcji LDL w osoczu, ale nie zmieniają poziomu HDL. Wykazano, że spożycie błonnika rozpuszczalnego w ilości 5 ÷ 15 g/dzień powoduje obniżenie poziomu cholesterolu LDL o 5 ÷ 13 %, zarówno u mężczyzn jak i kobiet. W jednej z metaanaliz oszacowano, że każdy 1 g błonnika rozpuszczalnego w wodzie odpowiada w diecie za zmniejszenie stężenia LDL średnio o 0,029 mmol/l [10].

Działanie hipocholesterolemiczne błonnika, szczególnie pochodzenia zbożowego, polega na tworzeniu lepkiej warstwy w jelicie cienkim, która uniemożliwia wchłanianie cholesterolu pokarmowego i kwasów żółciowych, co może zwiększać syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu i obniżać poziom cholesterolu LDL w osoczu krwi. Ponadto β -glukan z owsa może zwiększać wydalanie z żółcią kwasów żółciowych. Obniżone poziomy kwasów żółciowych w wątrobie aktywują 7-hydroksylazę cholesterolu, enzym ograniczający szybkość syntezy kwasu żółciowego z cholesterolu. Powoduje to zmniejszenie zawartości cholesterolu w wątrobie, a to przyspiesza usuwanie cholesterolu LDL z osocza [40]. W badaniach na szczurach zaobserwowano, że mechanizmy obniżające poziom cholesterolu we krwi przez włókna zbóż obejmują również przemiany metaboliczne regulowane biochemicznie [20].

Kwasy tłuszczowe

Do kwasów tłuszczowych o największym wpływie na homeostazę cholesterolu zalicza się izomery trans kwasów tłuszczowych (TFA), nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA). Natomiast jednonienasycone kwasy tłuszczowe cechują się nieznacznym wpływem na to zjawisko [42].

Izomery trans kwasów tłuszczowych mogą naturalnie występować w tłuszczach przeżuwaczy, np. CLA powstają z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w wyniku uwodornienia olejów [35] a także podczas smażenia [55]. Mimo że TFA przemysłowe powstają z PUFA, to nie pełnią żadnych funkcji życiowych. Choć badania obserwacyjne nie wykazują wyższego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przy wyższym spożyciu CLA, to jednak udowodniono, że wszystkie „tłuszcze trans”, niezależnie od pochodzenia, mają taki sam wpływ na cholesterol – podnoszą poziom LDL a obniżają poziom HDL [4]. Prawdopodobnie wiąże się to z hamowaniem LCAT, enzymu niezbędnego do tworzenia HDL przez TFA oraz ze zwiększeniem aktywności CETP [53]. TFA blokują również receptory aktywowane przez proliferatory peroksy-somów (PPAR α), co sprzyja kumulacji cholesterolu w osoczu [42].

Nasycone kwasy tłuszczowe wpływają na zwiększenie poziomu LDL oraz HDL poprzez hamowanie aktywności receptora LDL. Efekt podwyższenia poziomu LDL

jest zależny głównie od ilości cholesterolu oraz PUFA w diecie. Wykazano, że brak cholesterolu w diecie oraz spożywanie PUFA w ilości 5 ÷ 10 % dziennego zapotrzebowania energetycznego wpływa w nieznacznym stopniu na wzrost poziomu cholesterolu spowodowany nasyconymi kwasami tłuszczowymi. Również redukcja masy ciała nie wpływa na poziom LDL bez względu na poziom SFA w diecie [51].

Stwierdzono również, że im krótszy jest łańcuch długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, tym występuje większy efekt wzrostu poziomu LDL [50], a najsilniej zwiększają ten poziom kwasy laurynowy oraz mirystynowy [42]. Jedynym kwasem nasyconym o neutralnym działaniu jest kwas stearynowy. Dowiedziono nawet, że zmniejsza on wchłanianie cholesterolu, a także zwiększa jego wydalanie [10].

Kwasy tłuszczowe o pozytywnym wpływie na metabolizm cholesterolu to wielonienasycone kwasy tłuszczowe. PUFA zmniejszają syntezę cholesterolu poprzez zmniejszenie aktywności reduktazy HMGCo-A (3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A). Obniżają one również aktywność syntazy FPP (pirofosforanu farnezyli), enzymu uczestniczącego w syntezie cholesterolu. Największy wpływ mają kwasy arachidonowy, eikozapentaenowy (EPA) oraz dokozaheksaenowy (DHA). Wykazano, że hamują one transkrypcję mRNA na poziomie syntezy FPP. Wpływają również na mniejszą dostępność czynnika transkrypcyjnego SREBP1 i SREBP2 [28]. EPA i DHA (*n-3*) hamują CETP [42], natomiast *n-6* zwiększają aktywność receptora LDL [50]. Kwasy *n-3* za pośrednictwem LXR i/lub SREBP hamują również ekspresję genu NPC1L1, co powoduje obniżenie aktywności białka NPC1L1 [1]. Wzrost podaży PUFA *n-6* o 1 % w diecie powoduje redukcję cholesterolu całkowitego w osoczu o 1 mg/dl [42].

Kurkumina

Kurkumina jest to związek fenolowy obecny w korzeniach rośliny *Curcuma longa*, a zwykle jej zawartość w kurkumie sięga 2,71 ÷ 5,18 g w 100 g produktu. Substancja ta ma działanie obniżające poziom cholesterolu całkowitego, w tym frakcji LDL, poprzez ingerencję w jego metabolizm. Cholesterol może wiązać się z kurkumina i być wydalany przez żółć. Substancja ta zapobiega wchłanianiu cholesterolu poprzez zakłócenie tworzenia miceli. Wpływa również na zwiększenie aktywność receptorów LDL na poziomie mRNA [25].

W badaniach na myszach potwierdzono, że kurkumina hamuje CETP, a efekt hamujący aktywność HMGCR jest znacznie większy niż w przypadku lowastatyny, leku powszechnie stosowanego w celu obniżenia poziomu cholesterolu. Wykazano również, że kurkumina powodowała nadekspresję PPAR α i LXR α (receptorów X wątroby). Receptory te wpływają na regulację enzymów biorących udział w metabolizmie cholesterolu np. alfa-hydroksylazy cholesterolu 7 (CYP7A1), dzięki czemu zwiększa się konwersja cholesterolu do kwasów żółciowych [48].

Kurkumina obniża ekspresję NPC1L1, a więc obniża poziom białka NPC1L1, co powoduje hamowanie wychwytu cholesterolu. Zwiększa również ekspresję białka ABCA1, co wpływa na większy odpływ cholesterolu w RCT [18, 65].

Spożywanie ekstraktu z kurkuminy (trzy razy dziennie po 630 mg) przez 12 tygodni powoduje wzrost poziomu HDL o ok. 7 % oraz obniżenie poziomu LDL o ok. 13 % [61]. W innym doświadczeniu spożywanie dziennie 500 mg preparatu dyspersyjnego, zawierającego 70 mg kurkuminy, przez 8 tygodni spowodowało wzrost poziomu HDL o ok. 4 % , a obniżenie LDL o ok. 12 % [44].

Likopen

Likopen jest naturalnym pigmentem syntetyzowanym przez takie rośliny, jak: pomidor, arbuż, papaja, guawa i różowy grejpfrut. Odpowiada za ich czerwoną barwę. Z obserwacji wynika, że jest skuteczny w obniżaniu stężenia LDL, a także w zwiększaniu ilości HDL we krwi. Głównym źródłem likopenu w diecie większości ludzi są pomidory, które w 100 g zawierają nawet do 4,2 mg tej substancji. Ponadto u osób z umiarkowaną hipercholesterolemią niskie dawki likopenu mają porównywalną skuteczność obniżania cholesterolu do działania niskich dawek statyn [41].

Likopen może hamować syntezę cholesterolu na poziomie potranskrypcyjnym [41], a efekty hamowania HMGCR sięgają nawet 40 %. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych mężczyzn wykazano, że spożycie likopenu w ilości 60 mg dziennie przez 3 miesiące powoduje obniżenie poziomu LDL o 14 % [49]. Potwierdzono również, że likopen zwiększa wypływ cholesterolu z organizmu poprzez aktywację LXR i PPAR γ oraz indukcję ekspresji ABCA1 [41], a poprzez aktywację LXR wpływa na hamowanie aktywności białka NPC1L1, powodując zmniejszenie resorpcji cholesterolu w jelitach [67].

Odnotowano również, że likopen może zwiększać aktywność receptora LDL, a także modulację enzymu ACAT, jednak mechanizmy w tym przypadku nie są do końca poznane. Z przeglądu badań przeprowadzonych z udziałem ludzi wynika, że spożycie 25 mg likopenu dziennie, zarówno z diety, jak i z suplementów może obniżyć poziom cholesterolu całkowitego średnio o 7,55 mg/dl, z kolei 35 mg likopenu – o 18,5 mg/dl [41].

Alkohol

Już od dawna umiarkowane spożycie alkoholu było związane z obniżaniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych poprzez ingerencję w metabolizm cholesterolu. Wykazano, że regularne spożywanie alkoholu zwiększa produkcję HDL oraz powoduje obniżenie LDL, a szczególnie widoczne jest to u osób z hipercholesterolemią [29].

W badaniach, podczas których mężczyźni spożywali regularnie dwa drinki dziennie, a kobiety – jeden, zaobserwowano wzrost HDL o ok. 10 %. Duże spożycie etanolu (powyżej 60 g) podnosi poziom HDL bardziej niż umiarkowane [3].

Alkohol przyspiesza usuwanie cholesterolu poprzez regulację odwrotnego transportu cholesterolu zależnego od PPAR γ . Alkohol zwiększa również aktywność enzymu CYP7A1 biorącego udział w konwersji cholesterolu do kwasów żółciowych. Mechanizmy te zostały potwierdzone w badaniach na myszach [29]. Alkohol zwiększa również tempo estryfikacji cholesterolu przez zwiększenie aktywności LCAT, a także obniża aktywność CETP, jednak w tym przypadku dopiero duże spożycie etanolu ma znaczący wpływ. W zmianach tych pośredniczy ABCA1, główny promotor wypływu cholesterolu z komórek [3].

Spożycie alkoholu może sprzyjać również rozwojowi otyłości, a stan ten, szczególnie u osób starszych, może powodować wzrost stężenia cholesterolu. Prawdopodobnie uczestniczy w tym acetaldehyd, który zwiększa syntezę cholesterolu poprzez zwiększoną aktywność czynnika transkrypcyjnego SREBP1 [33].

Czynniki nieżywniowe wpływające na poziom cholesterolu

Płeć

Homeostaza cholesterolu może się różnić w zależności od płci, a przyczyną jest prawdopodobnie inny zasób hormonów. Kobiety mają estrogeny o właściwościach obniżających poziom cholesterolu we krwi, a niedobór estrogeny sprzyja zakłóceniom homeostazy cholesterolu. Estrogeny powodują niższą aktywność HMGCR u kobiet i zmienność białek regulatorowych. Kobiety przed menopauzą w porównaniu z mężczyznami mają wyższy poziom HDL we krwi oraz niższy poziom LDL, z kolei po menopauzie mają wyższy poziom LDL niż mężczyźni. Poziom HDL jest niezmienny [13]. Również spożycie cholesterolu wraz z dietą wpływa na odmienny poziom HDL u obu płci, tzn. u mężczyzn spożycie związane jest z obniżaniem poziomu tej frakcji, a u kobiet – ze wzrostem, jednak mechanizm tych zmian nie został jeszcze poznany [60].

Wiek

Wiek jest jednym z czynników wpływających na homeostazę cholesterolu w organizmie, a największe zmiany obserwuje się u osób starszych. Dzieci od narodzin reagują na cholesterol egzogenny tłumieniem syntezy *de novo* [14]. Wraz z wiekiem obserwuje się obniżanie poziomu HDL oraz wzrost LDL. Po 65. roku życia zwiększa się wchłanianie cholesterolu z 50 do 80 %, a więc stężenie cząstek LDL może się zwiększyć nawet o 34 mg/dl. Stężenie LDL we krwi wzrasta wraz z wiekiem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, niezależnie od aktywności fizycznej i odżywiania. Najbardziej znaczące mechanizmy u osób starszych to zmiany w szybkości usuwania LDL

poprzez osłabienie aktywności receptorów LDL. Liczba receptorów LDL w wieku 65 lat może się zmniejszyć nawet o 50 %, co powoduje wzrost LDL w osoczu nawet o 116 mg/dl [34].

Masa ciała

W stanie otyłości obserwuje się zmianę ekspresji genów i białek uczestniczących w homeostazie cholesterolu. Ustalono, że indeks masy ciała (BMI) powyżej 30 zakłóca RCT oraz hamuje wchłanianie cholesterolu poprzez NPC1L1. Wraz ze wzrostem masy ciała zwiększa się tempo syntezy cholesterolu poprzez wzrost aktywności HMGCR. U osób otyłych obserwuje się również zwiększoną aktywność enzymu CYP7A1 oraz mniejsze wiązanie LDL z ich receptorami. Wyższe BMI silniej oddziałuje na stężenie HDL, obniżając jego poziom, niż na stężenie LDL. Zwiększony poziom tkanki tłuszczowej jest źródłem CETP, co w konsekwencji sprzyja obniżaniu poziomu HDL. U osób otyłych zaobserwowano również niższą konwersję cholesterolu do kwasów żółciowych. Otyłość również powoduje zwiększenie ilości wolnych rodników tlenowych (ROS), co ma wpływ na większą aktywność HMGCR [33]. Otyłość wiąże się również ze zmniejszoną ekspresją genów biorących udział w metabolizmie cholesterolu, takich jak ABCA1 i ABCG1. To może wyjaśniać, dlaczego osoby otyłe mają niższy odpływ cholesterolu. U osób szczupłych obserwuje się zwiększoną aktywność lipazy wątrobowej oraz CETP, co może mieć związek z wyższym poziomem HDL. Wzrost stężenia HDL w osoczu po utracie masy ciała wywołany chirurgią bariatryczną wiąże się z poprawą wydajności wypływu cholesterolu poprzez szlaki SR-BI i zwiększoną ekspresję ABCG1. Stwierdzono również, że utrata masy ciała przez dietę bardzo niskokaloryczną zwiększa stężenie apolipoproteiny A1, bez poprawy odpływu cholesterolu. Utrata masy ciała wpływa na mniejszą zawartość sfingomieliny w cząsteczkach HDL, która ujemnie koreluje z wypływem cholesterolu [54].

Utrata masy ciała sprzyja zmianom frakcji LDL, a niekoniecznie HDL. Obniżenie masy ciała – średnio o 16 kg lub 16 % w stosunku do masy początkowej – wiąże się ze średnim obniżeniem poziomu cholesterolu całkowitego w osoczu o ok. 30 mg/dl, przy równoczesnej redukcji cholesterolu LDL. Na każdy kilogram ubytku masy ciała poziomy cholesterolu całkowitego oraz LDL są zmniejszane odpowiednio o 2 i 0,8 mg/dl [42].

Aktywność fizyczna

Regularna aktywność fizyczna jest korzystna w wielu aspektach zdrowotnych, m.in. dlatego, że wzmacnia profil lipidów w osoczu. Wpływ aktywności fizycznej na frakcje lipidowe jest największy w przypadku frakcji HDL, natomiast zmiany stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL są mniej jednoznaczne. Znacznie większy wpływ na poziom cholesterolu ma wysiłek fizyczny o wysokiej intensywności i dużej

częstości niż trening o umiarkowanej intensywności. Dodatkowo trening wytrzymałościowy zwiększa odpływ cholesterolu. Ustalono również, że brak aktywności fizycznej związany jest ze zmniejszonym poziomem HDL [30, 54].

Wpływ pory dnia oraz spożywanych posiłków

Dieta ma największy wpływ na zmiany ilości syntetyzowanego cholesterolu. Wskaźniki syntezy cholesterolu w organizmie różnią się w zależności od obecności cholesterolu i innych lipidów w diecie. Na przykład tłusty posiłek wpływa na zwiększenie wypływu cholesterolu z osocza poprzez zwiększenie aktywności CETP, a największy efekt uzyskuje się ok. 8 h po posiłku [54]. Tłuszcz z diety może również indukować jelitową syntezę cholesterolu [59]. Synteza cholesterolu jest najniższa w ciągu dnia, a największa w nocy [47]. W ciągu dnia szczyt syntezy cholesterolu przypada na czas kilku godzin po spożyciu posiłku. Różnica syntezy cholesterolu między dniem a nocą jest mniejsza w tkankach pozawątrobowych niż w wątrobie [59]. Uważa się, że wyższe spożycie energii w nocy sprzyja wzrostowi poziomu cholesterolu całkowitego oraz poziomu LDL, jednak mechanizm ten do tej pory nie został poznany [33]. Z kolei zmniejszanie energii w diecie wywołuje efekt ograniczający syntezę cholesterolu [33, 59]. Zaobserwowano mniejsze tempo syntezy cholesterolu w odpowiedzi na sześć posiłków w ciągu dnia w porównaniu z trzema. Wykazano również, że jeden dzień postu u ludzi skutkuje 95-procentowym zahamowaniem syntezy cholesterolu w porównaniu ze stanem po posiłku [5]. Obserwowane zmniejszenie szybkości syntezy cholesterolu po okresie głodzenia można przypisać zmniejszonej ekspresji białka wiążącego element sterolowy 2 (SREBP2). W konsekwencji mRNA kilku genów biorących udział w szlaku syntezy cholesterolu zostaje zahamowane o 40 ÷ 70 % po 24 h głodzenia [47].

Podsumowanie

Na wzrost poziomu cholesterolu, szczególnie zawartego w lipoproteinach niskiej gęstości, narażone są najbardziej osoby starsze oraz otyłe. Również kobiety po menopauzie mogą mieć zakłócony metabolizm cholesterolu. Czynniki te sprowadzają się do zakłóconej homeostazy cholesterolu, która może prowadzić do stanów zapalnych. Potwierdzono, że ilość cholesterolu na poziomie jego metabolizmu można regulować poprzez wprowadzenie zmian w diecie oraz w stylu życia, a najbardziej istotne jest zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, a także zwiększenie częstotliwości spożywanych posiłków na rzecz zmniejszenia ich objętości. Na właściwy poziom cholesterolu wpływ ma również zróżnicowana dieta bogata w błonnik rozpuszczalny, mleczne produkty fermentowane, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, sterole i stanole roślinne, białko sojowe, kurkuminę oraz likopen. Również umiarkowane spożycie alkoholu może wspomóc obniżanie poziomu cholesterolu LDL. Unikać nato-

miast należy nasyconych kwasów tłuszczowych oraz izomerów trans kwasów tłuszczowych. Choć cholesterol pochodzący z diety również wpływa na zmianę metabolizmu cholesterolu, jednak pod względem profilu lipidowego nie ma to istotnego znaczenia. Obecnie w przypadku hipercholesterolemii stosowane są najczęściej leki z grupy statyn. Ich długotrwałe spożycie często wiąże się z występowaniem niepożądanych skutków ubocznych, dlatego istotne jest, by wpływać na poziom cholesterolu również innymi sposobami. Wiele substancji obecnych w diecie ma potencjał hipocholesterolemiczny, a w odpowiednich dawkach mogą nawet zastąpić farmakoterapię.

Literatura

- [1] Alvaro A., Rosales R., Masana L., Vallvé J.C.: Polyunsaturated fatty acids down-regulate *in vitro* expression of the key intestinal cholesterol absorption protein NPC1L1: No effect of monosaturated nor saturated fatty acids. *J. Nutr. Biochem.*, 2010, 21 (6), 518-525.
- [2] Barona J., Fernandez M.L.: Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease. *Nutrients*, 2012, 4 (8), 1015-1025.
- [3] Brinton E.A.: Effects of ethanol intake on lipoproteins. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012, 14 (2), 108-114.
- [4] Brouwer I.A., Wanders A.J., Katan M.B.: Trans fatty acids and cardiovascular health: Research completed? *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2013, 67 (5), 541-547.
- [5] Cella L.K., van Cauter E., Schoeller D.A.: Effect of meal timing on diurnal rhythm of human cholesterol synthesis. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269 (5), 878-883.
- [6] Chang T.Y., Yamauchi Y., Hasan M.T., Chang C.: Cellular cholesterol homeostasis and Alzheimer's disease. *J. Lipid Res.*, 2017, 58 (12), 2239-2254.
- [7] Chatterjee C., Gleddie S., Xiao C.W.: Soybean bioactive peptides and their functional properties. *Nutrients*, 2018, 10 (9), #1211.
- [8] Chiang J.Y.L., Ferrell J.M.: Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Ann. Rev. Nutr.*, 2019, 39, 175-200.
- [9] Cohen D.E.: Balancing cholesterol synthesis and absorption in the gastrointestinal tract. *J. Clin. Lipidol.*, 2008, 2 (2), 1-3.
- [10] Cohn J.S., Kamili A., Wat E., Chung R.W.S., Tandy S.: Reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components: Mechanisms and implications. *Atheroscler. Suppl.*, 2010, 11 (1), 45-48.
- [11] Czarnańska A., Zielińska M.: Po co nam kwasy żółciowe w mózgu? *Kosm. Probl. Nauk Biol.*, 2020, 69 (1), 37-44.
- [12] Dávalos A., Fernández-Hernando C.: From evolution to revolution: miRNAs as pharmacological targets for modulating cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Pharmacol. Res.*, 2013, 75, 60-72.
- [13] De Marinis E., Martini C., Trentalance A., Pallottini V.: Sex differences in hepatic regulation of cholesterol homeostasis. *J. Endocrinol.*, 2008, 198 (3), 635-643.
- [14] Demmers T.A., Jones P.J.H., Wang Y., Krug S., Creutzinger V., Heubi J.E.: Effects of early cholesterol intake on cholesterol biosynthesis and plasma lipids among infants until 18 months of age. *Pediatrics*, 2005, 115 (6), 1594-1601.

- [15] U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services: Dietary guidelines for Americans 2020 - 2025. 9th ed. USDA, Washington 2020.
- [16] De Souza Ferreira E., Silva M.A., Demonte A., Neves V.A.: Soy β -conglycinin (7S globulin) reduces plasma and liver cholesterol in rats fed hypercholesterolemic diet. *J. Med. Food*, 2011, 14 (1-2), 94-100.
- [17] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J.*, 2010, 8 (3), #1461.
- [18] Feng D., Ohlsson L., Duan R.D.: Curcumin inhibits cholesterol uptake in Caco-2 cells by down-regulation of NPC1L1 expression. *Lipids Health Dis.*, 2010, 9, #40.
- [19] Grundy S.M.: Does dietary cholesterol matter? *Cur. Atheroscler. Rep.*, 2016, 18, #68.
- [20] Han S., Zhang W., Zhang R., Jiao J., Fu C., Tong Z., Zhang W., Qin L.: Cereal fiber improves blood cholesterol profiles and modulates intestinal cholesterol metabolism in C57BL/6 mice fed a high-fat, high-cholesterol diet. *Food Nutr. Res.*, 2019, 63, #1591.
- [21] Hussain G., Wang J., Rasul A., Anwar H., Imran A., Qasim M., Zafar S., Kamran S.K.S., Razzaq A., Aziz N., Ahmad W., Shabbir A., Iqbal J., Baig S.M., Sun T.: Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases. *Lipids Health Dis.*, 2019, 18, #26.
- [22] Jarocki P., Podleśny M., Glibowski P., Targoński Z.: A new insight into the physiological role of bile salt hydrolase among intestinal bacteria from the genus *Bifidobacterium*. *PLoS ONE*, 2014, 9 (12), #e114379.
- [23] Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., Charzewska J.: Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020.
- [24] Jeon T.I., Osborne T.F.: miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2016, 1861 (12), 2041-2046.
- [25] Kim M., Kim Y.: Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutr. Res. Pract.*, 2010, 4 (3), 191-195.
- [26] Kopeć A., Nowacka E., Piątkowska E., Leszczyńska T.: Charakterystyka i prozdrowotne właściwości steroli roślinnych. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2011, 3 (76), 5-14.
- [27] Kristensen M., Jensen M.G., Aarestrup J., Petersen K.E., Sondergaard L., Mikkelsen M.S., Astrup A.: Flaxseed dietary fibers lower cholesterol and increase fecal fat excretion, but magnitude of effect depend on food type. *Nutr. Metab.*, 2012, 9, #8.
- [28] Le Jossic-Corcos C., Gonthier C., Zaghini I., Logette E., Shechter I., Bournot P.: Hepatic farnesyl diphosphate synthase expression is suppressed by polyunsaturated fatty acids. *Biochem. J.*, 2005, 385 (3), 787-794.
- [29] Li M., Diao Y., Liu Y., Huang H., Li Y., Tan P., Liang H., He Q., Nie J., Dong X., Wang Y., Zhou L., Gao X.: Chronic moderate alcohol intakes accelerate SR-B1 mediated reverse cholesterol transport. *Sci. Rep.*, 2016, 6, #33032.
- [30] Lira F.S., Yamashita A.S., Uchida M.C., Zanchi N.E., Gualano B., Martins Jr E., Caperuto E.C., Seelaender M.: Low and moderate, rather than high intensity strength exercise induces benefit regarding plasma lipid profile. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2010, 2, #31.
- [31] Luo J., Yang H., Song B.L.: Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2020, 21, 225-245.
- [32] Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Wiklund O.: Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Zeszyty edukacyjne. *Kardiologia Polska*, 2019, 3, 12-103.

- [33] Mc Auley M.T.: Effects of obesity on cholesterol metabolism and its implications for healthy ageing. *Nutr. Res. Rev.*, 2020, 33 (1), 121-133.
- [34] Mc Auley M.T., Wilkinson D.J., Jones J.J.L., Kirkwood T.B.L.: A whole-body mathematical model of cholesterol metabolism and its age-associated dysregulation. *BMC Systems Biology*, 2012, 6, #130.
- [35] Mensink R.P., Katan M.B.: Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323 (7), 439-445.
- [36] Mugdil D., Barak S.: Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2013, 61, 1-6.
- [37] Nijjar P.S., Burke F.M., Bloesch A., Rader D.J.: Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: A review. *J. Clin. Lipidol.*, 2010, 4 (4), 248-258.
- [38] Nowak A.: Fitosterole w codziennej diecie. *Postępy Fitoterapii*, 2011, 1, 48-51.
- [39] Ooi L.G., Liang M.T.: Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: A review of *in vivo* and *in vitro* findings. *Int. J. Mol. Sci.*, 2010, 11 (6), 2499-2522.
- [40] Othman R.A., Moghadasian M.H., Jones P.J.: Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan. *Nutr. Rev.*, 2011, 69 (6), 299-309.
- [41] Palozza P., Catalano A., Simone R.E., Mele M.C., Cittadini A.: Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann. Nutr. Metab.*, 2012, 61 (2), 126-134.
- [42] Poli A., Marangoni F., Paoletti R., Mannarino E., Lupattelli G., Notarbartolo A., Aureli P., Bernini F., Cicero A., Gaddi A., Catapano A., Cricelli C., Gattone M., Marrocco W., Porrini M., Stella R., Vanotti A., Volpe M., Volpe R., Cannella C., Pinto A., del Toma E., La Vecchia C., Tavani A., Manzato E., Riccardi G., Sirtori C., Zambon A., Nutrition Foundation of Italy: Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008, 18 (2), 1-16.
- [43] Racette S.B., Lin X., Lefevre M., Spearie C.A., Most M.M., Ma L., Ostlund Jr R.E.: Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, 91 (1), 32-38.
- [44] Rahmani S., Agary S., Askari G., Keshvari M., Hatamipour M., Feizi A., Sahebkar A.: Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial: Curcumin supplementation for NAFLD. *Phytother. Res.*, 2016, 30 (9), 1540-1548.
- [45] Rotllan N., Fernández-Hernando C.: Micro RNA regulation of cholesterol metabolism. *Cholesterol*, 2012, #847849.
- [46] Sadrzadeh-Yeganeh H., Elmadfa I., Djazayeri A., Jalali M., Heshmat R., Chamary M.: The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. *Brit. J. Nutr.*, 2010, 103 (12), 1778-1783.
- [47] Schroor M.M., Sennels H.P., Fahrenkrug J., Jorgensen H.L., Plat J., Mensink R.P.: Diurnal variation of markers for cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and bile acid synthesis: A systematic review and the Bispebjerg study of diurnal variations. *Nutrients*, 2019, 11 (7), #1439.
- [48] Shin S.K., Ha T.Y., McGregor R.A., Choi M.S.: Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011, 55 (12), 1829-1840.
- [49] Silaste M.L., Alfthan G., Aro A., Kesäniemi Y.A., Hörrkö S.: Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. *Brit. J. Nutr.*, 2007, 98 (06), 1251-1258.
- [50] Siri-Tarino P.W., Chiu S., Bergeron N., Krauss R.M.: Saturated fats versus polyunsaturated fats versus carbohydrates for cardiovascular disease prevention and treatment. *Ann. Rev. Nutr.*, 2015, 35, 517-543.
- [51] Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B., Krauss R.M.: Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: Modulation by replacement nutrients. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2010, 12, 384-390.

- [52] St-Onge M.P., Farnworth E.R., Jones P.J.: Consumption of fermented and nonfermented dairy products: Effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 (3), 674-681.
- [53] Subbaiah P.V., Subramanian V.S., Liu M.: Trans unsaturated fatty acids inhibit lecithin: Cholesterol acyltransferase and alter its positional specificity. *J. Lipid. Res.*, 1998, 39 (7), 1438-1447.
- [54] Talbot C.P.J., Plat J., Ritsch A., Mensink R.P.: Determinants of cholesterol efflux capacity in humans. *Prog. Lipid. Res.*, 2018, 69, 21-32.
- [55] Tsuzuki W., Matsuoka A., Ushida K.: Formation of trans fatty acids in edible oils during the frying and heating process. *Food Chem.*, 2010, 123 (4), 976-982.
- [56] Użarowska M., Surman M., Janik M.: Dwie twarze cholesterolu: Znaczenie fizjologiczne i udział w patogenezie wybranych schorzeń. *Kosm. Probl. Nauk Biol.*, 2018, 67 (2), 375-390.
- [57] Włodarek D.: Mechanizm działania fitosteroli w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL we krwi. *Roczniki PZH*, 2007, 58 (1), 47-51.
- [58] Woźniak B.: Hormony steroidowe charakterystyka, zastosowanie, pozostałości w żywności pochodzenia zwierzęcego. *Med. Weter.*, 2010, 66 (3), 177-181.
- [59] Van der Wulp M.Y.M., Verkade H.J., Groen A.K.: Regulation of cholesterol homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013, 368 (1-2), 1-16.
- [60] Vincent M.J., Allen B., Palacios O.M., Haber L.T., Maki K.C.: Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2018, 109 (1), 7-16.
- [61] Yang Y.S., Su Y.F., Yang H.W., Lee Y.H., Chou J.I., Ueng K.C.: Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother. Res.*, 2014, 28(12), 1770-1777.
- [62] Yuan L., Zhang F., Jia S., Xie J., Shen M.: Differences between phytosterols with different structures in regulating cholesterol synthesis, transport and metabolism in Caco-2 cells. *J. Funct. Foods*, 2020, 65, #103715.
- [63] Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. *Diabetologia Praktyczna*, 2020, 6 (1), 1-106.
- [64] Zhang J., Li Q., Wu Y., Wang D., Xu L., Zhang Y., Wang S., Wang T., Liu F., Zaky M.Y., Hou S., Liu S., Zou K., Lei H., Zou L., Zhang Y., Liu H.: Cholesterol content in cell membrane maintains surface levels of ErbB2 and confers a therapeutic vulnerability in ERBB2-positive breast cancer. *Cell Commun. Signal.*, 2019, 17 (1), #15.
- [65] Zhao J.F., Ching L.C., Huang Y.C., Chen C.Y., Chiang A.N., Kou Y.R., Shyue S.K., Lee T.S.: Molecular mechanism of curcumin on the suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells and atherosclerosis. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012, 56 (5), 691-701.
- [66] Ziarno M., Bartosz P.: Wiązanie cholesterolu przez bakterie jogurtowe w modelowym soku jelitowym. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2007, 4 (53), 126-138.
- [67] Zou J., Feng D.: Lycopene reduces cholesterol absorption through the downregulation of Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2015, 59 (11), 2225-2230.

NUTRITIONAL AND NON-NUTRITIONAL FACTORS AFFECTING CHOLESTEROL METABOLISM

Summary

Cholesterol plays an important role in the functioning of the nervous system, biological membranes and in the synthesis of substances such as steroid hormones, bile acids and vitamin D3. Those functions

can be fulfilled with the participation of cholesterol synthesised in the body, therefore there is no recommendation as to the minimum level of consumption of this substance. The consumed foods and lifestyle impact changes in cholesterol homeostasis, which may be helpful in controlling disturbances in cholesterol metabolism, especially in the case of its excessive accumulation in plasma. The elderly and the obese are the worst affected by the risk of high blood cholesterol, especially by that contained in low-density lipoproteins (LDL). Also, postmenopausal women may have disturbed cholesterol metabolism. In numerous studies there is confirmation, that the amount of cholesterol in blood can be controlled by introducing changes into diet and lifestyle, and the most important are weight loss, increasing physical activity and increasing the frequency of meals while, at the same time, reducing the volume of food portions. Also, a positive health effect on cholesterol homeostasis have a varied diet rich in soluble fibre, fermented dairy products, polyunsaturated fatty acids, plant sterols and stanols, soy protein, curcumin and lycopene. Besides, moderate alcohol consumption can help lower the LDL cholesterol level. The cholesterol ingested with food affects the cholesterol metabolism in human body, however, from the point of view of the lipid profile, it is of no significant importance. Many of the ingredients present in food can effectively lower the level of cholesterol and, if consumed in the appropriate amounts, they may replace drug therapy.

Key words: cholesterol, nutrition, diet, metabolism, sterols, stanols ☒