

FARMACEVTSKO SVETOVANJE O UPORABI RASTLINSKIH STEROLOV/STANOLOV pri obravnavi bolnikov s hiperholesterolemijo



Hiperholesterolemija predstavlja enega vodilnih zdravstvenih problemov populacije zahodnega sveta, saj je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni, zato lahko upravičeno pričakujemo, da bodo v sodobnem načinu življenja rastlinski steroli/stanoli pridobivali čedalje večji pomen. Rezultati številnih raziskav potrjujejo, da v priporočenih odmerkih, ne glede na prehranjevalne navade posameznika, učinkovito vplivajo na zniževanje vrednosti plazemskih koncentracij LDL holesterola in celokupnega holesterola, zato jih je smiselno svetovati bolnikom s primarno in sekundarno hiperholesterolemijo kot tudi tistim ljudem, pri katerih obstaja tveganje za razvoj sekundarne hiperholesterolemije.

UVOD

Hiperholesterolemija je presnovna motnja, pri kateri je plazemska koncentracija LDL holesterola povišana glede na priporočene ciljne vrednosti [1, 2, 3]. Ločimo primarno in sekundarno hiperholesterolemijo. O primarni govorimo, kadar gre za mutacijo gena, ki določa sintezo LDL receptorjev. Je najpogostejša dedna metabolna motnja v celotni populaciji [4]. Delimo jo na družinsko homozigotno, družinsko heterozigotno in poligensko hiperholesterolemijo. Sekundarna hiperholesterolemija je posledica nezdravega načina življenja (hrana, bogata z nasičenimi maščobami, nezadostna telesna aktivnost), določenih bolezni (hipotiroza, nefrotični sindrom, holestaza, biliarna ciroza, anoreksija nervoza, disglobulinemija, Cushingov sindrom, akutna intermitentna porfirija) ali jemanja nekaterih zdravil (peroralni kontraceptivi, tiazidi, proteazni zaviralci, ciklosporin) [5].

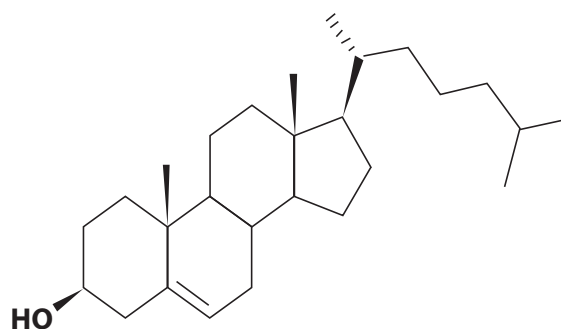
Obravnava hiperholesterolemije obsega farmakološke in nefarmakološke ukrepe. Ob svetovanju upoštevanja načel zdrave prehrane (omejitev vnosa nasičenih maščob in povečanje vnosa esencialnih dolgoverižnih nenasičenih maščobnih kislin, večji vnos vlaknin in antioksidantov, čim manj sladkorja in alkohola, nekadilstvo) in izvajanja redne telesne

aktivnosti [6] imamo na voljo učinkovita zdravila [7], med katera sodijo statini (simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin), zaviralci črevesne absorpcije holesterola (ezetimib) in njihove kombinacije s statini (simvastatin in ezetimib), fibrati (fenofibrat, gemfibrozil), izmenjevalci žolčnih kislin (pri nas jih ni več na tržišču) in kombinacije hipolipemikov z drugimi učinkovinami (atorvastatin in amlodipin). V sodobnem načinu življenja, v katerega težko vključimo vse nasvete glede zdravega načina življenja, čedalje večji pomen dobivajo farmacevtske oblike z rastlinskimi steroli/stanoli, ki učinkovito pripomorejo k zniževanju holesterola.

RASTLINSKI STEROLOI/STANOLOI

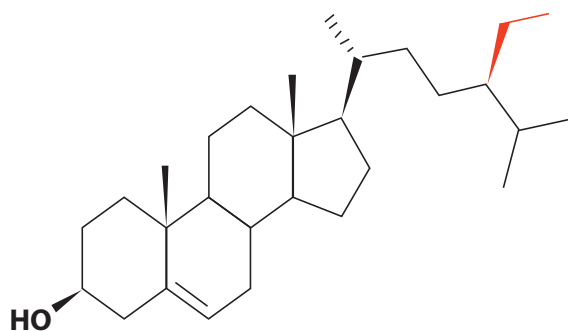
A. Rastlinski steroli/stanoli in njihova uporaba

Med več kot štiridesetimi odkritimi rastlinskimi steroli (fitosteroli) in stanoli (fitostanoli), ki jih zaužijemo ob uravnoteženem prehranjevanju, večino predstavljajo: sitosterol, kampesterol, stigmasterol, sitostanol in kampestanol [8]. Njihova strukturna formula je podobna strukturi formuli holesterola (Slika 1). Sestavljeni so iz steroidnega skeleta, polarne –OH skupine in izooktilne stranske verige. Obroči so v transkonfiguraciji, kar naredi molekulo planarno in rigidno, izjema je izooktilna stranska veriga, ki je fleksibilna. Polarna –OH skupina daje molekuli amfilni značaj ter omogoča ustrezno orientacijo v membrani, tako da je v fosfolipidnih dvoslojih obrnjena proti vodni fazi, medtem ko je hidrofobni steroidni obroč zakopan v verige membranskih fosfolipidov [9].



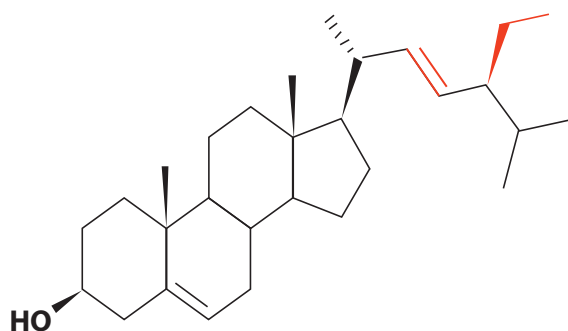
Slika 1. Strukturna formula holesterola

Strukturna formula β -sitosterola (Slika 2) se od strukturne formule holesterola razlikuje po bolj razvejani izooktilni stranski verigi, kjer ima na mestu C24 vezano –C₂H₅ skupino. Najdemo ga v prtljikavi palmi, bučnih semenih, riževih otrobih, pšeničnih kalčkah, koruznem olju in soji.



Slika 2. Strukturna formula β -sitosterola

V strukturni formuli stigmasterola (Slika 3) imamo na mestu C24 vezano C_2H_5 skupino, med mestoma C22 in C23 je prisotna dvojna vez. Veliko ga je v sojinem olju, bučnih semenih, semenih navadne ogrščice, najdemo pa ga tudi v različni zelenjavi, oreščkih in tudi v nepasteriziranem mleku. Uporablja se kot prekursor v proizvodnji sintetičnega progesterona [10].



Slika 3. Strukturna formula stigmasterola

Stanoli so nasičeni steroli (nimajo dvojne vezi v strukturi steroidnih obročev). Primer: s hydrogenacijo dvojne vezi med mestoma C5 in C6 β -sitosterol konvertira v sitostanol. Stanoli so v naravi manj zastopani kot steroli. Rastlinski steroli/stanoli se za razliko od holesterola, za katerega je značilna 50 % absorpcija, slabo absorbirajo iz prebavnega trakta (kampesterol 10–15 %, sitosterol 4–7 %, sitostanol 1 %), zato jih človek večinoma izloči [8]. Imajo pa to lastnost, da se hitreje kot holesterol razporedijo v tako imenovane mešane micelle, preko katerih s pomočjo žolčnih kislin prehajajo maščobne kisline in v maščobi topne snovi, kot so holesterol in v maščobi topni vitamini, v plazmo. Ker so v tem procesu hitrejši kot holesterol, ga praktično izrinejo iz micela in na ta način preprečijo, da bi holesterol iz hrane prehajal v telo in povečeval količino prostokrožnega LDL holesterola in skupnega holesterola v krvi.

V naši naravni prehrani dobimo le majhne količine rastlinskih sterolov. Človek, ki uživa tipično zahodno prehrano, jih zaužije povprečno 150 do 300 mg dnevno, kar ne vpliva pomembno na njihovo učinkovanje pri zniževanju plazemske koncentracije holesterola, saj pri tej koncentraciji rastlinski steroli ne vplivajo bistveno na absorpcijo [11]. Od leta 1950 je znano, da večje količine lahko vplivajo na količino absorbiranega holesterola v prebavnem traktu in tako znižujejo holesterol v plazmi. Zanimanje strokovne javnosti so pritegnili šele po letu 1990,

ko so razvojni tehnologi v živilski industriji razvili postopke za pridobivanje večjih količin rastlinskih sterolov in jih z z esterifikacijo maščobnih kislin pričeli dodajati živilom z nizko vsebnostjo maščob, kot so margarina, jogurt, manj mastno mleko, kruh [12–14]. V zadnjih dvajsetih letih so bile narejene številne raziskave, v katerih so preizkušali učinkovitost in varnost uporabe z rastlinskimi steroli obogatenih živil. Rezultati so bili podobni pri bolnikih z izolirano hiperholesterolemijo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in med drugim tudi pri bolnikih, zdravljenih s statini. Prve raziskave so vključevale ljudi z normalno ali rahlo povišano vrednostjo holesterola v krvi [15]. V randomizirani, dvojno slepi raziskavi je 95 preiskovancev tri tedne in pol uživalo namaz z dodatkom 3,2 g rastlinskih sterolov ali placebo dnevno. V intervencijski skupini so ugotovili znižanje vrednosti plazemske koncentracije LDL holesterola za 13 % in celokupnega holesterola za 8 % [16]. V meta-analizi, ki je vključevala obdobje od leta 1967 do leta 2003, je bilo vključenih 4596 bolnikov. Ugotovili so, da uživanje 3,4 g rastlinskih sterolov/stanolov dnevno vpliva na znižanje vrednosti plazemske koncentracije LDL holesterola za 11 %. Razlike s skupino, ki je prejela placebo, so bile statistično značilne [17]. V meta-analizi, ki je zajela obdobje od leta 1976 do leta 2004, so ugotovili, da uživanje 2,3 g rastlinskih sterolov/stanolov na dan signifikantno zniža vrednosti plazemskih koncentracij LDL holesterola in celokupnega holesterola pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, brez opaženih stranskih učinkov. Poleg tega so ugotovili, da je odstotek znižanja vrednosti plazemskih koncentracij LDL holesterola in celokupnega holesterola primerljiv pri ljudeh z in brez primarne hiperholesterolemije. Izpostavili so, da predstavlja uživanje rastlinskih sterolov/stanolov varno in učinkovito dodatno terapijo tudi pri otrocih, katerim samo z dieto ali s predhodno uvedeno terapijo ne morejo ustrezno znižati plazemskih vrednosti holesterola [4]. Novejše študije koristnost jemanja rastlinskih sterolov/stanolov še dodatno potrjujejo. Tudi ena zadnjih raziskav na Švedskem, ki vključuje kar 37.150 moških in 40.502 žensk, dokazuje obratno sorazmerje med količino zaužitih rastlinskih sterolov in vrednostjo serumskega holesterola [18]. Ugotovili pa so, da rastlinski steroli/stanoli ne vplivajo oziroma zelo malo vplivajo na plazemske vrednosti HDL in VLDL holesterola [7]. Znižanje vrednosti plazemske koncentracije celokupnega holesterola je ob kontroliranem in načrtnem dodajanju rastlinskih sterolov celo primerljivo z znižanjem, ki ga dosežemo ob jemanju prve generacije statinov [19]. V študijah so ugotavljali učinkovitost rastlinskih sterolov kot dodatek k zdravljenju s statini. Pri bolnikih, ki imajo genetsko določen osnovni metabolizem holesterola tak, da je absorpcija holesterola visoka in sinteza holesterola nizka, statini, ki vplivajo na sintezo holesterola, ne morejo dovolj znižati LDL holesterola. Glede na to, da so ti bolniki zato bolj izpostavljeni srčno-žilnim zapletom, je dodatek inhibitorjev absorpcije holesterola, med katere spadajo rastlinski steroli/stanoli, zelo smiselno, zato konstantno potekajo številne študije, ki preučujejo kombinacije teh zdravilnih učinkovin [20]. Pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo, ki so prejeli simvastatin, so ob dodatku rastlinskih sterolov ugotovili dodatno znižanje plazemske koncentracije holesterola za 16–20 % [21, 22]. V manjši raziskavi, kjer so bili vključeni sladkorni bolniki, ki so prejeli pravastatin, se je ob dodatku stanolnih estrov plazemska koncentracija holesterola dodatno znižala



za 14 % [23]. Tudi v številnih drugih študijah ugotavljajo, da predstavljajo rastlinski steroli učinkovit dodatek pri zdravljenju s hipolipemiki. [24–26]. Njihov učinek je podoben učinku ezetimiba, s katerim imajo v osnovi podoben način delovanja [27].

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III trdi, da uživanje 2–3 g rastlinskih sterolov/stanolov na dan zniža vrednost plazemske koncentracije LDL holesterola za 6–15 % [28]. Te trditve se ujema s prehranskimi priporočili Ameriškega združenja za srce, ki je leta 2006 navedlo, da bi moral posameznik vsakodnevno uživati hrano z rastlinskimi steroli/stanoli. Menijo, da največji učinek dosežemo z zaužitjem 2 g rastlinskih sterolov/stanolov dnevno [29].

Tudi slovenska raziskava, v katero je bilo vključenih 41 ljudi s hiperholesterolemijo, ki niso izpolnjevali kriterijev za farmakološko zdravljenje, potrjuje koristne učinke rastlinskih sterolov [30].

Večina študij, ki se nanaša na zniževanje vrednosti plazemske koncentracije holesterola s pomočjo rastlinskih sterolov/stanolov, temelji na njihovem vnosu v telo s hrano. Čedalje večji pomen pa dobiva tudi vnos rastlinskih sterolov/stanolov v obliki tablet oziroma kapsul. Prednost takega vnosa je točno določena količina učinkovine, vgrajene v farmacevtsko obliko, in lahka vključitev rastlinskih sterolov/stanolov k običajnim obrokom, brez prisiljenih sprememb vsakdanjih prehranjevalnih navad posameznika [31–34]. Učinki rastlinskih sterolov/stanolov so neodvisni od osnovnega prehranjevalnega vzorca [35]. Pomembno je, da jih ne uživamo na prazen želodec, ampak skupaj s hrano, saj s tem povečamo njihovo učinkovitost [36]. Ob jemanju peroralnih farmacevtskih oblik ni vnosa večjih količin kalorij, zato predstavljajo rastlinski steroli/stanoli v taki obliki ustrezen dodatek k dieti, ki se svetuje ob ugotovljeni hiperlipidemiji [34]. Farmacevtska oblika predstavlja preprostejšo in bolj priročno obliko jemanja glede na priporočila, da naj bi jih vključevali kot dodatek k strategiji kombinirane terapije za zniževanje LDL holesterola skozi daljše časovno obdobje [37]. Za zmanjšanje smrtnosti, kot posledice ishemične bolezni srca in srčnega infarkta, bi morala kombinirana terapija za zniževanje LDL holesterola trajati vsaj dve, najbolje pa pet let [38, 39].

B. Polemike glede uživanja rastlinskih sterolov/stanolov v obogatenih živilih ali v farmacevtskih oblikah

Rastlinski steroli/stanoli znižujejo vrednosti plazemskih koncentracij karotenoidov (β -karotena, likopena, luteina), kar lahko vpliva na večjo pojavnost srčno-žilnih bolezni in določenih oblik raka, degeneracijo makule, zmanjšanje imunske odpornosti (pogoste sekundarne pljučne infekcije), nastanek ledvičnih kamnov in kamnov v sečnem mehurju, oslabelost sečnega mehurja, vnetja nožnične sluznice, zmanjšanje plodnosti, vnetja dlesni, prebavne motnje, hibavo rast pri otrocih, aknavost ter mikrocitno hipokromično anemijo [40]. Posebna komisija držav članic Evropske unije se je zato posvetovala z Znanstvenim odborom za hrano (SCF), ki je v svojem mnenju »Splošni pregled dolgoročnih posledic uživanja zvišanih vrednosti fitosterolov iz različnih prehranskih virov, s posebnim poudarkom na β -karotenu« z dne 26. septembra 2002 potrdil potrebo po označevanju fitosterolov, estrov

fitosterolov, fitostanolov in estrov fitostanolov. Navedel je, da ni dokazov o dodatnih prednostih pri vnosih, višjih od 3 g dnevno. Poudaril je, da se je višjim vnosom od 3 g dnevno potrebno izogibati, saj povzročajo številne neželene učinke. Vključeni so tudi v Uredbo Evropske komisije o označevanju živil in sestavin živil z dodanimi fitosteroli, estri fitosterolov, fitostanoli in estri fitostanolov z dne 31. marca 2004 (št. 608).

Preučevali so vpliv rastlinskih sterolov/stanolov na bolnike s sitosterolemijo, redko dedno boleznijo, pri kateri je absorpcija le-teh povečana. Pri teh bolnikih gre za okvaro posebnih eksekrecijskih proteinov (ABCG5 in ABCG8), ki se nahajajo v tankem črevesu in jetrih. Odgovorni so za eliminacijo rastlinskih sterolov/stanolov in preprečevanje njihove akumulacije v telesu [41, 42]. Osem tednov so spremljali uživanje z rastlinskimi steroli obogatene margarine (3 g rastlinskih sterolov/dan) pri bolnikih s hipersterolemijo. Prva kontrolna skupina je vključevala heterozigote za fitosterolemijo, druga kontrolna skupina pa bolnike brez te dedne bolezni. Rezultati so pokazali, da je uživanje obogatene margarine v obeh skupinah znižalo LDL holesterol za 11 %, medtem ko so bile vrednosti drugih lipoproteinov nespremenjene, vrednosti plazemskih koncentracij kampesterola in sitosterola pa so bile v obeh kontrolnih skupinah primerljive in signifikantno nepomembne [43].

ZAKLJUČEK

Glede na številne raziskave, ki potrjujejo varnost uporabe rastlinskih sterolov/stanolov, jih kot preventivo pred srčno-žilnimi boleznimi, v odmerku 2–3 g dnevno, lahko svetujemo bolnikom s primarno in sekundarno hiperholesterolemijo, kot tudi tistim ljudem, pri katerih obstaja tveganje za razvoj sekundarne hiperholesterolemije. V bodoče bi bilo rastlinske sterole/stanole smiselno vključiti v farmacevtsko svetovanje ob meritvah holesterola, ki jih izvajamo v lekarni. Pri ljudeh, ki redno hodijo v lekarno na te meritve, bi tako tudi v lekarniški praksi spremljali rezultate jemanja in jih ovrednotili.

REFERENCE

- [1] Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N. B. et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
- [2] De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
- [3] Keber I., Fras Z., Gužič-Salobir B., Jug B., Šabovič M., Vodopivec-Jamšek V.: Rehabilitacija in sekundarna preventiva po srčnem infarktu. Nacionalna klinična smernica. Ljubljana, Ministrstvo za zdravje, 2004.
- [4] Moruši K. G., Oosthuizen W., Opperman A. M.: Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis 2006; 25 (1): 41–48.
- [5] Guyton A. H., Hall J. E.: Textbook of medical physiology (11. izdaja). Philadelphia, Pennsylvania 2006.
- [6] Ur. l. RS št.: 39/2005. Resolucija o nacionalnem programu prehranske politike 2005–2010; 3681.1.2.
- [7] Inštitut za varovanje zdravja RS: Register zdravil RS XI, September 2008.
- [8] Katan M. B., Grundy S. M., Jones P. et al.: Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965–978.
- [9] Boyer R. F. 2005: Lipidi, biološke membrane in transport. V: Temelji biokemije. 2. izdaja Ljubljana, Študentska založba: 208–240.
- [10] http://www.lipidlibrary.co.uk/Lipids/plant_st/index.htm.
- [11] Normén L. A., Brants H. A., Voorrips L. E., Andersson H. A., Van Den Brandt, Goldbohm R. A.: Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 141–148.
- [12] Schweitzer C., Moran K., Timmermann F.: Phytosterols: Esterified phytosterols are saved and approved by FDA for a cholesterol-lowering claim in some foods. *Nutra Wrld* 2002; 40–43.

- [13] Pouteau E. B., Monnard I. E., Piguet-Welsch C., Groux M. J. A., Sagalowicz L., Berger A.: Non-esterified plant sterols solubilized in low fat milks inhibit cholesterol absorption: A stable isotope double-blind crossover study. *Eur J Nutr* 2003; 42 (3): 154–164.
- [14] Noakes M., Clifton P. M., Doornbos A. M., Trautwein E. A.: Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2005; 44 (4): 214–222.
- [15] Normen L., Holmes D., Frolich J.: Plant sterols and their role in combined use with statins for lipid lowering. *Curr Opin Investigational Drugs* 2005; 6: 307–316.
- [16] Weststrate J. A., Meijer GW: Plant sterol-enriched margarine and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 334–343.
- [17] Chen J., Wesley R., Shamburek R., Pucino F.: Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: Plant sterols and stanols versus policosanols. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (2): 171–183.
- [18] Klingberg S., Ellegård L., Johansson I., Hallmans G., Weinehall L., Andersson H., Winkvist A.: Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 993–1001.
- [19] Jenkins D. J., Kendall C. W., Marchie A. et al.: Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolaemic participants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 380–387.
- [20] Silbernagel G., Fauler G., Renner W., Landl E. M., Hoffmann E. M., Winkelmann B. R., Boehm B. O., März W.: The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2009; 50: 334–41.
- [21] Gylling H. K., Radhakrishnan R., Miettinen T. A.: Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. *Circulation* 1997; 96: 4226–4231.
- [22] Becker M., Staab D., Von Bergmann K.: Treatment of several familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993; 122: 292–296.
- [23] Gylling H. K., Miettinen T. A.: Effects of inhibition of cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *J Lipid Res* 1996; 37: 1776–1785.
- [24] Nigon F., Serfaty-Lacrosniere C., Beucler L. et al.: Plant sterol enriched margarine lowers plasma LDL-cholesterol? in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 634–640.
- [25] Neil H. A. W., Meijer G. W., Roe L. S.: Randomized controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156: 329–337.
- [26] Simons L. A.: Additive effect of plant sterol ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 737–740.
- [27] Fras Z., Mikhailidis D. P.: Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: the SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe In Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2467–2476.
- [28] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. NIH Publication No. 02 – 5215. September 2002.
- [29] Lichtenstein A. H., Appel L. J., Brands M., Carnethon M., Daniels S., Franch H. A., Franklin B., Kris-Etherton P., Harris W. S., Howard B., Karanja N., Lefevre M., Rudel L., Sacks F., Van Horn L., Winston M., Wylie-Rosett J.: Diet and lifestyle Recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 114.
- [30] Lainščak M., Fras Z.: Z nefarmakološkimi ukrepi ob hiperholesterolemiji – ali imamo nove možnosti? *Isis* 2006; 15: 56–58.
- [31] Denke M. A.: Lack of efficacy of low dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 392–396.
- [32] McPherson T. B., Ostlund R. E. Jr, Goldberg A. C., Bateman J. H., Schimmoeller L., Spilburg C. A.: Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 889–896.
- [33] Goldberg A. C., Ostlund R. E. Jr, Bateman J. H., Schimmoeller L., McPherson T. B., Spilburg C. A.: Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006; 97: 376–379.
- [34] Acuff R. V., Cai D. J., Dong Z. P., Bell D.: The lipid lowering effect of plant sterol ester capsules in hypercholesterolemic subjects. *Lipids in Health and Disease* 2007; 6: 11.
- [35] Maki K. C., Davidson M. H., Umporowicz D. M. et al.: Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 33–43.
- [36] Doornbos A., Meynen E. M., Duchateau G. S., van der Knaap H. C., Trautwein E. A.: Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 325–333.
- [37] Berger A., Jones P. J. H., Abumweis SS: Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. 2004; 3: 5–24.
- [38] Law M. R., Wald N. J., Thompson S. G.: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 1994; 308: 367–372.
- [39] Law M. R., Wald N. J., Rudnicka A.: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta analysis. *Br Med J* 2003; 326: 1423–1429.
- [40] Oberbeil K.: Z vitamini do zdravja. Prešernova družba. 2004.
- [41] Berge K. E., Tian H., Graf G. A., Yu L., Grishin N. V., Shultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H. H.: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolaemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771–1775.
- [42] Lee M. H., Lu K., Hazard S., Yu H., Shulenin S., Hidaka H., Kojima H., Allikmets R., Sakuma N., Pegoraro R. et al.: Identification of a gene ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 2001; 27: 79–83.
- [43] Stalenhoef A. F. H., Hectors M., Denmacker P. N. M.: Effect of plant sterol-enriched margarine on plasma lipids and sterols in subjects heterozygous for phytosterolaemia. *J Int Med* 2001; 49 (2): 163–166.

Erika Hrobat

Erika Hrobat, mag. farm.