



ScienceDirect'te bulunan içerik listeleri

Atherosclerosis

dergi ana sayfası: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

atherosclerosis



Bitki sterolü ve bitki stanolü araştırmalarının ilerlemesi ve geleceği: Maastricht toplantısı raporu

ÖZET

Anahtar Kelimeler:

Bitki steroller
Bitki stanoller
Kolesterol
Beslenme

Son yıllarda elde edilen çok sayıda kanıt, bitki steroller ve bitki stanoller eklenmiş gıdaların serum LDL kolesterol konsantrasyonlarını düşürdüğünü göstermektedir. Ancak, bu kadar çok veriye rağmen çok sayıda bilimsel soru hala cevaplanmamıştır. Bu makalenin amacı, Hollanda'nın Maastricht kentinde düzenlenen bilimsel toplantıya katılan 60 akademik ve endüstriyel uzmanın bitki steroller ve bitki stanollerinin sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin görüşlerini özetlemektir.

Toplantı katılımcıları, etkinlik profili oluşturma, yanıt vermede heterojenlik, LDL-K düşürmenin ötesindeki etkiler ve bitki sterolü ve stanol tüketiminin gıda formülasyonu yönleri gibi konuları tartışmıştır. Ayrıca, yüksek dolaşımdaki bitki sterol konsantrasyonlarının potansiyel ateroskleroz ile ilgili hususlar tartışılmıştır. Bitki sterollerinin potansiyel ateroskleroz çözümlene kadar >200 klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak bitki sterolü kullanımının riske karşı faydası olumludur. Bitki sterolü ve bitki stanolü araştırmalarındaki bu konulara ilişkin kanıtlar sunulmuş ve mümkün olan yerlerde fikir birliğine varmak için kullanılmıştır. Bitki sterolü ve bitki stanolü etkinliğini inceleyen son nokta çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu, ancak böyle bir çalışma için en iyi belirteç ve en iyi tasarım konusunda net bir görüş olmadığı sonucuna varılmıştır. Mevcut bilimsel kanıtlara dayanarak, bitki steroller ve bitki stanollerinin serum kolesterolünü düşürmek için beslenme seçenekleri olarak kullanılması önerilmektedir.

1. Giriş

Bitki steroller ve bitki stanollerinin etkinliği ve güvenliğine ilişkin ilk uzman toplantısı 2001 yılında İtalya'nın Stresa kentinde düzenlenmiştir. Sonuç olarak, serbest bitki ve bitki stanoller ve ester formundaki bitki steroller ve bitki stanoller ile yapılan 41 plasebo kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analiz yayınlanmıştır [1]. Günde 2 g bitki sterolü veya bitki stanolü alımının serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) konsantrasyonlarını %10'a kadar düşürdüğü ve daha yüksek alımlarda çok az ek fayda sağladığı konusunda fikir birliğine varılmıştır. Takip eden yıllarda, birçok yetkili ve bilimsel kuruluş, serum LDL-K'yi ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltmak için sağlıklı bir beslenmenin parçası olarak bitki sterolü ve bitki stanolü eklenmiş ürünlerin kullanımına yönelik sağlık beyanlarını tavsiye etmiş veya onaylamıştır [2-8].

KVH, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir ve KVH için başlıca önleme hedefi LDL-K konsantrasyonlarının azaltılmasıdır [9]. Bu perspektifte, mevcut tüm müdahale stratejilerinden elde edilen sonuçlar, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azaltmak için serum LDL-K konsantrasyonunu beslenmeyle düşürmenin, lipid düşürücü ilaçlarla (örneğin HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) düşürmek kadar değerli olduğunu göstermektedir [10,11]. Bitki steroller veya bitki stanoller eklenmiş gıdaların serum LDL-K konsantrasyonlarını düşürdüğüne dair kanıtların bolluğu, bitki sterolü ve bitki stanolü eklenmiş ürünlerin mevcut beslenme kılavuzlarına dahil edilmesine yönelik tavsiyelerle sonuçlanmıştır [2,12,13]. Bitki steroller ve bitki stanoller, kolesterol ile yapısal benzerlikler paylaşan yaygın beslenme bileşenleridir.

Alışılmış diyetlerden ortalama bitki sterolü alımı yaklaşık 250 mg/gün olup, bitki stanolü alımı oldukça düşüktür ve her ikisi de esas olarak bitkisel yağlardan, tahıl ürünlerinden, kabuklu yemişlerden, tohumlardan, meyvelerden ve sebzelere elde edilir. İnsan diyetinde en bol bulunan bitki steroller β -sitosterol, kampesterol ve stigmasterol iken, bitki stanoller (doymuş türevler) daha az bulunur ve esas olarak sitostanol ve kampestanolden oluşur [14]. İnsanlar bitki sterollerini ve bitki stanollerini sentezleyemezler ve serum konsantrasyonları bağırsak emilimi ve safra salgısının sonucudur. Ortalama olarak, plazma sitosterol konsantrasyonları 3,8 ila 16,0 μ M ve kampesterol konsantrasyonları 6,9 ila 27,9 μ M arasında değişir [15], plazma bitki stanol konsantrasyonları normal popülasyonda 0,05 ila 0,3 μ M arasında değişmektedir [16]. Bitki steroller veya bitki stanolü tüketimi, bağırsak kolesterol emilimini azaltarak LDL-K konsantrasyonlarını düşürür, bu da daha sonra endojen kolesterol sentezini artırır ve LDL reseptör ekspresyonunu yukarı doğru düzenler [17,18]. Bununla birlikte, son görüşler bitki steroller ve bitki stanollerinin transintestinal kolesterol atılımını artırarak serum kolesterolünü düşürebileceğini de göstermektedir [19].

Geçtiğimiz on yıllar boyunca üretilen veri miktarına rağmen, bazı bilimsel sorular hala devam etmektedir. Buna göre, bu derlemenin amacı 60 akademik ve endüstriyel uzmanın bitki steroller ve bitki stanollerinin sağlık üzerindeki etkileriyle ilgili konulardaki düşüncelerini özetlemektir. Bu uzmanlar 30 Ekim - 1 Kasım 2011 tarihleri arasında Hollanda'nın Maastricht kentinde bir araya gelerek kardiyovasküler sağlık yönetiminde bitki steroller ve bitki stanollerinin geçmişi, bugünü ve geleceği ile ilgili çeşitli spesifik konuları tartışmışlardır. Bitki steroller ve bitki stanollerinin dozları, serbest sterol ve stanollerin eşdeğer ağırlıkları olarak ifade edilmiştir.



2. Bitki steroller ve bitki stanollerinin kolesterol düşürücü etkinliği

2001'deki ilk Stresa toplantısından bu yana, bitki steroller ve bitki stanoller ve bunların esterleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Abumweis ve arkadaşları 2008 yılında bitki sterol ve stanol çalışmalarının güncellenmiş bir meta-analizini yayınlamıştır [20]. Bu meta-analizde 59 çalışma tanımlanmış ve 1,5-2,0, 2,1-2,5 ve > 2,5 g/gün bitki sterolü veya stanol alımları için sırasıyla 0,29, 0,32 ve 0,42 mmol/L LDL-K azalmaları ile doz-yanıt etkisi gösterilmiştir. Bu sonuçlar, Demonty ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanan güncellenmiş bir meta-analiz ile uyumludur [21]. Demonty ve ark. tarafından yapılan meta-analiz 141 deneme kollu 84 çalışmayı içermiş ve ortalama 2,15 g/gün bitki sterolü veya stanol dozu için -0,34 mmol/L (%95CI: -0,36 ila -0,31) veya -%8,8'lik bir ortalama havuzlanmış LDL-K düşürücü etki bildirmiştir. Bu son meta-analizde, 21 ila 182 gün arasında değişen bir süre için 0,45-9,00 g/gün aralığında bitki steroller ve bitki stanollerinin doz-yanıt etkileri arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bitki steroller ve bitki stanoller arasında hesaplanan maksimal LDL-K düşürücü etkiye %6,7'lik anlamlı olmayan bir fark bulunurken, bitki steroller ve bitki stanoller için havuzda hesaplanan maksimal LDL-K düşürücü etki %12,3'tür [21]. Serbest ve esterleştirilmiş bitki sterolü ve stanolü, yağ bazlı ve yağ bazlı olmayan gıda formatları veya süt ürünleri ve süt ürünleri olmayan gıdaların doz-cevap eğrilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

2010 yılında, günde 9 g'a kadar bitki stanol esterlerinin günlük alımının serum lipoprotein konsantrasyonları üzerindeki etkisini değerlendiren iki yüksek doz çalışması yayınlanmıştır. Mensink ve arkadaşları bitki stanolü alımı ile LDL-K'nin düşürülmesi arasında doğrusal bir doz-yanıt ilişkisi göstermiş, 9 g/gün alımında LDL-K konsantrasyonunda kontrole kıyasla %17'lik bir azalma görülmüştür [22]. Benzer bir etki büyüklüğü, 8,8 g/gün bitki stanolü alımında kontrole kıyasla %17,4'lük bir azalma bildiren Gylling ve arkadaşları tarafından da görülmüştür [23]. Buna karşılık, bitki steroller ile yapılan yüksek doz çalışmaları daha az tutarlı sonuçlar göstermiştir. Clifton ve arkadaşları ester olarak verilen 6,6 g/gün bitki sterolü alımında LDL-K konsantrasyonunda başlangıç seviyesine göre %12,4'lük bir azalma bulurken [24], Davidson ve arkadaşları ester olarak verilen 3 g/gün bitki sterolü alımına kıyasla 9 g/gün alımında ek bir LDL-K düşürücü etki bulamamıştır [25]. Ancak, Gylling ve arkadaşları, Clifton ve arkadaşları ile Davidson ve arkadaşlarının farklı gıda matrisleri kullandıkları ve bu nedenle çalışmalar arasındaki karşılaştırmaların sınırlı geçerliliğe sahip olabileceği unutulmamalıdır. Musa-Veloso ve arkadaşları [26] tarafından yapılan bir meta-analiz, bitki stanol esterleri ile yukarıda bahsedilen yüksek doz çalışmalarını içermektedir. Musa-Veloso ve arkadaşları tarafından yapılan bu meta-analiz, 182 deneme kolunu temsil eden 114 çalışmayı içeren ve bitki steroller ve bitki stanoller için ayrı ayrı LDL-K düşürmede doz-yanıt etkilerini değerlendiren bitki sterolü veya stanol tüketimi üzerine en büyük ve en güncel meta-analizdir [26]. Bitki sterolü ve bitki stanolü alım aralığı 0,2-9,0 g/gün iken bitki sterolü ve bitki stanolü alımının 4,0 g/gün olduğu sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (yani 4 çalışma, bitki sterolü içeren 2 tabaka ve bitki içeren 4 tabaka). Bu yazarlar (I) bitki stanoller (%16,4) ve bitki stanol esterleri (%17,1) için maksimum LDL-K düşürücü etkinin, bitki steroller (%8,3) ve bitki sterol esterleri (%8,4) için maksimum LDL-K düşürücü etkilerden önemli ölçüde daha büyük olduğunu ve (II) bitki stanollerinin önerilen 2 g/gün dozunu aşan alımlarının LDL-K konsantrasyonunda ilave ve doza bağlı azalmalarla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna cevaben Demonty ve arkadaşları, yüksek dozlarda elde edilebilecek maksimal etkiler hakkında kesin sonuçlara varmanın geçerliliğine ilişkin endişelerini dile getirmişlerdir [27]. Bu endişe (I) sınırlı sayıda yüksek doz çalışmasının mevcut olması ve (II) düşük doz bitki sterol tabakalarının, düşük doz bitki stanol tabakalarına kıyasla orantısız olmasının potansiyel etkisine dayanmaktadır.

Bu endişe Maki ve arkadaşları tarafından bir başyazıda paylaşılmıştır [28]. Musa Veloso ve arkadaşları, yürütücü bir çalışma olarak, Sialvera ve arkadaşları [29] tarafından en son yayınlanan plasebo kontrollü bitki sterol esterleri müdahale çalışmasını dahil ederek doz-yanıt değerlendirmelerini yeniden analiz etmişlerdir; bu çalışmada 4 g/gün bitki sterol esterleri tüketimi üzerine LDL-K konsantrasyonlarında %19,7'lik bir düşüş görülmüş ve 15 düşük doz bitki sterol tabakası (bitki sterolü ve bitki stanolü veri setleri arasında paylaşılan en düşük olan < 0,8 g/gün alım) hariç tutulmuştur [30]. Bu yeniden değerlendirme, bitki sterollerine kıyasla bitki stanoller ve bitki sterol esterlerine kıyasla bitki stanol esterleri için önemli ölçüde daha büyük bir göreceli maksimal LDL-K düşürücü etki şeklindeki bulgularını etkilememiştir. Musa-Veloso ve arkadaşlarının meta-analizinin yanı sıra, Talati ve arkadaşları [31] da bitki steroller ile bitki stanollerinin karşılaştırmalı etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Meta-analiz, sağlıklı veya hiperkolesterolemik hastalarda (n = 531) bitki steroller ile bitki stanollerinin yan yana etkisini değerlendiren 14 kör (13 çift, 1 tek) randomize kontrollü çalışmayı içermektedir. Bitki sterolü ve bitki stanolü alım aralığı 0,6-2,5 g/gündür ve bu aralıkta bitki steroller ve bitki stanoller arasında LDL-K düşürücü etkiye istatistiksel veya klinik bir fark tespit edilmemiştir [31]. Bu son bulgu, sadece daha yüksek alımlarda bitki steroller ve bitki stanollerinin etkisi arasında bir fark tespit edilebilirken daha düşük alımlarda etkilerin daha benzer olduğunu gösteren Musa-Veloso tarafından yapılan meta-analizle de uyumludur.

Bu soruyu yanıtlamak için özel olarak tasarlanmış denemeler yapılmadan önce, bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin daha yüksek dozlarda göreceli etkinliği hakkında sonuçlara varılamaz. Bu çalışmalarda yüksek doz bitki sterolü ve bitki stanolü alımının etkileri birebir karşılaştırılmalıdır. Bitki steroller ve bitki stanoller için şu anda tavsiye edilenden daha yüksek alımlarda (> 2 g/gün) klinik bir rol olup olmadığı sorusu aktif olarak tartışılmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında, daha yüksek bitki steroller ve bitki stanoller alımıyla gerçekten daha büyük bir LDL-K düşürücü etkiye ulaşılabiliriyorsa, LDL-K'deki her ilave düşüş KVH riskini azaltma açısından faydalı olduğundan bu oldukça cazip olacaktır [10,11]. Yüksek dozda bitki sterolü ve bitki stanolü eklenmiş ürünlerin klinik faydasının yanı sıra, maliyet-fayda oranı ve tüketicilerin uyumu gibi pratik etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, şu anda tavsiye edilen bitki steroller ve bitki stanoller alımı 2 g/gün'dür, ancak EFSA yakın zamanda bitki steroller ve bitki stanoller eklenmiş ürünler için 3 g/gün dozuna yönelik yapılmış bir sağlık talebini onaylamıştır [7] ve bu dozu 4 g/gün'e kadar hafifçe artırmak mümkün olacaktır.

2.1. Sonuç

3 g/gün'e kadar olan dozlarda bitki steroller ve bitki stanollerinin eşit kolesterol düşürücü etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir [7,31]. Son çalışmalar, bitki steroller ve stanollerinin daha yüksek dozlarda (> 2 g/gün) LDL-K düşürücü potansiyel ek etkisine işaret etmektedir, ancak daha yüksek alımlar için önerilerde bulunulmadan önce ek etkiyi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2. Tavsiye

Bitki sterollerinin ve stanollerinin kolesterol düşürücü etkinliğini 3 g/gün'ün üzerindeki dozlarda karşılaştıran klinik çalışmalar, daha yüksek alımlarda eşit ve ek etkinliklerini desteklemek adına gereklidir.

3. Bitki steroller ve bitki stanollerinin etkileri popülasyonlar arasında farklılık gösterir mi?

Bitki steroller ve bitki stanollerinin serum kolesterol konsantrasyonları üzerindeki etkilerini değerlendiren müdahale çalışmaları sadece sağlıklı gönüllülerde değil, aynı zamanda tip 2 diyabet (T2DM) hastaları, metabolik sendrom (MetS) hastaları ve ailesel hiperkolesterolemi (AH) hastaları gibi farklı hastalıklı popülasyonlarda da gerçekleştirilmiştir.



Bu popülasyonlarda gözlemlenen etkiler, yalnızca klinik faydayı optimize etmek için değil, aynı zamanda fenotipik yanıtların altında yatan mekanizmaları araştırmak açısından da ilgi çekicidir. T2DM ve MetS hastalarında bitki steroller ve bitki stanollerinin etkilerini değerlendiren en az 10 çalışma bulunmaktadır. Baker ve arkadaşları 2009 yılında, T2DM tanısı konmuş hastalarda ($n = 138$) bitki sterolu ve stanol tüketiminin serum lipoprotein konsantrasyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için beş randomize, plasebo kontrollü çalışmanın meta analizini gerçekleştirmiştir [32]. Bitki sterolu veya stanol tüketimi (1,6-3,0 g/gün) toplam ve LDL-K konsantrasyonlarını sırasıyla 0,26 ve 0,31 mmol/L oranında önemli ölçüde azaltmıştır; bu da sağlıklı bireylerde görülen azalmalarla karşılaştırılabilir. MetS hastalarında bitki steroller ve bitki stanoller ile yapılan çalışmalar daha az tutarlı sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalar hem bitki sterollerinin hem de bitki stanollerinin MetS hastalarında serum total kolesterol ve LDL-K konsantrasyonlarını düşürebildiğine dair önemli kanıtlar sunarken [29,33,34], çalışmalar aynı zamanda bitki sterolu tüketimiyle LDL-K konsantrasyonlarında azalma bulamamıştır [35,36]. Birlikte ele alındığında, T2DM ve MetS hastalarında yapılan çalışmalar, LDL-K düşüşünün derecesinde büyük değişkenlik göstermektedir (bkz. Tablo 1) ve düşüşler %0 ila %20 arasında değişmektedir [37]. Ortalama 1,85 g/gün bitki steroller ve bitki stanoller alımında, T2DM hastalarında ortalama LDL-K düşüşü 0,23 mmol/L (%6,3) ve 3,24 g/gün bitki steroller ve bitki stanoller alımı MetS hastalarında ortalama 0,64 mmol/L (%15,6) LDL-K düşüşü ile sonuçlanmaktadır. Buna karşılık, sağlıklı bireylerde 1,85 g/gün bitki steroller ve bitki stanoller tüketildikten sonra ortalama LDL-K azalması 0,34 mmol/L (%8,6) ve 3,24 g/gün bitki steroller ve bitki stanoller tüketildikten sonra LDL-K konsantrasyonu 0,40 mmol/L (%11,0) azalmaktadır [21]. Bu, sağlıklı kontrollerde gözlenen etkilere kıyasla T2DM hastalarında biraz daha küçük bir yanıt ve MetS hastalarında daha büyük bir yanıt olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, TAG konsantrasyonundaki azalmalar MetS hastalarında T2DM hastalarına göre daha fazladır. MetS hastalarını içeren çalışmalarda daha az tutarlı sonuçlar, metabolik sendromu tanımlayan kriterlerdeki geniş aralığa atfedilebilir [2,38]. Tanımdaki bu geniş aralık nedeniyle, hastalar farklı metabolik özelliklere sahipken MetS tanısı alabilir ve bu da LDL-K düşürme etkinliğini değiştirebilir. MetS hastalarındaki çeşitlilik içinde hangi özelliklerin yanıtı belirleyebileceğini tanımlamak zorlu bir görevdir.

MetS ve T2DM hastaları, esas olarak kolesterol dışı sterol ölçümlerine dayanarak tipik olarak düşük emilim ve yüksek kolesterol sentezine sahip olarak sınıflandırılır. Lathosterol konsantrasyonları mutlak kolesterol sentezini yansıtırken sitosterol, kampesterol ve kolestanol konsantrasyonları diyet kolesterol emiliminin vekil belirteçleridir. Sadece birkaç çalışma, sterol dengesi ve çift izotop teknikleri gibi doğrudan yöntemler kullanarak mutlak kolesterol sentezini ve emilimini gerçekten ölçmüştür [39]. Miettinen ve arkadaşları tarafından yapılan bir inceleme göre, vekil belirteçler her koşul ve durumda kolesterol metabolizmasını yeterince yansıtmamaktadır, bu nedenle kolesterol dışı vekil belirteçlerin apaçık olduğu varsayılarken dikkatli olunmalıdır [40]. Buna ek olarak, sağlıklı bireylerde kolesterol sentezi ve kolesterol emilimi arasında karşılıklık var gibi görünmektedir, ancak bu ilişki kolesterol sentezi ve emilimi arasındaki bağlantının işlevsiz hale gelebileceği hastalıklı popülasyonlarda daha az açıktır [40]. Bu durum, hastalıklı popülasyonlarda taşıyıcı belirteçlerin değeri sorusunu gündeme getirmektedir. Yalnızca taşıyıcı belirteçlere dayanarak, MetS ve T2DM hastaları yanlışlıkla düşük emici olarak sınıflandırılabilir, oysa bitki sterollerine ve bitki stanollerine karşı gözlenen yüksek yanıtı aksini göstermektedir. Buna ek olarak, serum kolesterol dışı sterollerin ve stanollerin ölçümü genel olarak standartlaştırılmamış veya kalite kontrollü değildir, bu da ölçümlerin güvenilirliğini ve sonuçların yorumlanmasını daha da kötüleştirir.

AH hastalarında bitki steroller ve bitki stanollerinin LDL-K düşürme kapasitesini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. AH, çok yüksek serum LDL-K konsantrasyonları ve yüksek erken KKH insidansı ile karakterizedir, bu nedenle en azından ergenlerde ve yetişkinlerde tedavi modaliteleri kolesterol düşürücü ilaçlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, AH hastaları mevcut tedavilerine ek tedavi olarak bitki steroller veya bitki stanoller eklenmiş gıdalardan da faydalanabilir. 2006 yılında, birincil amacı heterozigot AH hastalarından ($n = 124$) bitki steroller ve bitki stanollerinin serum lipid konsantrasyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek olan dört randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesi yapılmıştır [41]. Dahil edilen çalışmaların süresi 4 ila 12 hafta arasında değişmekte olup bitki steroller ve bitki stanoller eklenmiş sürülebilir ürünler ortalama 2,3 g/gün dozunda uygulanmıştır.

Tablo 1
T2DM ve MetS hastalarında bitki steroller/stanolere ile yapılan çalışmaların özellikleri.

Referans	Hastalar (n)	Tasarım	Süre	Bitki sterol/stanol dozu* g/gün (matris)	TCH'deki Değişim (mmol/L) ^b	LDL-K'deki Değişim (mmol/L) ^b	HDL-K'deki Değişim (mmol/L) ^b	TAG'daki Değişim (mmol/L) ^b
Gylling ve Miettinen, 1994	T2DM (11)	RC	6 hafta	Stanollar: 3.0 (sürülebilir ürün)	-0.36, -5.8%	-0.37, -9.3%	0.11, + %10.7	-0.06, -1.3%
Gylling ve Miettinen, 1996	T2DM (8)	PA	7 hafta	Stanollar: 3.0 (sürülebilir ürün)	-0.7, -10.5%	-0.6, -14.3%	-0.05, -2.1%	Değişiklik yok
Lee ve arkadaşları, 2003	T2DM (81)	PA	12 hafta	Steroller: 1.6 (sürülebilir ürün)	-0.12, -1.9%	-0.10, -2.3%	0.03, + %2.4	-0.17, -8.5%
Lau ve arkadaşları, 2005	T2DM (14)	RC	3 hafta	Steroller: 1.8 (sürülebilir ürün)	-0.36, -6.2%	-0.84, -25.9%	0.10, + %7.3	0.53, + %19.6
Yoshida ve arkadaşları, 2006	T2DM (13)	RC	3 hafta	Steroller: 1.8 (bar)	-0.07, -1.3%	-0.08, -2.2%	Değişiklik yok	-0.06, -2.8%
Plat ve arkadaşları, 2009	MetS (18)	PA	9 hafta	Stanoller: 2.0 (yoğurtlu içecek)	-0.81, -10.9%	-0.66, -11.7%	0.05, + %4.3	-0.46, -31.7%
Gagliardi ve arkadaşları, 2010	MetS (35)	PA	5 hafta	Steroller: 2.4 (sürülebilir ürün)	-0.29, -5.4%	-0.49, -15.1%	-0.18, -15.9%	Değişiklik yok
Hernández-Mijares ve arkadaşları, 2011	MetS (24)	PA	12 hafta	Steroller: 2.0 (az yağlı süt)	0.12, + %2.0	-0.02, -0.5%	0.03, + %2.7	0.25, + %16.0
Sialvera ve arkadaşları, 2011	MetS (108)	PA	8 hafta	Steroller: 4.0 (yoğurtlu içecek)	-1.01, -16.3%	-0.83, -19.8%	Değişiklik yok	-1.11, -22.1%
			Ortalama bitki sterol/stanol dozu (g/gün)	Ortalama yanıt				
				TCH'deki Değişim (mmol/L)	LDL-K'deki Değişim (mmol/L)	HDL-K'deki Değişim (mmol/L)	TAG'daki Değişim (mmol/L)	
T2DM hastaları								
Ağırlılandırılmamış			2.24	-0.32, 5.1%	-0.40, -10.8%	0.04, + %3.7	0.05, + %1.4	
Denek sayısına göre ağırlılandırılmış			1.85	-0.20, 3.2%	-0.23, -6.3%	0.04, -3.1%	-0.06, -3.7%	
MetS hastaları								
Ağırlılandırılmamış			2.60	-0.50, 7.7%	-0.50, -11.8%	-0.03, -2.2%	-0.33, -9.5%	
Denek sayısına göre ağırlılandırılmış			3.24	-0.71, 11.3%	-0.64, -15.6%	-0.03, -2.2%	-0.66, -13.9%	

RC, Randomize çapraz tasarım.

PA, Paralel kol kontrollü tasarım.

*Doz, serbest sterollerin ve stanollerin eşdeğer ağırlıkları olarak ifade edilmiştir.

^bDeğişiklikler plaseboya kıyasla ifade edilmiştir.



Plasebo ile karşılaştırıldığında, serum LDL-K konsantrasyonları ortalama 0,64 mmol/L (%95 CI -0,86, -0,43 mmol/L) düşüyle %10-15 oranında azalmıştır. Heterozigot AH hastalarının hedef konsantrasyonlara ulaşmak için LDL-K'lerini en az %40 oranında azaltmaları gerekmektedir [41]; bu da bitki sterolu veya stanol alımının tek başına kolesterol hedeflerine ulaşmak için yeterli olmadığını göstermektedir. Bitki sterolu veya stanol alımı, AH hastalarının tedavisinde kolesterol düşürücü stratejilere ek bir etki sunmaktadır ve bu durum, lipid düşürücü ilaçların genç yaşta tavsiye edilmemesi nedeniyle AH'li çocuklarda özellikle ilgi çekicidir.

3.1. Sonuç

Bitki sterolu ve bitki stanolu katkılı ürünlerin T2DM, MetS veya AH'li yetişkinler ve çocuklar gibi birçok farklı hastalık popülasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu hastalık popülasyonlarında genel popülasyona kıyasla eşdeğer etkinlik görüldüğüne ilişkin kanıtlar, bu popülasyonların her birinde yürütülen değişken doz ve tedavi sürelerine sahip nispeten az sayıda çalışma nedeniyle hala sınırlıdır.

3.2. Tavsiye

Bitkisel sterol ve bitkisel stanol ürünlerinin T2DM, MetS ve AH'de kullanımına ilişkin daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

4. Bitki steroller ve bitki stanollerinin trigliserit düşürücü etkisi

Yüksek serum LDL-K, en önemlisi olmasına rağmen, KVH için kan lipidleriyle ilişkili tek risk faktörü değildir. Batı'da 262.525 katılımcıda 10.158 KVH vakasını içeren 29 prospektif çalışmanın meta-analizi, yüksek açlık TAG konsantrasyonlarının KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [42]. Yüksek TAG konsantrasyonları yaygındır ve ABD nüfusunun yaklaşık üçte biri yüksek açlık TAG konsantrasyonlarına sahiptir (> 1,7 mmol/L) [43]. Bu nedenle TAG düşürücü stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çoğu müdahale çalışması, bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin HDL-K veya TAG konsantrasyonlarını etkilemediğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda HDL-K veya TAG'de hafif değişiklikler bulunmuş, bunlar genellikle bitki sterolu veya stanol alımına değil, diğer (diyet) faktörlere bağlanmıştır [44]. 2008 yılında Naumann ve arkadaşları, deneklerin temel özelliklerinin bitki stanolu tüketimine serum lipoprotein yanıtı üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta-analiz gerçekleştirmiştir [45]. Bu analiz, bitki stanolu alımı ile TAG düşürme arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve yüksek bazal TAG konsantrasyonlarına sahip deneklerde daha büyük TAG düşürme görülmüştür. Bitki stanollerinin TAG düşürücü etkisini araştırmak için özel olarak tasarlanmış iki çalışma, başlangıçta yüksek TAG konsantrasyonlarına sahip metabolik sendromlu ve hipertrigliseridemik hastalarda gerçekleştirilmiş ve sırasıyla %27 ve %11'lik düşüşler bulunmuştur [46,47]. Demonty ve arkadaşları, bitki sterollerinin TAG konsantrasyonları üzerindeki etkilerini değerlendiren 12 randomize kontrollü çalışmanın meta analizini yapmış ve 1,6-2,5 g/gün aralığında bitki sterolu alımının TAG'yi %6,0 oranında önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir [48]. Bitki sterol tüketimi ile elde edilen mutlak TAG azalmalarında, başlangıçta TAG konsantrasyonları daha yüksek olanlarda daha büyük azalmalar gözlemlenmiştir. [48]. Bitki steroller ve bitki stanollerinin TAG düşürücü etkilerini gösterebilecekleri varsayılan mekanizma, TAG bakımından zengin büyük VLDL-1 partiküllerinin hepatik üretiminin azaltılmasıdır [33]. Hayvan çalışmalarından, bitki steroller ve bitki stanoller tarafından indüklenen düşük TAG konsantrasyonunun artan fekal yağ atılımı ile çakıştığına dair bazı öneriler mevcuttur [49], ancak TAG düşüşüne yol açan kesin mekanizma henüz bilinmemektedir. Bitki steroller ve bitki stanollerinin potansiyel TAG düşürücü etkisi, açlık serum TAG konsantrasyonları yüksek olan popülasyonlar, özellikle de sadece yüksek LDL-K'den değil aynı zamanda yüksek TAG konsantrasyonlarından da muzdarip olan MetS hastaları için büyük fayda sağlayacaktır.

4.1. Sonuç

Birçok bitki sterolu ve bitki stanolu çalışması, yüksek TAG konsantrasyonlarına sahip denekleri hariç tuttuğundan, bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin TAG düşürücü potansiyeli göz ardı edilmiş olabilir. Bitki steroller ve bitki stanollerinin TAG düşürücü etkisi, yüksek bazal TAG konsantrasyonlarına sahip bireylerde daha fazla görülmektedir. Bitki steroller ve bitki stanollerinin TAG düşürme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

4.2. Tavsiye

Bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin potansiyel TAG düşürücü etkisi, özellikle de postprandiyal TAG konsantrasyonları önemli bir KVH risk faktörü olarak ortaya çıktığından, postprandiyal durumdaki potansiyel TAG düşürücü etkileri daha fazla araştırma ihtiyacını haklı çıkarmaktadır [50].

5. Bitki steroller ve bitki stanollerine karşı LDL-K duyarlılığında heterojenlik

Mevcut meta-analizlerden elde edilen kanıtlar, bitki steroller ve bitki stanollerinin 2 g/gün civarındaki dozlarda LDL-K konsantrasyonlarında yaklaşık %10'luk bir ortalama düşüş sağladığını tutarlı bir şekilde göstermektedir [1,20,21,26]. Bununla birlikte, denemeler arasında aynı doza göre ortalama LDL-K düşüşünde önemli değişiklik görülebilir. Bu değişiklik, diğerlerinin yanı sıra, tüketim sıklığı [51,52], ürün matrisi [53] ve tüketim zamanlamasındaki [54] farklılıklara bağlanmıştır. Aynı çalışma rejimini takip eden aynı çalışma popülasyonundaki katılımcılar arasında LDL-K düşüşünde görülen değişiklik aralığı da çok büyüktür [55-57]. Rideout ve arkadaşları, 56 hafif hiperkolesterolemik katılımcıya 4 hafta boyunca günde 1,95 g bitki sterolu verdikten sonra LDL-K düşürme yanıtının -40 ila + %20 arasında değiştiğini bildirmiştir [55]. Bitki sterolu tüketimine bireysel yanıt vermedeki bu önemli değişiklik kısmen değişken uyumdan kaynaklanıyor olabilir; ancak bitki sterolu veya stanol tüketiminin denetlendiği çalışmalarda uyum daha zayıf bir faktördür.

Bitki steroller ve bitki stanollerine verilen yanıtın, bireyler arasında farklılık gösteren kolesterol metabolizmasının belirli özelliklerinden etkilendiği gösterilmiştir. Fuentes ve arkadaşları, ailesel hiperkolesterolemili (AH) 30 katılımcıda başlangıçta kolesterol emiliminin bir belirteci olan plazma sitosterol-kolesterol oranının bitki sterol esterlerinin kolesterol düşürme potansiyelini öngördüğünü göstermiştir [58]. Daha yüksek sitosterol-kolesterol oranına sahip bireylerde bitki sterolu tüketimine yanıt olarak LDL-K düşüşü artmıştır. Casas-Agustench ve arkadaşları da hiperkolesterolemik bireylerde bitki sterolu müdahalesine yanıt olarak yüksek kolesterol emilimi ve artan LDL-K düşüşü arasında aynı ilişkiyi göstermiştir [59]. Kolesterolün bir öncüsü ve kolesterol sentezinin bir vekil belirteci olan düşük serum lathosterolu, başlangıçta LDL-K düşüşünün artmasıyla ilişkilendirilmiştir [60]. Ayrıca, daha yüksek kolesterol sentezinin göstergesi olan daha yüksek serum lathosterol konsantrasyonlarına sahip bireyler, düşük bazal lathosterol konsantrasyonlarına sahip olanlara göre daha düşük LDL-K düşüşü göstermiştir. Thuluva ve arkadaşları, genel kolesterol metabolizmasını yansıtabilecek olan lathosterolün kampesterole plazma oranının bitki stanolu tüketimine yanıtı öngördüğünü göstermiştir [61]. Daha fazla kolesterol sentezi ve daha düşük emilim olduğunu düşündüren daha yüksek lathosterol / kampesterol oranına sahip bireylerde, bitki stanolu tüketimini takiben kolesterolü düşürme derecesinde azalma görülmüştür.



Kolesterol metabolizmasının kolesterol dışı sterol vektörlerini kullanan bu bulgular, doğrudan kararlı izotop ölçümlerini kullanan sonuçları desteklemektedir. Rideout ve arkadaşları, kolesterol sentezinin doğrudan bir ölçüsü olarak döteryum birleşmesini kullanan 3 çalışmanın retrospektif bir klinik analizinde, bitkisel sterol müdahalesine yanıt verenlerin, >%5 LDL-K azalması olanların, LDL-K'de <%5 azalma olan bireylere göre önemli ölçüde daha düşük fraksiyonel kolesterol sentezine (FSR) sahip olduğunu göstermiştir [62].

Ne yazık ki, bitki sterolu veya stanol tüketimine yanıt verme açısından dozun etkisi henüz değerlendirilmemiştir. Tipik 2-3 g doz aralığının kullanıldığı çalışmalarda daha az yanıt veren bireyler daha yüksek bir doza yanıt verebilir. Bitki sterolu ve stanol yanıtı fenotipi, optimum kolesterol düşürücü etki için gereken bitki steroller ve bitki stanollerinin bir eşliğini temsil edebilir. Kolesterol düşürme eşik dozundaki bu potansiyel değişkenlik, daha yüksek dozda bitki steroller ve bitki stanoller ile yapılan çalışmalarda daha fazla bireyin yanıt verdiği ve daha büyük bir ortalama kolesterol düşüşünün sağlandığı meta-analizlerde [21,26] görülen doz-cevap değişkenliğinin büyük kısmından sorumlu olabilir.

Rudkowska ve arkadaşları, bitki sterolu veya plasebo ürünlerinin gözetim altında tükettirdiği çoklu bitki sterolu tedavi aşamalarına sahip çapraz bir çalışmada, bitki sterolu tüketimine verilen yanıtın kapsamının katılımcılar arasında tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir [56]. Bitki sterolu yanıtının bu tekrarlanabilirliği, denetimli diyet tüketimi olmayan denemelerde de görülmüştür [59]. Aynı bireyde tekrarlanan bitki sterolu alım rejimleri arasında LDL-K düşüşünün korelasyonu, yanıtın genetik olarak etkilenebileceğini göstermektedir. ABCG5 ve G8, NPC1L1, APOA4, SR-BI, HMG-CoAR, CETP, APOE ve CYP7A1 gibi genlerdeki varyasyonların tümü, bitki sterollerine ve bitki stanollerine verilen kolesterol düşürücü yanıtın kapsamı ile ilişkili olarak araştırılmıştır [56,63-66]. Henüz çok az sayıda çalışma, bir gendeki tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile bitki sterolu veya stanol tüketimine verilen serum LDL-K düşürücü yanıt arasında anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Zhao ve arkadaşları, 82 katılımcının yer aldığı 4 haftalık randomize çapraz çalışmada ABCG8 T400K polimorfizminin yüksek bazal bitki sterol konsantrasyonlarına sahip bireylerde bitki sterol yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [63]. Ancak, ABCG8deki aynı T400K polimorfizminin Plat ve arkadaşları [64] tarafından 112 katılımcıyla 8 haftalık bir paralel kol çalışmasında, Rudkowska ve arkadaşları [56] tarafından 26 katılımcıyla 4 haftalık bir randomize çapraz geçişte ve Gylling ve arkadaşları [66] tarafından 282 katılımcıyla 1 yıllık bir paralel kol çalışmasında bitki sterolu veya stanol yanıtı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. De Castro-Oros ve arkadaşları [65] kolesterolden safra asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzimi kodlayan CYP7A1 geninin promotör bölgesindeki bir varyasyonun (-204A > C) bitki sterolu tüketimine yanıtla ilişkili olduğunu göstermiştir. Varyantın AA taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında, C taşıyıcıları bitki sterolu tüketimine yanıt olarak LDL-K'de (0,13'e karşı 0,43 mmol/L) önemli ölçüde daha yüksek azalma göstermiştir. C varyantı HepG2 hücrelerinde CYP7A1 ekspresyonunda %78'lik bir artış ile ilişkilendirilmiştir. C varyantının safra asidi havuzunun boyutunu arttırdığı ve bunun da bağırsak lümeninde misel oluşturma kapasitesini artırarak kolesterol emilimini arttırdığı varsayılmıştır [65].

Yanıt genetiğinin belirlenmesi durumunda, tek bir SNP'nin bitki sterolu veya stanol tüketimine beslenmeye bağlı yanıt verme açısından kesin bir etkiye sahip olması olası değildir. Varyansı açıklamak için birlikte ele alınan birkaç genetik polimorfizmlere ihtiyaç duyulabilir.

5.1. Sonuç

Bitki sterol ve bitki stanollerinin yüksek emilim, düşük kolesterol sentezi fenotipine sahip bireylerde daha yüksek etkinliğe sahip olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

Bitkisel sterol ve bitkisel stanol tüketimine verilen kolesterol düşürücü yanıt, yalnızca birkaç çalışmada genetik varyantlarla ilişkilendirilmiştir. Genetiğin, katılımcılar arasında LDL-K düşüşünde gözlemlenen heterojenliği etkileme derecesine henüz tam olarak erişilmemiştir.

5.2. Tavsiye

Dozun bitki sterollerine ve bitki stanollerine yanıt verme üzerindeki etkisini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmalı, özellikle daha önce düşük dozlara yanıt vermemiş bireylerde daha yüksek bitki sterolu veya stanol dozlarına bakılmalıdır.

Yanıtla ilişkili SNP'leri belirleme potansiyelini artırmak için bitki sterolu veya stanolu yanıt fenotiplerinin halihazırda belirlenmiş olduğu kombine çalışma popülasyonlarında genetiği inceleyen iş birliğine dayalı çok merkezli retrospektif klinik analizler yapılmalıdır. Bu bağlamda, gen ilişkilerini *post-hoc* yerine *a priori* olarak değerlendirmek için, ilgililenen genotipler veya fenotipler için prospektif işe alım denemeleri de yapılmalıdır. Gen dizileri ve nihayetinde ekzom veya tüm genom dizilimi dahil olmak üzere gelişmekte olan teknolojilerin kullanımı, genetiğin bitki sterollerine ve bitki stanollerine yanıt üzerindeki gerçek etkisini aydınlatmanın anahtarı olacaktır. Genetik çalışmaların sonuçları büyük ölçüde klinik fenotipin tanımına bağlıdır; bu nedenle, yanıt doğru bir şekilde tanımlamak için dikkatli olunmalıdır. Tekrarlanan bitki sterolu veya stanol tüketim aşamaları ve/veya tüketimin denetlendiği çapraz çalışmalar, yanıt vermeme fenotipine katkıda bulunan uyumsuzluk potansiyelini en aza indirmede kritik öneme sahiptir.

6. Etklilik ile ilgili formülasyon ve matrisleme sorunları

Başlangıçta esterleştirilmiş bitki sterolu ve stanol ürünlerinin maksimum etkinliği için yağ varlığının gerekli olduğu düşünülse de, düşük yağı ve yağsız gıdalar, sıvı veya katı gıdalar ve serbest veya esterleştirilmiş bitki steroller veya bitki stanoller ile yapılan sonraki çalışmalar LDL-K üzerinde benzer etkiler göstermiştir. Demonty ve ark. meta-analizi [21] de bu gözlemi doğrulamıştır. Buna ek olarak, bir dizi çalışma bitki sterolu ve bitki stanolu tablet ve kapsüllerinin, bitki sterolu veya bitki stanolu eklenmiş gıdalarla elde edilebilene benzer bir LDL-K düşürücü etki gösterdiğini ortaya koymuştur [67,68].

Bitki sterollerinin veya mikrokristalin yapıya sahip sterollerin hazırlanması için birçok protokol mevcuttur, ancak literatürde kristal boyutu ile kolesterol düşürücü etkinlik arasındaki ilişkiyi açıklayan herhangi bir veri bulunmamaktadır. LDL-K düşürücü etkinin bulunmadığı çalışmalar yayınlanmıştır [69,70] ve bu etki eksikliğinin, kullanılan preparatlarda karışık misellere dahil olmak için rekabet edemeyen kristalin sterollerin oluşturmada kaynaklanmış olabileceği tahmin edilmektedir. Eğer doğruysa, bu durum sterollerin ve stanolün midede başlayıp GI kanalının en üst kısmında devam eden karışık misellere dahil edilebilmesi için gerekli olduğunu göstermektedir [68].

Bitki steroller ve bitki stanollerinin LDL-K düşürücü etkinliğini değerlendirirken matrislerin yanı sıra alımın zamanlaması ve sıklığı da önemlidir. Tüm kanıtlar olmasa da bazı kanıtlar, günde bir kez tüketilen bitki steroller ve bitki stanollerinin aksine birden fazla zaman noktasında [21] tüketilen bitki steroller ve bitki stanollerinin etkinliğinin arttığına işaret etmektedir [51,52]. Günde bir kez tüketildiğinde, bitki sterolu veya stanol tüketiminin zamanlaması etkinliğin belirlenmesinde önemli olabilir. Görünüşe göre bitki steroller ve bitki stanoller yemek sırasında veya sonrasında, tercihen safra akışının tetiklendiği öğle veya akşam yemeği gibi daha büyük bir öğünde tüketilmelidir [20]. Bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin yemekle birlikte tüketilmesi, örneğin sürülebilir ürünler ve içecekler gibi bazı matrisler için daha önemlidir, çünkü örneğin sürülebilir ürünlerin tüketimi içeceklere kıyasla yemeklerle daha çok aynı zamana denk gelmektedir.



Bitki sterollerini ve stanollerini tipik olarak yağ asitlerine esterleştirilmiş sterol veya serbest sterol olarak gıdalara veya içeceklerle eklenir. Demonty ve arkadaşları [21] tarafından yukarıda bahsedilen meta-analizde, serbest bitki sterollerini ve bitki stanollerini ile bunların esterleştirilmiş formları arasında LDL-K düşürücü etkinlik açısından bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Esterleştirme için kullanılan gerçek yağ asidine çok az dikkat edilmiştir, hamsterlerde yapılan en az bir çalışma stearatın daha yaygın olarak kullanılan linoleat veya oleatın daha üstün olduğunu göstermektedir [71] ve günde üç kez 1 g ile %11 LDL-K düşürme elde edilen sterol stearatların insanlarda da etkili olduğu gösterilmiştir [60], ancak bu etki sterollerin doymamış yağ asidi esterleri ile yapılan diğer çalışmalarda görülen daha büyük ölçüde değildir. Sterol ve stanol esterlerinin çoğu ince bağırsakta etkili bir şekilde hidrolize edilmesine rağmen [72], farklı steroller [73,74] ve farklı esterler [73] arasında hidroliz oranlarında bir fark olabilir. Ancak, gözlemlenen bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Hidrolize edilmemiş sterol esterlerinin aktif olup olmadığı net değildir ancak Rasmussen bunu olasılık olarak öne sürmüştür [71]. Serbest bitki sterollerini ve bitki stanollerini, karışık misellere daha fazla katılma kabiliyetine sahip olabilir ve bu nedenle, örneğin alt kristal formülasyonlar veya lesitin içine dahil etme gibi emülsifiye bir formülasyonla partikül boyutu azaltıldığında daha fazla kolesterol düşürücü etkinliğe sahip olabilir [68,75].

4 tip konjugata sahip 200'den fazla farklı bitki sterol türü mevcuttur: 3 β -OH grubu bir yağ asidine veya bir hidroksisinnamik aside (örneğin pirinçten elde edilen ferulik asit gama orizanol) esterleştirilir veya bir heksoz (genellikle glukoz) veya bir 6-yag-açıl heksoz ile glikozile edilir. Pirinç kepeği yağı, bitki sterollerinin karışık bir karışımına sahiptir ve pirinç kepeği yağı kullanılarak yapılan çalışmaların çoğu, yağ desmetil steroller (örneğin sitosterol ve kampesterol ferulat) bakımından zengin olduğunda LDL-K konsantrasyonlarında [76,77] azalma gösterirken dimetilsterollerin (sitoartenol) etkisi yoktur [78].

Moreau ve arkadaşları, mısır lifi yağı ve pirinç kepeği yağındaki hidroksisinnamat (ferulik asit) sterol esterleri de dahil olmak üzere yaygın bitki sterol konjugatlarının hidroliz derecesini değerlendirmiş ve bu bileşiklerin kolesterol esteraz tarafından parçalandığı sonucuna varmıştır [79]. Bununla birlikte, bitki sterol konjugatlarının bölünmesine ilişkin ek bilgiler daha fazla araştırmayı hak etmektedir. Matrisler ve formülasyonlarla ilgili olarak FDA, bitki sterolü ve bitki stanolü eklenmiş gıdaların esterleştirilmiş ve serbest formlar için sağlık beyanlarına sahip olmalarına izin verildiğini, bitki sterolü ve bitki stanolü takviyelerinin ise yalnızca esterleştirilmiş formda olmaları halinde sağlık beyanlarını kullanmalarına izin verildiğini belirtmiştir [80].

6.1 Sonuç

Serbest bitki sterolü türleri ve ester formları arasında potansiyel farklılıklar olmasına rağmen, shea fındığından elde edilen triterpen alkoller gibi etkisiz olan 4,4 dimetilsteroller [78] dışında LDL-K düşürmede belirgin klinik farklılıklar yoktur [81]. Bitki sterolü ve bitki stanolü formülasyonlarının yüksek yağlı, düşük yağlı ve yağsız gıdaların yanı sıra hem sıvı hem de katı gıda formatlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, göreceli kolesterol düşürme etkinliği ilgili olarak farklı formatları karşılaştıran çok az sayıda birebir çalışma vardır.

6.2 Tavsiye

Bitki sterolü ve stanol eklenmiş gıda ve takviyelerin LDL-K düşürme kabiliyeti üzerindeki tam etkisini aydınlatmak için bitki sterolü veya stanol gıda formatları ve matrislerinin daha fazla birebir karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır. Serbest bitki sterolü veya stanol preparatlarının partikül boyutu henüz tam olarak araştırılmamış bir konudur.

Gıda formülasyonu ve matrisleme, ürünün bitki sterolünü veya bitki stanolünü karışık misellere dahil edilebileceği ve kolesterolü düşürebileceği bir formatta GI yolunun üst kısmına iletmeye yeteneğini en üst düzeye çıkaracak şekilde yapılmalıdır.

Bu nedenle, gelecekteki tüm bilimsel yayınlarda, formülasyondaki farklılıkların incelenen bitki sterolü veya stanol preparatının gücünü nasıl değiştirebileceğini belirlemek için formülasyonla ilgili ayrıntılı bilgilerin (sterol kaynağı ve türü, emülgatörlerin kullanımı ve partikül boyutu) sağlanması önemlidir.

7. Bitki sterollerini ve bitki stanollerinin lipid metabolizmasını iyileştirmenin ötesindeki etkileri

7.1 Alzheimer hastalığı

ApoE4'ün Alzheimer hastalığı ve bilişsel gerilemedeki açık rolü nedeniyle, kolesterol metabolizmasındaki bozuklukların (ailesel hiperkolesterolemi dahil) hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür [82,83]. Bununla birlikte, aşırı yüksek plazma bitki sterol konsantrasyonları ile karakterize nadir bir genetik bozukluk olan fitosterolemiye sahip kişilerde, bilişsel işlev ve fitosterolemiyi inceleyen resmi bir çalışma yapılmamasına rağmen, bilişsel gerileme oranında bir artış görülmemektedir. Normal bir chow diyetiyle beslenen ABCG5/- fitosterolemik fare modelinde, serum ve beyin bitki sterol konsantrasyonlarının sırasıyla 35-70 kat ve 5-12 kat arttığı gösterilmiştir [84]. Ancak, bitki sterollerindeki bu artışa ve hipokampüste desmosterol ve 24(S)-OH-kolesteroldeki azalmaya rağmen, ABCG5/- ve vahşi tip fareler arasında hafıza fonksiyonu, anksiyete veya ruh hali ile ilgili davranışlar açısından hiçbir fark bulunmamıştır [84]. İnsanlarda, uzun süreli bitki sterolü ve bitki stanolü tüketiminin nörobilişsel işlevler üzerindeki etkisi de araştırılmıştır [85]. 85 hafta boyunca 2,5 g/gün bitki sterolü veya bitki stanolü tüketen katılımcılara müdahaleden önce ve sonra bilişsel değerlendirme yapılmıştır. Serum konsantrasyonlarında önemli bir artış olmasına rağmen, ne bitki sterolü ne de bitki stanolü alımı, ABCG5/- farelerindeki verilere benzer şekilde hafıza fonksiyonunu içeren bilişsel performans etkilememiştir. Bir başka insan çalışmasında 67 AD hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 29 kontrol grubu arasında beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plazma bitki sterol konsantrasyonları karşılaştırılmıştır [86]. Bu çalışma, AD'li hastaların kontrol katılımcılarına kıyasla BOS brassicasterol konsantrasyonlarında azalma olduğunu göstermiştir. Diğer bitki sterollerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

7.2 Kanseri

Bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin kanser üzerindeki potansiyel etkileri, özellikle de bitki sterollerinin oksidatif stres azaltma ve/veya apoptozu artırma potansiyeli araştırılmaktadır [87]. Yeni tanı konmuş 463 primer akciğer kanseri hastası ve 465 hastanede yatan kontrol grubunda yapılan bir çalışma, bitki sterollerini eklenmemiş gıdalardan bitki sterolü tüketiminin akciğer kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir [88]. Aynı grup tarafından bitki sterolü alımının mide kanseri ile negatif ilişkili olduğu gösterilirken [89], daha düşük alımlara kıyasla daha yüksek stigmasterol alımlarında yumurtalık kanseri gelişme riskinin azaldığı bildirilmiştir [90]. Öte yandan, Normen ve arkadaşları, Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmasında bitki sterollerini ve bitki stanollerinin beslenme yoluyla yüksek miktarda alımı ile kolon veya rektum kanseri riski arasında herhangi bir ilişki ortaya koyamamıştır [91].

Bitki sterollerinin olası anti-kanserojenik etkisi, tümör büyümesinin ve tümör metastazının engellenmesinin yanı sıra hücrel apoptozun teşvik edilmesi de dahil olmak üzere çoklu etki mekanizmalarıyla açıklanabilir [87].



In vitro bitki sterollerini fizyolojik konsantrasyonlarda kolon kanseri hücrelerinin [92], meme kanseri hücrelerinin [93] ve prostat kanseri hücrelerinin [94] büyümesini inhibe eder. Buna ek olarak, bitki sterolu ile muamele edilmiş meme kanseri hücreleri, metastatik kabiliyetin azaldığını düşündüren azalmış invazivlik göstermiştir [95]. Dahası, Awad ve arkadaşları bitki sterollerinin ağır kombine immün yetmezlik (SCID)-fare modelinde yetiştirilen insan meme ve prostat kanseri hücre hatlarında tümör büyümesini engellediğini ve tümör metastazını azalttığını göstererek bu bulguları *in vivo* olarak tekrarlamıştır [96,97]. Hücre büyümesi ve metastaz üzerindeki bu etkilerin yanı sıra, bitki sterollerinin kanser hücre hatlarında apoptozu indüklediği gösterilmiştir ki bu da karsinogenezin inhibisyonunda önemli bir mekanizmadır [98].

7.3. Sonuç

Dolayısıyla, hem hayvan hem de insan verileri, beyin bitki sterol seviyeleri ile bilişsel işlev arasında bir ilişki olmadığını gösterme konusunda tutarlıdır. Şu anda bitki sterollerinin kanseri önlemedeki faydasını doğrulayan net kanıtlar bulunmamaktadır.

7.4. Tavsiye

Bitki sterolu içeren gıdaların kanser üzerindeki potansiyel faydası, bu gıdaların Avrupa Kanseri ve Beslenme İleriye Dönük Araştırması (EPIC) gibi devam eden kanser kohortlarında kullanımının incelenmesiyle açıklığa kavuşturulabilir, ancak bu veriler henüz toplanmamış veya yayınlanmamıştır.

8. Bitki sterollerini ve ateroskleroz

Bitki sterollerini diyetle doğal olarak bulunur ve tipik Batı diyetlerinde 0,2-0,4 g/gün aralığında tüketilir [14]. Bazı vejetaryen diyetlerde 0,7 g/gün [99] ataların diyetlerinin analizi, insanların 1 g/gün kadar bitki sterolu tüketmiş olabileceğini göstermektedir [100]. Bitki sterollerini veya bitki stanollerini eklenmiş gıdaları tüketmeyen sağlıklı yetişkinlerde serum bitki sterolu 3,8 ila 27,9 µM arasında değişirken [15], plazma bitki stanol konsantrasyonları normal popülasyonda 0,05 ila 0,3 µM arasında değişmektedir [16]. Kolesterolü düşürmek için önerilen tipik günlük bitki sterollerini ve bitki stanollerini alımı 2 g/gün olup, bu miktarda bitki sterollerini veya bitki stanollerini eklenmiş gıdaların tüketimi olmadan ulaşılamaz. Normal diyetlerle tüketilmesi mümkün olan aşan bitki sterolu alımının bir beslenme müdahalesinden ziyade farmakolojik bir takviyeye yaklaştığına dair endişeler dile getirilmiştir. Bu nedenle, artan bitki sterolu alımının ve ardından artan serum bitki sterolu konsantrasyonlarının güvenliği hala hararetle tartışılmaktadır [101-103]. Geleneksel bitki sterolu ilaveli margarin tüketimi sırasında, serum bitki sterolu konsantrasyonlarının 19'dan 30 µM'ye yükseldiği ve serum bitki stanolu değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı, buna karşın geleneksel olarak kullanılan bitki stanolu ilaveli margarin sırasında serum bitki stanolu konsantrasyonlarının 0,2'den 0,7 µM'ye yükseldiği, ancak serum bitki sterollerinin %16-23 oranında azaldığı gösterilmiştir [104].

Kandaki yüksek bitki sterol konsantrasyonlarına ilişkin güvenlik endişeleri, emilen bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin kan ve dokulardan etkili bir şekilde temizlenememesine neden olan nadir bir otozomal resesif genetik bozukluk olan fitosterolaemiden muzdarip hastalarda gözlemlenen özelliklerden kaynaklanmaktadır [105]. Bu yetersizlik, dolaşımdaki ve dokudaki bitki sterol konsantrasyonlarının normalin 10-25 kat üzerine çıkarak 0,2-1,6 µM'ye kadar yükselmesine neden olur [105]. Fitosterolemiklerde serum bitki stanol seviyeleri de yükselir [106]. Bununla birlikte, bitki sterolu eklenmiş gıdaların tüketimi sırasında dolaşımdaki bitki sterolu konsantrasyonları 19-30 µM aralığındadır [104] ve fitosterolemiden çok daha düşüktür. Fitosterolemi, sterollerin bağırsaklardan ve karaciğerden sırasıyla lümen ve safraya aktarılmasından sorumlu olan ABCG5 veya ABCG8 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir [107].

Fitosterolemikler sıklıkla ksantelazma ve/veya tendon ksantomları geliştirebilir ve erken malign ateroskleroz yaşayabilir [108]. Fitosterolemisi olan bireylerde hafif yüksek kolesterol konsantrasyonları da görülebilir [14]. Fitosterolemide KVH riski ciddidir çünkü miyokard enfarktüsü ve ölüm 3 yaşından küçük bireylerde fitosterolemiye bağlanmıştır [67].

Normal lipidemik bireylerde serum bitki sterol konsantrasyonları önemli ölçüde değişiklik gösterir ve yüksek oranda kalıtsaldır [109,110]. Dolaşımdaki yüksek bitki sterol konsantrasyonları ve fitosterolemide görülen erken KKH ve ölüm, normal aralıktaki bitki sterol konsantrasyonları ile KKH riski arasındaki ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu çalışmalar yakın zamanda Baumgartner ve arkadaşları tarafından özetlenmiş ve prospektif kohort çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları gibi farklı çalışma tasarımları kategorilerine ayrılmıştır [111]. Kısaca, Glueck ve arkadaşları [112] normal aralıktaki yüksek bitki sterol konsantrasyonlarının artmış KKH riski ile ilişkili olabileceğini öne süren ilk kişilerdir. Bu öneri, kolesterol konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösteren kampesterol ve toplam bitki sterol konsantrasyonlarına ve 3472 hiperkolesterolemik hastanın en üst beşte birlik dilimindeki yüksek kampesterolün artmış kişisel veya ailesel KKH ile ilişkili olmasına dayanmaktadır. Yüksek bitki sterol konsantrasyonları ile aterogenez arasındaki bu bağlantı o zamanda beri Sutherland ve arkadaşları [113], Rajaratnam ve arkadaşları [114], Sudhop ve arkadaşları [115], Assmann ve arkadaşları [116], Matthan ve arkadaşları [117], Silbernagel ve arkadaşları [118,119] ve Weingartner ve arkadaşları [120] tarafından KKH riski veya mortaliteye erişmek için çeşitli yöntemler kullanan çeşitli çalışmalarda desteklenmiştir. Ancak, tüm çalışmalar dolaşımdaki bitki sterol seviyeleri ile KKH riski arasında bir ilişki olduğunu göstermemiştir. Wilund ve arkadaşları [121], Pinedo ve arkadaşları [122], Windler ve arkadaşları [123] ve Mietinen ve arkadaşları [124] bitki sterol konsantrasyonları ile KVH veya KVH riski arasında bir ilişki tespit edememiştir. Fassbender ve arkadaşları [125], Strandberg ve arkadaşları [126], Escurriol ve arkadaşları [127] ve Weingartner ve arkadaşları [128], daha yüksek bitki sterol konsantrasyonları ile ateroprotektif ilişkiler olduğunu öne süren veriler bildirmiştir. Bugüne kadar elde edilen karışık veriler, normal aralıktaki dolaşımdaki serum bitki sterol konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında net bir bağlantı sağlamamaktadır. Ayrıca, Genser ve arkadaşları [129] serum bitki sterollerini ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analiz gerçekleştirmiştir. Bu amaçla, 11.182 katılımcıyı içeren ve bitki sterol konsantrasyonlarına bağlı olarak KVH risk oranlarını (RR) (8 çalışma) veya KVH vakaları ile kontroller arasındaki bitki sterol konsantrasyonlarındaki standardize ortalama farkları (15 çalışma) bildiren 17 çalışma tespit edilmiştir. Meta-analiz, bitki sterollerinin serum konsantrasyonları ile KVH riski arasında bir ilişki olduğuna dair hiçbir kanıt sunmamaktadır [129]. İlginc bir şekilde, her bir tertildeki ortalama serum bitki sterol konsantrasyonlarındaki farklılık karşılaştırıldığında, serum bitki sterol konsantrasyonlarında en az üç katlık bir aralıkta KVH riski ile bir ilişki olmadığı sonucuna varılabilir. Bitki sterolu eklenmiş gıdaların tüketimi sırasında serum bitki sterolu konsantrasyonlarının en fazla iki katına çıktığı gerçeği göz önüne alındığında bu önemli bir gözlemdir.

Serum bitki sterol konsantrasyonları ile KVH riski arasındaki potansiyel ilişki Mendelian randomizasyonu kullanılarak da araştırılmıştır. Genom çapında bir ilişkilendirme çalışması, serum kolesterol seviyesinden bağımsız olarak serum kampesterol, sitosterol ve brassicasterol konsantrasyonları ile önemli ölçüde ilişkili olan ABCG8'de 2 SNP ve ABO'da 1 SNP tanımlamıştır [130].

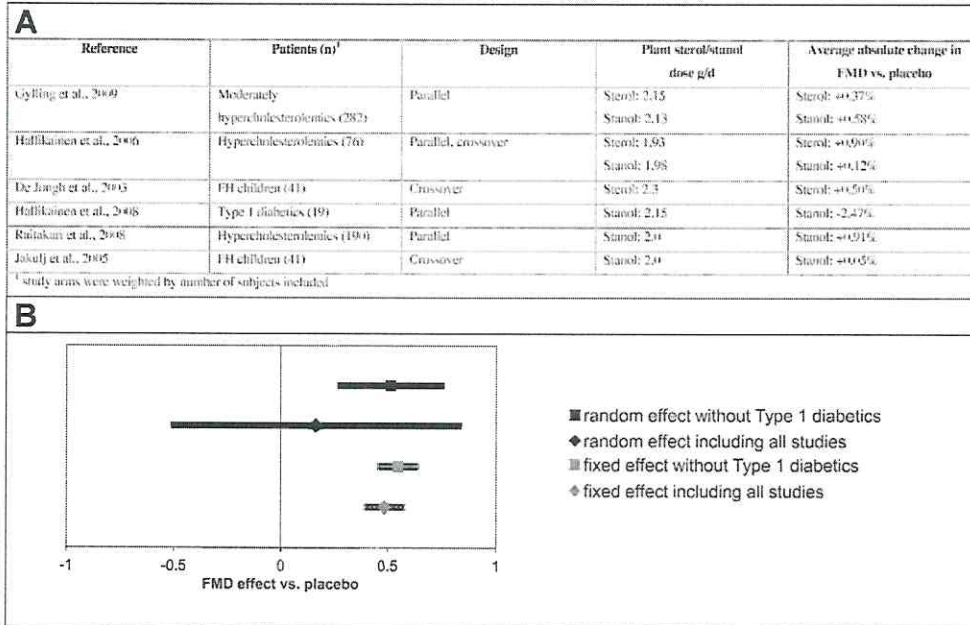


ABCG8'deki SNP rs41360247 azalmış bitki sterol konsantrasyonları ve kolesterol oranları ile ilişkilendirilirken, ABCG8'deki SNP rs4245791 ve ABO'daki rs657152 artmış bitki sterol konsantrasyonları ve kolesterol oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu SNP'ler daha sonra 13.764 vaka ve 13.630 kontrol grubunda koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkilendirilmiştir. SNP'ler, bitki sterol seviyeleri ile olduğu gibi KAH ile de benzer bir ilişki göstermiştir; ABCG8'deki rs41360247 azalmış KAH olasılığı ile ilişkililik, ABCG8'deki rs4245791 ve ABO'daki rs657152 SNP'leri artmış KAH olasılığı ile ilişkilidir. Bu Mendelian randomizasyon çalışması, kampesterol düzeyleri ile KAH riski arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, serum bitki sterol konsantrasyonları ile KVH riski arasındaki potansiyel ilişkinin epifenomenal olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bitki sterol konsantrasyonları kolesterol emilim seviyelerini yansıtır [131], bu nedenle KAH riskiyle ilişkili olan bitki sterollerinin aterosklerotik rolü değil, kolesterol emiliminin artması olabilir [119]. Bu düşünce, KVH ve bitki sterollerini arasında görülen ilişkilerin, kolesterol emilimini yansıtan bitki kökenli olmayan bir kolesterol türevidir olan kolestanol [117,118] ile de görülmesi ile desteklenmektedir [117,119]. Ne yazık ki Teupser ve arkadaşlarının makalesinde serum kolestanol konsantrasyonları, kampesterol için yapıldığı gibi KVH riskiyle ilgili olarak ABCG5, ABCG8 ve ABO'da yukarıda belirtilen SNP'lerle ilişkili olarak araştırılmamıştır. Bu bilgi, varsayılan aterosklerotik bitki sterolü etkisinin gerçekten kolesterol emilimindeki farklılıklarla ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, epidemiyolojik ve Mendelian randomizasyon çalışmalarında bitki sterollerinin doğal dolaşım seviyeleri ve KVH ile ilgili verilerin bitki sterolü takviyesinin etkisini tam olarak yansıtmayabileceği, çünkü bu çalışmalarda bitki sterolü seviyelerinin artan bitki sterolü tüketiminden ziyade fizyolojik ve genetik faktörler nedeniyle yükseldiği kabul edilmelidir [15,109,130].

Bitki sterolü takviyesinin ateroskleroz üzerindeki etkilerini araştırmak için hayvan modelleri kullanılmış ve karışık sonuçlar elde edilmiştir [132-138]. Weingartner ve arkadaşları [132] ApoE (-/-) farelerde batı diyetine (WD) veya normal chow diyetine (NC) ek olarak bitki sterolü (PS) ve/veya ezetimibe (EZE) takviyesinin etkilerini incelemişlerdir.

WD ile karşılaştırıldığında, WD+ PS, WD + EZE ve WD + PS + EZE aterosklerotik lezyon oluşumunu azaltmıştır, ancak etki ezetimibe ile PS'den daha büyük olmuştur. Benzer sonuçlar NC'nin üstünde de görülmüştür. Bununla birlikte, benzer kolesterol konsantrasyonlarına sahip 3 grupta (NC, WTD + PS ve WTD + EZE) sitosterol ve kampesterol konsantrasyonları aterosklerotik lezyon oluşumuyla güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada takviye edilen bitki sterolü seviyesi beslenmenin %2'sidir (a/a), bu da günde yaklaşık 200 g bitki sterolünün insan eşdeğeri veya insanlarda tipik olarak tüketilen ek dozun 100 katı anlamına gelir. Bununla birlikte, şimdiki kadar yapılan tüm hayvan çalışmalarında, insanlarda görülen diyet kolesterol alımına kıyasla bir oranı yansıttığı için bu yüksek aralıktaki dozların kullanıldığı fark edilmelidir. Bu son derece yüksek takviye konsantrasyonlarında bile, bitki sterollerinin serum kolesterol konsantrasyonlarını azalttığı ve aterosklerotik plak gelişimini baskıladığı bulunmuştur. Plat ve arkadaşları [133], halihazırda atorvastatin tedavisi gören (LDL-R+ /-) farelere bitki stanolü veya bitki sterollerini eklenmesini araştırmıştır. Atorvastatin tedavisine bitki sterollerini veya bitki stanollerinin eklenmesi plazma kolesterol konsantrasyonlarını sırasıyla %39 ve %41 oranında azaltmıştır. Bitki sterolü/kolesterol oranları sterol tedavisi sırasında stanol tedavisine kıyasla 4 ila 11 kat artmıştır. Bununla birlikte, lezyon boyutu sterol (kontrolle kıyasla -%99) ve stanol (kontrolle kıyasla -%98) gruplarında, karşılaştırılabilir kolesterol düşüşlerinde ve maksimum farklı serum bitki sterolü değişikliklerinde benzer şekilde azalmıştır, bu da artan serum bitki sterolü konsantrasyonlarının aterosklerotik olmadığını düşündürmektedir. Bu çalışmada bitki sterollerini ve bitki stanollerini beslenmenin %1'i (a/a) oranında veya tipik insan takviye dozundan yaklaşık 50 kat yüksek oranda takviye edilmiştir.

Henüz hiçbir çalışma bitki sterolü ve bitki stanolü tüketiminin insanlarda KVH'nin birincil ve ikincil önlenmesi için klinik olarak ilgili zor sonuçlar üzerindeki etkilerini incelememiştir. Bu nedenle, bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin anti-aterojenik özelliklerinin veya bitki sterollerinin veya bitki stanollerinin pro-aterojenik özelliklerinin gerçek karakterizasyonları hala serum kolesterol konsantrasyonundaki değişiklikler gibi risk faktörü azaltımı veya aterosklerozun vektel belirteçlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi ile sınırlıdır.



Şekil 1. Bitki sterollerinin/stanollerinin insanlarda endotel fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların özellikleri.



Yedi çalışmada bitki sterollerinin veya bitki stanollerinin intima-medya kalınlığı, akım aracılı dilatasyon (FMD) ve/veya arteriyel sertlik gibi taşıyıcı belirteçler üzerindeki etkisi incelenmiştir [67,139-143]. Çalışmaların çoğunda arteriyel sağlıkta önemli bir iyileşme gösterilememiştir, ancak bir çalışmada iki yıl boyunca bitki stanol esteri tüketimi karotis arter uyumluluğunda faydalı değişikliklerle ilişkilendirilmiştir [143] ve başka bir çalışmada karotis arter uyumluluğu ve akış aracılı dilatasyon, başlangıçta ilgili değerleri düşük olan deneklerde iyileşmiştir [142]. FMD kullanan 6 çalışmanın sonuçları Şekil 1, panel A'da birleştirilmiştir. Genel olarak, bitki sterolu ve stanol tüketimi, LDL-K konsantrasyonlarındaki önemli düşüslere rağmen FMD'yi önemli ölçüde değiştirmemiştir. Bununla birlikte, Şekil 1, panel B'de gösterilen birleştirilmiş analiz, hem bitki sterollerini hem de bitki stanollerini ile yapılan çalışmalar için bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Tek tek çalışmaların her birinin FMD üzerinde önemli etkiler göstermek için yeterli güce sahip olmaması muhtemeldir ve bu potansiyel etkilerin daha geniş bir çalışma popülasyonunda daha fazla araştırılması gerekmektedir. Kelly ve arkadaşları [144] tarafından statin kullananlarda kontrol margarinine kıyasla bitki sterolu ve bitki stanolu margarinlerinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm tedavi grupları birleştirildiğinde 1,5 yıllık bir müdahale dönemi boyunca fundusun mikrosirkülasyonundaki arteriyolar ve venüler çaplarındaki değişiklikler ile serum kampesterol konsantrasyonları arasında bir ilişki görülmüştür. Bununla birlikte, müdahalenin kendisinin, başlangıç ve bitiş noktası arasında veya margarin tedavileri arasında arteriyollerin veya venüllerin çapında önemli bir değişiklik göstermediği kabul edilmelidir.

8.2. Tavsiye

Mevcut kanıtlar, bitki sterollerini ve bitki stanollerinin KVH riski yüksek bireylerde LDL-K'yi düşürmek için uygun bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

9. Genel tartışma ve son nokta çalışmalarına duyulan ihtiyaç

Bitki sterolu veya bitki stanolu müdahalesini kullanan son nokta çalışmalarına ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Hem bitki sterollerini hem de bitki stanollerini benzer şekilde kolesterol konsantrasyonlarını düşürürken [1,20,21], bitki sterol konsantrasyonları üzerinde zıt etkilere sahip olduğundan, ideal son nokta çalışması bitki sterolu ile bitki stanol tüketimini plasebo ile karşılaştıracaktır [145]. Bir son nokta çalışması, bitki sterolu veya bitki stanolu tüketimine yanıt olarak görülen LDL-K konsantrasyonlarındaki düşüşe karşı yüksek bitki sterolu veya bitki stanolu konsantrasyonlarının gerçek etkisi için kanıt sağlayacaktır. Kesin kanıt sağlamak için bir son nokta çalışmasının gerekli olduğu desteklenirken, grup en iyi çalışma tasarımı ve en iyi son nokta belirteçlerinin yanı sıra böyle bir çalışmanın fizibilitesi konusunda anlaşmaya varamamıştır. Birincil veya ikincil önleme çalışmasının kurulup kurulmayacağı, çalışma süresi, çalışma popülasyonu büyüklüğü ve uyumlu ilgili olarak gıda ürünlerinin veya kapsüllerin kullanımı tartışılmıştır. Bu konu etrafında bir takip tartışması kesinlikle gereklidir. Bir son nokta çalışması olmasa bile, bitki sterolu ve bitki stanolu tüketimiyle LDL-K'nin düştüğünü gösteren mevcut klinik çalışma kanıtlarının zenginliğine dayanarak, KVH riski yüksek olan hiperkolesterolemik bireylerde bitki sterollerini ve bitki stanollerinin kullanımı teşvik edilebilir.

Mutabakata varılan bitki sterol ve stanollerinin kullanımına ilişkin sonuçlar

3 g/gün'e kadar olan dozlarda bitki sterollerini ve bitki stanollerinin T2DM, MetS ve AH bireyleri de dahil olmak üzere çok çeşitli popülasyonlarda eşit LDL-K düşürücü etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Günde yaklaşık 2 g bitki sterolu veya bitki stanolu alımıyla LDL-K'de ortalama yaklaşık %10'luk bir azalma elde edilebilir. Bitki sterol ve bitki stanol esterlerinin açık trigliserit konsantrasyonlarını mütevazı bir şekilde düşürmede bir rolü vardır, ancak yemek sonrası durumda TAG metabolizması üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Serbest bitki sterolu veya bitki stanolu türleri arasında emülgatör kullanımı veya partikül büyüklüğü gibi potansiyel farklılıklar olmasına rağmen, serbest bitki sterollerini ve bitki ile esterleştirilmiş formlar karşılaştırıldığında LDL-K düşürücü etkilerde belirgin klinik farklılıklar yoktur. Bitki sterolu ve bitki stanolu formülasyonlarının yüksek yağlı, düşük yağlı ve yağsız gıdaların yanı sıra hem sıvı hem de katı gıda formatlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Her durumda, ancak özellikle yağ bazlı olmayan gıda ürünleri kullanıldığında, eklenen sterol/stanol içeriğinin formülasyonuna ve matrislenmesine dikkat edilmelidir. Obez, T2DM veya MetS bireyler gibi belirli popülasyonlarda kolesterol emilim etkinliğini değerlendirmek için veki belirteçlerin kullanılmasının uygunluğu değerlendirilmelidir. Gelecekteki bitki sterolu ve bitki stanolu çalışmaları, etkinlik üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılan bitki sterolu veya stanol karışımının formülasyonuna ilişkin ayrıntılı bilgi sağlamalıdır.

Bitki sterollerini ve bitki stanollerini ile ilgili gelecekteki çalışmalar ve araştırma ihtiyaçları için öneriler

Optimal LDL-K düşürme etkinliğine ulaşmada potansiyel bir fark veya benzerliği değerlendirmek için bir veya daha fazla yüksek doz (> 3 g/gün) bitki sterolu veya bitki stanolu alımları arasında birebir karşılaştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır. Serum ve dokulardaki bitki sterol ve stanol konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılan çeşitli analitik metodolojilerle ilgili standardizasyon ve çapraz karşılaştırılabilirliğin sağlanması gerekmektedir. Bitki sterollerinin ve bitki stanollerinin postprandiyal TAG metabolizmasındaki rolü belirsizdir ve araştırılmalıdır. Bitki sterolu ve bitki stanolu dozunun etkileri, artan bitki sterollerini ve bitki stanollerinin zayıf yanıt vermenin üstesinden gelip gelemediğini araştırmak için tipik (2-3 g / gün) bitki sterollerini veya bitki stanollerini dozlarına yanıt vermeyen olarak nitelendirilen bireylerde değerlendirilmelidir. Bitki sterolu ve bitki stanolu yanıtındaki heterojenliğin potansiyel genetik temelini araştıran işbirlikçi bir çok merkezli retrospektif klinik analiz yapılmalı ve bitki sterolu ve stanol tüketimine yanıtla ilişkili SNP'leri tanımlama potansiyelini artırmak için halihazırda tamamlanmış klinik çalışmalardan elde edilen aşırı yanıt veren ve vermeyen bireylerden elde edilen genetik veriler bir havuzda toplanmalıdır. Bitki sterollerini ve bitki stanollerinin Alzheimer hastalığı ve kanser dahil diğer hastalıklardaki potansiyel rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bitki sterolu veya bitki stanolu tüketimi yoluyla elde edilen LDL-K azalmasının işlevselliğini değerlendirmek için tanımlanmış klinik sonuçları kullanan bir son nokta çalışmasına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Böyle bir çalışmanın en iyi tasarımı, yani birincil veya ikincil önleme odaklanıp odaklanmayacağına, ölüm oranları gibi zor bir son noktayı veya FMD gibi bir veki markörü değerlendirip değerlendirmeyeceğine ve bir gıda mı yoksa bir takviye mi kullanılacağına karar verilmesi gerekmektedir.

8.1. Sonuç

Bitki sterollerinin potansiyel ateroskleroza hakkındaki tartışma çözümlene kadar, LDL-K düşürücü etkinliğini gösteren >200 klinik çalışmanın sonuçlarına dayanılarak, bitki sterolu kullanımının risk-fayda oranı olumlu bulunmuştur.

Teşekkür

Bu sempozyumun düzenlenmesini mümkün kılan sponsorlara finansal destekleri için teşekkür ederiz. Sempozyum sponsorları Arboris LLC, BASF SE, Cargill Inc, Danone Research, McNeil Nutritionals, Raisio Group ve Unilever PLC'dir.



Son olarak, sempozyumun tüm katılımcılarına bu sempozyum sırasındaki tartışmalara katılımları için teşekkür etmek istiyoruz. (Ek 1)

Ek 1

Davetli konuşmacılar	Üyelik
Atif Awad	Buffalo Üniversitesi, NY, ABD
John Chapman	INSERM, Pitié-Salpêtrière Hastanesi Paris, Paris, Fransa
Peter Clifton	Baker IDI Kalp ve Diyabet Enstitüsü, Adelaide, AU
Helena Gylling	Helsinki Üniversitesi, Helsinki, Finlandiya
Peter Jones	Manitoba Üniversitesi, Winnipeg, Kanada
Dieter Lutjohann	Bonn Üniversitesi, Bonn, Almanya
Winfried Marz	Synlab Laboratuvar Teshis Merkezi Heidelberg, Almanya
Bob Moreau	USDA ARS ERRC, Wyndmoor, Pennsylvania, ABD
Richard Ostlund Jr.	Washington Üniversitesi, St Louis, ABD
Jogchum Plat	Maastricht Üniversitesi, Maastricht, Hollanda
Todd Rideout	Buffalo Üniversitesi, NY, ABD
Emilio Ros	Lipid Kliniği, Son ve Beslenme Servisi, Barselona, İspanya
Ernst Schaefer	Tufts Üniversitesi, Boston, ABD
Daniel Teupser	Leipzig Üniversite Hastanesi, Leipzig, Almanya
Ericki Vartiainen	Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü, Helsinki, Finlandiya
Oliver Weingartner	Homburg Üniversitesi, Homburg/Saar, Almanya
Antonis Zampelas	Atina Tarım Üniversitesi, Atina, Yunanistan
Davetli endüstri	
Alvin Berger	Cargill, ABD
Asif Malik	Cargill, ABD
Ingmar Wester	Raisio, Finlandiya
Susanna Rosin	Raisio, Finlandiya
Gert Meijer	Unilever, Hollanda
Elke Trautwein	Unilever, Hollanda
Rouyanne Ras	Unilever, Hollanda
Jean-Michel Antoine	Danone, Fransa
Stephanie Jeansen	Danone, Fransa
Hana Koutnikova	Danone, Fransa
Renny Ison	MCNeil, ABD
Collette Short	MCNeil, ABD
Horst Messinger	BASF, Almanya
Peter Horlacher	BASF, Almanya
Christina Ehrhardt	BASF, Almanya
Cecilia Brañes	Arboris, ABD
Thomas Harting	Arboris, ABD
Davetli tartışmacılar	
Gilbert Thompson	Hammersmith Hastanesi, Londra, Birleşik Krallık
Matti Tikkanen	Helsinki Üniversitesi, Helsinki, Finlandiya
Mandana Amir	Manitoba Üniversitesi, Winnipeg, Kanada
Shaghghi	
David Baer	Beltsville İnsan Beslenmesi Araştırma Merkezi, USDA, ABD
Diana Ansorena	Navarra Üniversitesi, Pamplona, İspanya
Sabine Baumgartner	Maastricht Üniversitesi, Maastricht, Hollanda
Francisco Blanco-Vaca	IIB Sant Pau, Barselona, İspanya
Lars Ellegard	Göteborg Üniversitesi, Göteborg, İsveç
Joan Carles Escolà-Gil	IIB Sant Pau, Barselona, İspanya
Kirsi Laitinen	Turku Üniversitesi, Turku, Finlandiya
Dylan Mackay	Manitoba Üniversitesi, Winnipeg, Kanada
Semone Myrie	Manitoba Üniversitesi, Winnipeg, Kanada
Tatu Miettinen	Helsinki Üniversitesi, Helsinki, Finlandiya
David Myrmin	Sağlık Bilimleri Merkezi, Winnipeg, Kanada
Matthew Robinson	exCLAIM International, Amsterdam, Hollanda
Cathy Rompelberg	RIVM, Hollanda
Essti Sarkkinen	Foodfiles, Kuopio, Finlandiya
Guenther Silbernagel	Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Almanya
Els de Smet	Maastricht Üniversitesi, Maastricht, Hollanda
Stoffer Loman	NutriClaim, Utrecht, Hollanda

Kaynaklar



J. Plat
İnsan Biyolojisi Bölümü, Maastricht Üniversitesi, Maastricht,
Hollanda

D. Mackay
İnsan Beslenme Bilimleri Bölümü, Manitoba Üniversitesi,
Winnipeg, Kanada

S. Baumgartner
İnsan Biyolojisi Bölümü, Maastricht Üniversitesi, Maastricht,
Hollanda

P.M. Clifton
Baker IDI Kalp ve Diyabet Enstitüsü,
Adelaide, Avustralya

H. Gylling
Tıp Fakültesi, Helsinki Üniversitesi, Helsinki, Finlandiya
Klinik Beslenme Bölümü, Doğu Finlandiya Üniversitesi,
Kuopio, Finlandiya

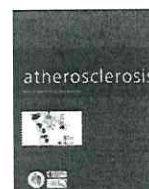
P.J.H. Jones*
İnsan Beslenme Bilimleri Bölümü, Manitoba Üniversitesi,
Winnipeg, Kanada

Gıda Bilimleri Bölümü, Manitoba Üniversitesi,
Winnipeg, Kanada

* Sorumlu yazar. İnsan Beslenme Bilimleri Bölümü,
Manitoba Üniversitesi, Winnipeg, Kanada R3T 6C5.
E-posta adresi: Peter.Jones@ad.umanitoba.ca

16 Ağustos 2012
Çevrimiçi erişim: 24 Eylül 2012





Progress and prospective of plant sterol and plant stanol research: Report of the Maastricht meeting

ABSTRACT

Keywords:
Plant sterols
Plant stanols
Cholesterol
Nutrition

Abundant evidence over past decades shows that foods with added plant sterols and plant stanols lower serum LDL cholesterol concentrations. However, despite the overwhelming data, numerous scientific questions still remain. The objective of this paper is to summarize the considerations of 60 academic and industrial experts who participated in the scientific meeting in Maastricht, the Netherlands, on issues related to the health effects of plant sterols and plant stanols.

The meeting participants discussed issues including efficacy profiling, heterogeneity in responsiveness, effects beyond LDL-C lowering, and food formulation aspects of plant sterol and stanol consumption. Furthermore, aspects related to the potential atherogenicity of elevated circulatory plant sterol concentrations were discussed. Until the potential atherogenicity of plant sterols is resolved, based on the results >200 clinical trials, the risk to benefit of plant sterol use is favorable. Evidence on these topics in plant sterol and plant stanol research was presented and used to reach consensus where possible. It was concluded that endpoint studies looking at plant sterol and plant stanol efficacy are needed, however, there was no clear opinion on the best marker and best design for such a study. Based on the current scientific evidence, plant sterols and plant stanols are recommended for use as dietary options to lower serum cholesterol.

1. Introduction

The first expert meeting regarding the efficacy and safety of plant sterols and plant stanols was held in Stresa, Italy in 2001. As a result, a meta-analysis was published which included 41 placebo-controlled trials conducted with free plant sterols and plant stanols and plant sterols and plant stanols in ester form [1]. Consensus was reached that an intake of 2 g/d of plant sterols or plant stanols lowers serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations up to 10%, with little additional benefit at higher intakes. In the following years, several authoritative and scientific organizations recommended or approved health claims for the use of plant sterol- and plant stanol added products as part of a healthy diet to lower serum LDL-C and consequently cardiovascular disease (CVD) risk [2–8].

CVD remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide, and the major prevention target for CVD is the reduction of LDL-C concentrations [9]. In this perspective results from all currently available intervention strategies suggest that lowering serum LDL-C concentration by diet is as valuable as lowering serum LDL-C concentration by lipid-lowering medication, e.g. HMG-CoA reductase inhibitors, to decrease the risk for a non-fatal myocardial infarct and coronary heart disease (CHD) [10,11]. The abundance of evidence that foods with added plant sterols or plant stanols lower serum LDL-C concentrations has resulted in recommendations for the inclusion of plant sterol and plant stanol added products into current dietary guidelines [2,12,13]. Plant sterols and plant stanols are common dietary components, sharing structural similarities

with cholesterol. The average intake of plant sterols from habitual diets is approximately 250 mg/day, with the intake of plant stanols considerably lower, both are mainly derived from vegetable oils, grain products, nuts, seeds, fruits and vegetables. The most abundant plant sterols in the human diet are β -sitosterol, campesterol and stigmasterol, while plant stanols (the saturated derivatives) are less abundant and consist mainly of sitostanol and campestanol [14]. Humans are unable to synthesize plant sterols and plant stanols and serum concentrations are the result of intestinal absorption and biliary secretion. On average, plasma sitosterol concentrations range from 3.8 to 16.0 μ M and campesterol concentrations from 6.9 to 27.9 μ M [15], while plasma plant stanol concentrations vary between 0.05 and 0.3 μ M in the normal population [16]. Plant sterols or plant stanol consumption reduces LDL-C concentrations by decreasing intestinal cholesterol absorption, which subsequently increases endogenous cholesterol synthesis and up-regulates LDL receptor expression [17,18]. However, recent insights also suggest plant sterols and plant stanols may also lower serum cholesterol by increased transintestinal cholesterol excretion [19].

Despite the amount of data generated over the past decades, several scientific questions still remain. Accordingly, the purpose of this review is to summarize the considerations of 60 academic and industrial experts on topics related to the health effects of plant sterols and plant stanols. These experts met in Maastricht, the Netherlands from October 30th to November 1st 2011, to discuss several specific topics related to the past, present and future of plant sterols and plant stanols in the management of cardiovascular



health. Doses of plant sterols and plant stanols are expressed as the equivalent weights of free sterols and stanols.

2. Cholesterol lowering efficacy of plant sterols and plant stanols

Since the first Stresa meeting in 2001, numerous studies with plant sterols and plant stanols and their esters have been performed. Abumweis et al. published an updated meta-analysis of plant sterol and stanol studies in 2008 [20]. This meta-analysis identified 59 studies and demonstrated a dose-response effect with LDL-C reductions of 0.29, 0.32 and 0.42 mmol/L for plant sterol or stanol intakes of 1.5–2.0, 2.1–2.5 and >2.5 g/d, respectively. These results were in line with an updated meta-analysis by Demonty et al. published in 2009 [21]. The meta-analysis by Demonty et al. included 84 trials with 141 trial-arms and reported a mean pooled LDL-C lowering effect of -0.34 mmol/L (95%CI: -0.36 to -0.31) or -8.8% for an average plant sterol or stanol dose of 2.15 g/day. In this last meta-analysis no significant differences between the dose-response effects of plant sterols and plant stanols in the range of 0.45–9.00 g/d for a duration ranging from 21 to 182 d, were found. A non-significant 6.7% difference in the calculated maximal LDL-C lowering effect existed between plant sterols and plant stanols with a pooled calculated maximal LDL-C lowering effect for plant sterols and plant stanols of 12.3% [21]. No statistical significant difference was seen in the dose-response curves of free vs. esterified plant sterol and stanol, fat-based vs. non fat-based food formats or dairy vs. nondairy foods.

In 2010, two high-dose studies were published which evaluated the effect of daily intakes of plant stanol esters of up to 9 g/d on serum lipoprotein concentrations. Mensink et al. showed a linear dose-response relationship between plant stanol intake and LDL-C lowering, with a 17% reduction versus control in LDL-C concentration at an intake of 9 g/d [22]. A similar effect size was seen by Gylling et al., who reported a reduction of 17.4% versus control at an intake of 8.8 g/d of plant stanols [23]. In contrast, high dose studies performed with plant sterols have shown less consistent results. Clifton et al. found a reduction in LDL-C concentration of 12.4% from baseline at an intake of 6.6 g/d of plant sterol provided as esters [24], while Davidson et al. failed to find an additional LDL-C lowering effect at an intake of 9 g/d when compared to an intake of 3 g/d of plant sterol given as esters [25]. However, it must be noted that Gylling et al., Clifton et al. and Davidson et al. used differing food matrices so comparisons between the studies may have limited validity. A meta-analysis by Musa-Veloso et al. [26] included the above-mentioned high dose studies with plant stanol esters. This meta-analysis by Musa-Veloso et al. is the largest and most up-to-date meta-analysis on plant sterol or stanol consumption, including 114 trials representing 182 trial-arms and evaluating dose-response effects in LDL-C lowering separately for plant sterols and plant stanols [26]. The range of plant sterol and plant stanol intake was 0.2–9.0 g/d, while there were a limited number of studies with a plant sterol and plant stanol intake >4.0 g/d (i.e. 4 studies, 2 strata with plant sterols and 4 strata with plant stanols). These authors observed (I) that the maximal LDL-C lowering effect for plant stanols (16.4%) and plant stanol esters (17.1%) were significantly larger than the maximal LDL-C lowering effects for plant sterols (8.3%) and plant sterol esters (8.4%), and (II) that intakes of plant stanols in excess of the recommended 2 g/d dose are associated with additional and dose-dependent reductions in LDL-C concentration. In response, Demonty et al. expressed their concerns regarding the validity of drawing firm conclusions on maximal effects achievable at high doses [27]. This concern was based on (I) the fact that there are limited numbers of high dose studies available, and (II) the potential influence of the disproportionate

number of low-dose plant sterol strata when compared to low-dose plant stanol strata. This concern was shared by Maki et al. in an editorial [28]. As a rebuttal, Musa-Veloso et al. reanalyzed their dose-response assessment by including the most recently published placebo-controlled plant sterol ester intervention study by Sialvera et al. [29] at that time, in which a decrease of 19.7% in LDL-C concentrations upon consumption of 4 g/d plant sterol esters was seen, and excluded 15 low-dose plant sterol strata (intake <0.8 g/d, which was the lowest dose shared amongst the plant sterol and plant stanol data sets) [30]. This re-assessment did not influence their findings, namely a significantly greater relative maximal LDL-C lowering effect for plant stanols relative to plant sterols as well as for plant stanol esters relative to plant sterol esters. Besides the meta-analysis by Musa-Veloso et al., Talati et al. [31] also aimed to evaluate the comparative efficacy of plant sterols versus plant stanols. The meta-analysis included 14 blinded (13 double, 1 single) randomized controlled trials that evaluated the effect of plant sterols versus plant stanols side-by-side in healthy or hypercholesterolemic patients ($n = 531$). The range of plant sterol and plant stanol intake was 0.6–2.5 g/d and within this range, no statistical or clinical difference in LDL-C lowering effect was identified between plant sterols and plant stanols [31]. This latter finding is in line with the meta-analysis by Musa-Veloso who also showed that only at higher intakes could a difference between the effect of plant sterols and plant stanols be identified, whereas at lower intakes effects are more comparable.

Conclusions cannot be drawn regarding the relative efficacy of plant sterols and plant stanols at higher doses before trials specifically designed to answer this question are conducted. In these trials the effects of high dose plant sterol versus plant stanol intakes should be compared head-to-head. The question as to whether a clinical role exists for plant sterols and plant stanols at intakes higher than currently advised (>2 g/d) was actively discussed. From clinical point of view, if indeed a larger LDL-C lowering effect can be reached with higher intakes of plant sterols and plant stanols this would be highly attractive as every additional degree of decrease in LDL-C is beneficial in terms of reducing CVD risk [10,11]. Besides the clinical benefit of high dose plant sterol and plant stanol added products, the practical implications such as cost-benefit ratio and compliance of the consumers must be considered. Nevertheless, the currently advised intake of plant sterols and plant stanols is 2 g/d, however EFSA recently approved a health claim for plant sterols and plant stanols added products at a dose of 3 g/d [7] and slightly increasing this dose up to 4 g/d would be feasible.

2.1. Conclusion

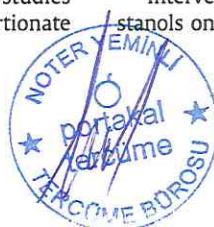
At doses up to 3 g/d plant sterols and plant stanols have been shown to have equal cholesterol lowering efficacy [7,31]. Recent studies indicate a potential additional LDL-C lowering effect of plant sterols and stanols at higher dosages (>2 g/d) however, more studies are needed to confirm the additional effect before recommendations for higher intakes can be made.

2.2. Recommendation

Clinical trials comparing the cholesterol lowering efficacy of plant sterols and plant stanols at doses above the 3 g/d are needed to support their equal and additional efficacy at higher intakes.

3. Do the effects of plant sterols and plant stanols differ between populations?

Intervention studies evaluating effects of plant sterols and plant stanols on serum cholesterol concentrations have been carried out



not only in healthy volunteers but also in different diseased populations, such as type 2 diabetic (T2DM) patients, metabolic syndrome (MetS) patients and familial hypercholesterolemia (FH) patients. The observed effects in these populations are of interest, not only to optimize clinical utility, but also to investigate mechanisms underlying phenotypic responses. At least 10 studies have evaluated the effects of plant sterols and plant stanols in T2DM and MetS patients. In 2009, Baker et al. performed a meta-analysis of five randomized, placebo-controlled trials to evaluate the effect of plant sterol and stanol consumption on serum lipoprotein concentrations in patients ($n = 138$) diagnosed with T2DM [32]. Plant sterol or stanol consumption (1.6–3.0 g/day) significantly reduced total and LDL-C concentrations by 0.26 and 0.31 mmol/L respectively, which is comparable with reductions seen in healthy subjects. Studies conducted with plant sterols and plant stanols in MetS patients show less consistent results. While some studies have provided substantial evidence that both plant sterols and plant stanols are able to lower serum total cholesterol and LDL-C concentrations in MetS patients [29,33,34], studies have also failed to find reduced LDL-C concentrations upon plant sterol consumption [35,36]. Taken together, studies performed in T2DM and MetS patients show large variability in extent of LDL-C lowering (see Table 1), with reductions ranging from 0% to 20% [37]. At an average intake of 1.85 g/d of plant sterols and plant stanols, the average LDL-C reduction in T2DM patients is 0.23 mmol/L (6.3%) and an intake of 3.24 g/d of plant sterols and plant stanols results in an average LDL-C reduction of 0.64 mmol/L (15.6%) in MetS patients. In comparison, in healthy subjects, the mean LDL-C reduction after consuming 1.85 g/d of plant sterols and plant stanols is 0.34 mmol/L (8.6%) and after consuming 3.24 g/d of plant sterols and plant stanols, LDL-C concentration is reduced by 0.40 mmol/L (11.0%) [21]. This shows a somewhat smaller response in T2DM patients and a larger response in MetS patients as compared to effects observed in healthy controls. In addition, reductions in TAG concentration are larger in MetS patients than in T2DM patients. The less consistent results in trials involving MetS patients might be ascribed to the broad range in criteria that define the metabolic syndrome [2,38]. Due to this broad range in definition, patients can be diagnosed with the MetS while having differing metabolic

characteristics, which could modify LDL-C lowering efficacy. It is a challenge to identify which characteristics within the diversity in MetS patients might determine responsiveness.

MetS and T2DM patients are typically classified as having low absorption and high synthesis of cholesterol, based mainly on non-cholesterol sterol measurements. Lathosterol concentrations reflect absolute cholesterol synthesis, while sitosterol, campesterol and cholesterol concentrations are surrogate markers of dietary cholesterol absorption. Only a few studies have actually measured absolute cholesterol synthesis and absorption using direct methods, i.e. sterol balance and dual isotope techniques [39]. According to a review by Miettinen et al., surrogate markers do not adequately reflect cholesterol metabolism in all circumstances and conditions, so caution is warranted when assuming non-cholesterol surrogate markers are self-evident [40]. In addition, reciprocity appears to exist between cholesterol synthesis and cholesterol absorption in healthy subjects, but this relationship is less clear in diseased populations where the connection between cholesterol synthesis and absorption may become dysfunctional [40]. This raises the question of the value of surrogate markers in diseased populations. Based on surrogate markers alone, MetS and T2DM patients may be falsely classified as low-absorbers, whereas the observed high responsiveness towards plant sterols and plant stanols suggests otherwise. In addition, the measurement of serum non-cholesterol sterols and stanols is not standardized or quality-controlled in general, which impairs the reliability of the measurements and further the interpretation of the results.

Few studies have evaluated the LDL-C lowering capacity of plant sterols and plant stanols in FH patients. FH is characterized by very high serum LDL-C concentrations and a high incidence of premature CHD, therefore, treatment modalities at least in adolescents and adults are based on cholesterol lowering drugs. However, FH patients might also benefit from foods with added plant sterols or plant stanols as adjunctive therapy to their current treatments. In 2006, a systematic review was conducted of four randomized controlled trials in which the primary objective was to evaluate the effects of plant sterols and plant stanols on serum lipid concentrations in heterozygous FH patients ($n = 124$) [41]. The duration of

Table 1
Characteristics of studies conducted with plant sterols/stanols in T2DM and MetS patients.

Reference	Patients (n)	Design	Duration	Plant sterol/stanol dose ^a g/d (matrix)	Change in TCH (mmol/L) ^b	Change in LDL-C (mmol/L) ^b	Change in HDL-C (mmol/L) ^b	Change in TAG (mmol/L) ^b
Gylling and Miettinen, 1994	T2DM (11)	RC	6 weeks	Stanols: 3.0 (spread)	-0.36, -5.8%	-0.37, -9.3%	0.11, +10.7%	-0.06, -1.3%
Gylling and Miettinen, 1996	T2DM (8)	PA	7 weeks	Stanols: 3.0 (spread)	-0.7, -10.5%	-0.6, -14.3%	-0.05, -2.1%	No change
Lee et al., 2003	T2DM (81)	PA	12 weeks	Sterols: 1.6 (spread)	-0.12, -1.9%	-0.10, -2.3%	0.03, +2.4%	-0.17, -8.5%
Lau et al., 2005	T2DM (14)	RC	3 weeks	Sterols: 1.8 (spread)	-0.36, -6.2%	-0.84, -25.9%	0.10, +7.3%	0.53, +19.6%
Yoshida et al., 2006	T2DM (13)	RC	3 weeks	Sterols: 1.8 (bar)	-0.07, -1.3%	-0.08, -2.2%	No change	-0.06, -2.8%
Plat et al., 2009	MetS (18)	PA	9 weeks	Stanols: 2.0 (yoghurt drink)	-0.81, -10.9%	-0.66, -11.7%	0.05, +4.3%	-0.46, -31.7%
Gagliardi et al., 2010	MetS (35)	PA	5 weeks	Sterols: 2.4 (spread)	-0.29, -5.4%	-0.49, -15.1%	-0.18, -15.9%	No change
Hernández-Mijares et al., 2011	MetS (24)	PA	12 weeks	Sterols: 2.0 (low-fat milk)	0.12, +2.0%	-0.02, -0.5%	0.03, +2.7%	0.25, +16.0%
Sialvera et al., 2011	MetS (108)	PA	8 weeks	Sterols: 4.0 (yoghurt drink)	-1.01, -16.3%	-0.83, -19.8%	No change	-1.11, -22.1%
			Average plant sterol/stanol dose (g/d)	Average response				
				Change in TCH (mmol/L)	Change in LDL-C (mmol/L)	Change in HDL-C (mmol/L)	Change in TAG (mmol/L)	
T2DM patients								
			Non-weighted	2.24	-0.32, 5.1%	-0.40, -10.8%	0.04, +3.7%	0.05, +1.4%
			Weighted by number of subjects	1.85	-0.20, 3.2%	-0.23, -6.3%	0.04, -3.1%	-0.06, -3.7%
MetS patients								
			Non-weighted	2.60	-0.50, 7.7%	-0.50, -11.8%	-0.03, -2.2%	-0.33, -9.5%
			Weighted by number of subjects	3.24	-0.71, 11.3%	-0.64, -15.6%	-0.03, -2.2%	-0.66, -13.9%

RC, Randomized crossover design.

PA, Parallel arm controlled design.

^a Dose is expressed as the equivalent weights of free sterols and stanols.

^b Changes are expressed vs. placebo.



the studies included ranged from 4 to 12 wk and spreads with added plant sterols and plant stanols were administered with an average dose of 2.3 g/day. Compared to placebo, serum LDL-C concentrations were decreased by 10–15% with a mean decrease of 0.64 mmol/L (95% CI –0.86, –0.43 mmol/L). Heterozygous FH patients need to reduce their LDL-C by at least 40% to reach target concentrations [41]; indicating that plant sterol or stanol intake alone is not sufficient to reach cholesterol targets. Plant sterol or stanol intake does offer an additional effect to the cholesterol lowering strategies in the treatment of FH patients, which is particularly interesting in FH children since lipid-lowering medication is not advised at a young age.

3.1. Conclusion

Plant sterol and plant stanol added products have been shown to be effective in many different disease populations such as individuals with T2DM, MetS or FH adults and children. However, the evidence for equivalent efficacy in these disease populations compared to the general population is still limited by the relatively small number of studies, with variable doses and treatment durations, conducted in each of these populations.

3.2. Recommendation

Further research into the use of plant sterol and plant stanol products in T2DM, MetS and FH is recommended.

4. Triglyceride lowering effect of plant sterols and plant stanols

Elevated serum LDL-C, although the most important, is not the only blood lipid related risk factor for CVD. A meta-analysis of 29 Western prospective studies including 10,158 CVD cases in 262,525 participants indicated that elevated fasting TAG concentrations are an independent risk factor for CVD [42]. High TAG concentrations are common with approximately one-third of the US population having increased fasting TAG concentrations (>1.7 mmol/L) [43]. Therefore a need exists for TAG-lowering strategies. Most intervention studies have reported that plant sterols and plant stanols do not affect HDL-C or TAG concentrations. Some studies, however, have found slight changes in HDL-C or TAG, which have generally been attributed to other (dietary) factors and not due to plant sterol or stanol intake [44]. In 2008, Naumann et al. performed a meta-analysis examining the effects of subject baseline characteristics on serum lipoprotein response to plant stanol consumption [45]. This analysis revealed a relationship between plant stanol intake and TAG-lowering, with larger TAG-lowering seen in subjects with higher baseline TAG concentrations. Two studies specifically designed to investigate TAG-lowering by plant stanols were performed in metabolic syndrome and hypertriglyceridemic patients with elevated TAG concentrations at baseline and reductions of 27% and 11% were found, respectively [46,47]. Demonty et al. performed a meta-analysis of 12 randomized controlled trials evaluating the effects of plant sterols on TAG concentrations and showed that plant sterol intake in the 1.6–2.5 g/d range significantly lowered TAG by 6.0% [48]. Larger reductions in absolute TAG reductions achieved with plant sterol consumption were observed with higher TAG concentrations at baseline [48]. The postulated mechanism by which plant sterols and plant stanols might exert their TAG-lowering effect is through lowered hepatic production of large TAG-rich VLDL-1 particles [33]. Some suggestion exists from animal studies that the reduced TAG concentration induced by plant sterols and plant stanols coincides with increased fecal fat excretion [49], but the exact mechanism

producing the TAG-lowering is yet unknown. The potential TAG-lowering effect of plant sterols and plant stanols would be of great benefit for populations with elevated fasting serum TAG concentrations, especially MetS patients, who often suffer not only from elevated LDL-C but also elevated TAG concentrations.

4.1. Conclusion

As many plant sterol and plant stanol studies exclude subjects with high TAG concentrations, the TAG-lowering potential of plant sterols and plant stanols may have been overlooked. TAG-lowering by plant sterols and plant stanols appears to be greater in individuals with higher baseline TAG concentrations. The exact mechanism by which plant sterols and plant stanols lower is yet unknown.

4.2. Recommendation

The potential TAG-lowering effect of plant sterols and plant stanols deserves further investigation, especially potential TAG-lowering effects in the postprandial condition, since postprandial TAG concentrations are emerging as an important CVD risk factor [50].

5. Heterogeneity in LDL-C responsiveness to plant sterols and plant stanols

Evidence from available meta-analyses consistently show that plant sterols and plant stanols yield a mean reduction in LDL-C concentrations of approximately 10% at doses around 2 g/day [1,20,21,26]. However, considerable variability in mean LDL-C lowering can be seen at the same dosage across trials. This variability has, among others, been attributed to differences in consumption frequency [51,52], product matrix [53], and consumption timing [54]. The range of variability seen in LDL-C lowering between participants in the same study population following the same study regimen is also very large [55–57]. Rideout et al. reported an LDL-C lowering response range from –40 to +20% after providing 1.95 g of plant sterols per day to 56 mildly hypercholesterolemic participants for 4 weeks [55]. This considerable variability in individual responsiveness to plant sterol consumption could in part be due to variable compliance; however compliance is less of a factor in trials where plant sterol or stanol consumption is supervised.

Response to plant sterols and plant stanols has shown to be affected by specific characteristics of cholesterol metabolism that differ between individuals. Fuentes et al. showed that plasma sitosterol to cholesterol ratio, a marker of cholesterol absorption, at baseline in 30 participants with familial hypercholesterolemia (FH) predicted cholesterol lowering potential of plant sterol esters [58]. Individuals with higher sitosterol to cholesterol ratios had increased LDL-C lowering in response to plant sterol consumption. Casas-Agustench et al. also showed the same relationship between high cholesterol absorption and enhanced LDL-C lowering in response to plant sterol intervention in hypercholesterolemic individuals [59]. Low serum lathosterol, a precursor of cholesterol and a surrogate marker of cholesterol synthesis, at baseline was associated with enhanced LDL-C lowering [60]. Moreover, individuals with higher serum lathosterol concentrations, indicative of higher cholesterol synthesis, demonstrated reduced LDL-C lowering than those with low baseline lathosterol concentrations. Thuluva et al. demonstrated that the plasma ratio of lathosterol to campesterol, which would reflect overall cholesterol metabolism, predicts response to plant stanol consumption [61]. Individuals with higher lathosterol to campesterol, suggesting greater cholesterol synthesis



and lower absorption, showed a diminished degree of cholesterol lowering following plant stanol consumption. These findings using non-cholesterol sterol surrogates of cholesterol metabolism lend support to results using direct stable isotope measurements. Rideout et al. showed that responders to plant sterol intervention, those with a >5% LDL-C reduction, had significantly lower fractional cholesterol synthesis (FSR) than individuals with a <5% reduction in LDL-C in a retrospective clinical analysis of 3 trials that used deuterium incorporation as a direct measure of cholesterol synthesis [62].

Unfortunately, as yet the impact of dose has not been evaluated with respect to responsiveness to plant sterol or stanol consumption. Individuals with lesser response in trials using the typical 2–3 g dose range may respond to a higher dose. The plant sterol and stanol response phenotype could represent a threshold of plant sterols and plant stanols required for optimal cholesterol lowering effect. This potential variability in threshold dose for cholesterol lowering could be responsible for much of the variability in dose-response seen across meta-analyses [21,26] where more individuals respond, yielding a greater mean cholesterol lowering, in trials with higher doses of plant sterols and plant stanols.

Rudkowska et al. demonstrated that the extent of response to plant sterol consumption is reproducible within participants in a crossover trial with multiple plant sterol treatment phases where plant sterol or placebo products were consumed under supervision [56]. This reproducibility of plant sterol response has also been seen in trials without supervised dietary consumption [59]. The correlation of LDL-C lowering between repeated plant sterol intake regimens within the same individual demonstrates that response may be genetically influenced. Variations in genes such as ABCG5 and G8, NPC1L1, APOA4, SR-BI, HMG-CoAR, CETP, APOE and CYP7A1 have all been investigated in relation to extent of cholesterol lowering response to plant sterols and plant stanols [56,63–66]. As yet very few trials have demonstrated significant associations between a single nucleotide polymorphism (SNP) in a gene and serum LDL-C lowering response to plant sterol or stanol consumption. Zhao et al. showed that the ABCG8 T400K polymorphism associated with plant sterol response in individuals with high basal plant sterol concentrations in a 4 week randomized crossover trial in 82 participants [63]. However, the same T400K polymorphism in ABCG8 was found not to be associated with plant sterol or stanol response in studies by Plat et al. [64] in an 8 week parallel arm trial with 112 participants, by Rudkowska et al. [56] in a 4 week randomized crossover in 26 participants and by Gylling et al. [66] in a 1 year parallel arm trial with 282 participants. De Castro-Oros et al. [65] showed that a variation (–204A > C) in the promoter region of the CYP7A1 gene, which encodes for the rate limiting enzyme in the synthesis of bile acid from cholesterol, was associated with response to plant sterol consumption. Compared to AA carriers of the variant, C-carriers showed significantly higher reductions in LDL-C (0.13 vs. 0.43 mmol/L) in response to plant sterol consumption. The C-variant was associated with a 78% increase in CYP7A1 expression in HepG2 cells. It was hypothesized that the C-variant increases the size of the bile acid pool which enhances cholesterol absorption by improving the capacity to form micelles in the intestinal lumen [65].

If genetics dictate response it is unlikely that a single SNP will have an unequivocal impact on the dietary responsiveness to plant sterol or stanol consumption. Polymorphisms in several genes considered together may be needed to explain the variance.

5.1. Conclusion

There is evidence demonstrating that plant sterol and plant stanols have a higher efficacy in individuals with a high absorption, low synthesis of cholesterol phenotype.

Cholesterol lowering response to plant sterol and plant stanol consumption has been related to genetic variants in only a few studies. The degree to which genetics influence observed heterogeneity in LDL-C lowering between participants has not yet been fully accessed.

5.2. Recommendation

Clinical trials assessing the impact of dose on responsiveness to plant sterols and plant stanols should be undertaken, specifically looking at higher plant sterol or stanol doses in individuals who have previously not responded to lower doses.

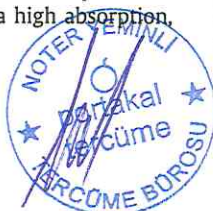
Collaborative multicenter retrospective clinical analyses looking at genetics in combined study populations where plant sterol or stanol response phenotypes have already been established should be conducted to increase the potential of identifying SNPs associated with response. In this respect, trials with prospective recruitment for genotypes or phenotypes of interest should also be undertaken, to assess gene associations *a priori* rather than *post-hoc*. The use of emerging technologies including gene arrays and eventually exome or whole genome sequencing will be the key to elucidating the true impact of genetics on response to plant sterols and plant stanols. Outcomes of genetic studies largely depend on the definition of the clinical phenotype; therefore, care must be taken to accurately define response. Crossover trials with repeated plant sterol or stanol consumption phases and/or trials where consumption is supervised are critical in minimizing the potential of non-compliance contributing to the non-response phenotype.

6. Formulation and matrixing issues in relation to efficacy

Although it was originally felt that the presence of fat was required for maximum efficacy of esterified plant sterol and stanol products, subsequent studies with low fat and no fat foods, liquid or solid foods, and free or esterified plant sterols or plant stanols have shown similar effects on LDL-C. The Demonty et al. meta-analysis [21], also confirmed this observation. In addition, a number of studies even demonstrated that plant sterol and plant stanol tablets and capsules exert a similar LDL-C lowering effect as can be reached with plant sterol or plant stanol added foods [67,68].

Many protocols exist for the preparation of plant sterols or stanols with a microcrystalline structure, however there are no data in the literature describing the relationship between crystal size and cholesterol lowering efficacy. Studies have been published in which no LDL-C lowering effect was found [69,70], and it is speculated that this lack of effect may have been caused by the formation of crystalline sterols, which were unable to compete for incorporation into mixed micelles, in the preparations used. If true, this indicates that it is essential that the sterols and stanol are available for incorporation into mixed micelles starting in the stomach and continuing in the very upper part of the GI tract [68].

Besides matrices, also timing and frequency of intake are important when evaluating the LDL-C lowering efficacy of plant sterols and plant stanols. Some but, not all evidence points towards enhanced efficacy of plant sterols and plant stanols consumed at multiple time points [21], as compared to once per day [51,52]. When consumed once a day, the timing of plant sterol or stanol consumption may be essential in determining efficacy. It seems that plant sterols and plant stanols should be consumed during or after a meal, preferably a larger meal such as lunch or dinner in which bile flow is triggered [20]. Consumption of plant sterols and plant stanols with a meal is more relevant for some matrices, e.g. spreads vs. beverages, as for instance consumption of spreads is more likely to coincide with meals than beverages.



Plant sterols and stanols are typically added to foods or beverages as either sterol esterified to fatty acids or free sterols. In the above-mentioned meta-analysis by Demonty et al. [21] it was concluded that no difference exists in LDL-C lowering efficacy between free plant sterols and plant stanols and their esterified forms. Little attention has been paid to the actual fatty acid used for esterification, at least one study in hamsters shows that stearate is superior to the more commonly used linoleate or oleate [71], and sterol stearates have been also shown to be effective in humans with 11% LDL-C lowering with 1 g three times/day [60], but not to any greater extent than seen in other studies with unsaturated fatty acid esters of sterols. Although most sterol and stanol esters are effectively hydrolysed in the small intestine [72] there may be a difference in rates of hydrolysis between different sterols [73,74] and between different esters [73]. However, whether these observed differences are clinically significant remains to be seen. Whether non-hydrolysed sterol esters are active is not clear but Rasmussen has suggested this as a possibility [71]. Free plant sterols and plant stanols may have greater ability to incorporate into mixed micelles and therefore have greater cholesterol lowering efficacy when particle size is reduced, for example by sub-crystalline formulations or by an emulsified formulation, such as incorporation into lecithin [68,75].

Over 200 different plant sterol species with 4 types of conjugates exist: the 3 β -OH group is esterified to a fatty acid or a hydroxycinnamic acid (e.g. ferulic acid-gamma oryzanol from rice), or glycosylated with a hexose (usually glucose) or a 6-fatty-acyl hexose. Rice bran oil possesses a complex mixture of plant sterols, with most studies performed using rice bran oil showing reductions in LDL-C concentrations [76,77] when the oil is rich in demethyl sterols (e.g. sitosterol and campesterol ferulate) with no effect of dimethylsterols (cyloartenol) [78].

Moreau et al. assessed the extent of hydrolysis of common plant sterol conjugates, including hydroxycinnamate (ferulic acid) sterol esters in corn fiber oil and rice bran oil, and concluded that these compounds are cleaved by cholesterol esterase [79]. However, additional information concerning the cleavage of plant sterol conjugates deserves further investigation. Regarding matrices and formulations, the FDA has stated that plant sterol and plant stanol added foods are allowed to possess health claims for esterified and free forms, while plant sterol and plant stanol supplements are only allowed to use health claims if they are in esterified form [80].

6.1. Conclusion

Although potential differences exist between types of free plant sterol as well as ester forms, there are no obvious clinical differences in LDL-C lowering except for the 4,4 dimethylsterols which are ineffective [78], as are the triterpene alcohols from shea nuts [81]. Plant sterol and plant stanol formulations have been shown to be effective in higher fat, low fat and fat free foods, as well as in both liquid and solid food formats. However, there are few head-to-head studies comparing differing formats as they relate to relative cholesterol lowering efficacy.

6.2. Recommendation

More head-to-head comparisons of plant sterol or stanol food formats and matrices are needed to elucidate the full impact these on LDL-C lowering ability of plant sterol and stanol added foods and supplements. Particle size of free plant sterol or stanol preparations is one aspect which has not yet been fully explored.

Food formulation and matrixing must be done in such a way as to maximize the ability of the product to deliver the plant sterol or plant stanol into the upper part of the GI track in a format where it can be incorporated into mixed micelles and bring about cholesterol lowering.

Therefore, in all future scientific publications of studies it is important that detailed information (source and type of sterol, use of emulsifiers, and particle size) concerning formulation be provided in order to identify how differences in formulation may alter the potency of the plant sterol or stanol preparation under investigation.

7. Effects of plant sterols and plant stanols beyond improving lipid metabolism

7.1. Alzheimer's disease

Because of the clear role of ApoE4 in Alzheimer's disease and cognitive decline disturbances in cholesterol metabolism (including familial hypercholesterolemia) have been suggested to be related to the pathogenesis of the disease [82,83]. However, people with phytosterolemia, a rare genetic disorder that is characterized by extremely elevated plasma plant sterol concentrations, do not appear to have an increased rate of cognitive decline, though no formal study looking at cognitive function and phytosterolemia has been done. In the ABCG5 $-/-$ phytosterolemic mouse model fed a normal chow diet, it was shown that serum and brain plant sterol concentrations increased 35–70-fold and 5–12-fold, respectively [84]. However, despite this increase in plant sterols and decreases in desmosterol and 24(S)-OH-cholesterol in the hippocampus, no differences were found between the ABCG5 $-/-$ and wild type mice in terms of memory function, anxiety or mood-related behavior [84]. In humans, the effect of long-term plant sterol and plant stanol consumption on neurocognitive functioning has also been investigated [85]. Participants consuming 2.5 g/d of plant sterols or plant stanols for 85 weeks underwent cognitive assessment before and after the intervention. Despite a significant increase in serum concentrations, neither plant sterol nor plant stanol intake affected cognitive performance, which included memory function similar to the data in ABCG5 $-/-$ mice. Another human study compared cerebrospinal fluid (CSF) and plasma plant sterol concentrations between 67 AD patients and 29 age- and gender-matched controls [86]. This study showed that patients with AD had decreased CSF brassicasterol concentrations compared to control participants. No differences were found in other plant sterols.

7.2. Cancer

The potential effects of plant sterols and plant stanols on cancer, in particular the potential of plant sterols to decrease oxidative stress and/or increase apoptosis, are being investigated [87]. A study carried out in 463 newly diagnosed primary lung cancer patients and 465 hospitalized controls showed that plant sterol consumption, from foods without added plant sterols, was associated with a reduced risk of lung cancer [88]. Plant sterol intake was shown to be negatively associated with stomach cancer by the same group [89], while a reduced risk of developing ovarian cancer was reported at higher intakes of stigmasterol, compared to lower intakes [90]. On the other hand, Normen et al. failed to show any association between a high dietary intake of plant sterols and plant stanols and the risk of either colon or rectal cancer in a Dutch cohort study [91].

The possible anti-carcinogenic effect of plant sterols could be explained via multiple mechanisms of action, including inhibition



of tumor growth and tumor metastasis, as well as promoting cellular apoptosis [87]. *In vitro*, plant sterols inhibit growth of colon cancer cells [92], breast cancer cells [93] and prostate cancer cells [94] at physiological concentrations. In addition, plant sterol-treated breast cancer cells showed reduced invasiveness, suggesting a reduction of metastatic ability [95]. Moreover, Awad et al. replicated these findings *in vivo* by showing that plant sterols inhibit tumor growth and reduce tumor metastasis in human breast and prostate cancer cell lines grown in a severe combined immunodeficiency (SCID)-mouse model [96,97]. Besides these effects on cell growth and metastasis, plant sterols have been shown to induce apoptosis in cancer cell lines, which is an important mechanism in the inhibition of carcinogenesis [98].

7.3. Conclusion

Thus both animal and human data are consistent in showing no relationship between brain plant sterol levels and cognitive function. At present clear evidence confirming the benefit of plant sterols on cancer prevention is lacking.

7.4. Recommendation

The potential benefit of plant sterol containing foods on cancer could be elucidated by examining the use of these foods in ongoing cancer cohorts such as European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) but these data have not yet been gathered or published.

8. Plant sterols and atherosclerosis

Plant sterols naturally occur in diet and are consumed in the range of 0.2–0.4 g/d in typical Western diets [14]. Some vegetarian diets possess upwards of 0.7 g/d [99] and analysis of ancestral diets suggest that humans may have consumed as much as 1 g/d of plant sterols [100]. In healthy adults without consumption of foods with added plant sterols or plant stanols serum plant sterol range from 3.8 to 27.9 μM [15], while plasma plant stanol concentrations vary between 0.05 and 0.3 μM in the normal population [16]. The typical daily intake of plant sterols and plant stanols recommended for cholesterol lowering is 2 g/d, an amount unattainable without consumption of foods with added plant sterols or plant stanols. Concerns have been raised that plant sterol intake exceeding what is possible to consume with normal diets is approaching a pharmacological supplementation rather than a nutritional intervention. As such, the safety of increased plant sterol intakes and subsequent increased serum plant sterol concentrations is still hotly debated [101–103]. It has been demonstrated that during customary plant sterol added margarine consumption, the serum plant sterol concentrations increased from 19 to 30 μM with no change in serum plant stanol values, whereas during customarily used plant stanol added margarine, the serum plant stanol concentrations increased from 0.2 to 0.7 μM , but serum plant sterols decreased by 16–23% [104].

Safety concerns regarding elevated plant sterol concentrations in blood stem from characteristics observed in patients suffering from phytosterolaemia, a rare autosomal recessive genetic disorder that results in an inability to effectively clear absorbed plant sterols and plant stanols from blood and tissues [105]. The inability causes circulating and tissue plant sterol concentrations to increase 10–25 times above normal up to 0.2–1.6 mM [105]. Serum plant stanol levels are also elevated in phytosterolemics [106]. However, during consumption of plant sterol added

foods the circulating plant sterol concentrations are in the 19–30 μM range [104], much lower than in phytosterolemia. Phytosterolemia has been linked to mutations in the ABGC5 or ABGC8 genes which are responsible for the export of sterols from the intestines and liver into the lumen and bile, respectively [107]. Phytosterolemics can often develop xanthelasma and/or tendon xanthomas, and experience early malignant atherosclerosis [108]. Mildly elevated cholesterol concentrations can also be seen in individuals with phytosterolemia [14]. CVD risk is severe in phytosterolemia since myocardial infarctions and death have been attributed to phytosterolemia in individuals as young as 3 years of age [67].

Serum plant sterol concentrations in normolipidemic individuals vary considerably and are highly heritable [109,110]. The high circulating plant sterol concentrations and premature CHD and death seen in phytosterolemia has led to the investigation of the association between plant sterol concentrations in the normal range and CHD risk. These studies have recently been summarized by Baumgartner et al and divided into different categories of study designs, i.e. prospective cohort studies and case-control studies [111]. Briefly, Glueck et al. [112] were the first to suggest that elevated plant sterol concentrations in the normal range may be associated with increased CHD risk. This suggestion was based on campesterol and total plant sterol concentrations correlating positively with cholesterol concentrations, and high campesterol in the top quintile of the 3472 hypercholesterolemic patients being associated with increased personal or familial CHD. This link between elevated plant sterol concentrations and atherogenesis has since been supported by Sutherland et al. [113], Rajaratman et al. [114], Sudhop et al. [115], Assmann et al. [116], Matthan et al. [117], Silbernagel et al. [118,119] and Weingartner et al. [120] in various studies using a range of methods to assess CHD risk or mortality. However, not all studies have shown an association between circulating plant sterol levels and the risk of CHD. Wilund et al. [121], Pinedo et al. [122], Windler et al. [123], and Miettinen et al. [124] failed to identify an association between plant sterol concentrations and CVD or CVD risk. Fassbender et al. [125], Strandberg et al. [126], Escurriol et al. [127], and Weingartner et al. [128], reported data which suggested atheroprotective associations with higher plant sterol concentrations. The mixed data available to date do not provide a clear link between circulating serum plant sterol concentrations in the normal range and the development of cardiovascular disease. Moreover, Genser et al. [129] conducted a meta-analysis looking at the relationship between serum plant sterols on cardiovascular risk. For this purpose, 17 studies were identified involving 11,182 participants reporting either risk ratios (RR) of CVD in relation to plant sterol concentrations (8 studies) or standardized mean differences in plant sterol concentrations between CVD cases and controls (15 studies). The meta-analysis provides no evidence of an association between serum concentrations of plant sterols and risk of CVD [129]. Interestingly, if the difference in mean serum plant sterol concentrations in each of the tertiles is compared, it can be concluded that there is no relation with CVD risk over at least a three-fold range difference in serum plant sterol concentrations. This is an important observation given the fact that serum plant sterol concentrations at the utmost double during consumption of plant sterol added foods.

The potential relationship between serum plant sterol concentrations and the risk of CVD has also been investigated using Mendelian randomization. A genome wide association study identified 2 SNPs in ABGC8 and 1 SNP in ABO which were significantly associated with serum campesterol, sitosterol and brassicasterol concentrations and irrespective of serum cholesterol level [130].



The SNP rs41360247 in ABCG8 was associated with decreased plant sterol concentrations and ratios to cholesterol and SNPs rs4245791 in ABCG8 and rs657152 in ABO were associated with increased plant sterol concentrations and ratios to cholesterol. These SNPs were then associated with coronary artery disease (CAD) in 13,764 cases and 13,630 controls. The SNPs showed a similar relationship with CAD as they did with plant sterol levels, with rs41360247 in ABCG8 being associated with decreased CAD odds, and SNPs rs4245791 in ABCG8 and rs657152 in ABO being associated with increased CAD odds. This Mendelian randomization study suggests a potential association between campesterol levels and CAD risk. However, it must be realized that the potential association between serum plant sterol concentrations and CVD risk may also be epiphenomenal. Plant sterol concentrations reflect cholesterol absorption levels [131], thus it may be increased absorption of cholesterol, and not an atherogenic role of plant sterols themselves, which associates with CAD risk [119]. This notion is supported by the fact that associations seen between CVD and plant sterols are also seen with cholestanol [117,118], a cholesterol derivative not of plant origin, which reflects cholesterol absorption [117,119]. Unfortunately, in the Teupser et al. paper serum cholestanol concentrations were not investigated in relation to the above mentioned SNPs in ABCG5, ABCG8 and ABO regarding CVD risk as done for campesterol. This information could have helped in evaluating whether the hypothesized atherogenic plant sterol effect may actually be related to differences in cholesterol absorption. Additionally, it must be acknowledged that data relating natural circulating levels of plant sterols and CVD in epidemiological and Mendelian randomization studies may not truly reflect the effect of plant sterol supplementation because plant sterol levels in these trials are elevated due to physiological and genetic factors rather than increased plant sterol consumption [15,109,130].

Animal models have been used to investigate effects of plant sterol supplementation on atherogenesis with mixed results [132–138]. Weingartner et al. [132] examined the effects of plant sterol (PS) and/or ezetimibe (EZE) supplementation on top of a western diet (WD) or normal chow (NC), in ApoE (–/–) mice.

Compared to the WD, WD + PS, WD + EZE and WD + PS + EZE all reduced atherosclerotic lesion formation, although the effect was larger with ezetimibe than with PS. Similar results were seen on top of the NC. However, within the 3 groups with similar cholesterol concentrations (NC, WTD + PS, and WTD + EZE) sitosterol and campesterol concentrations strongly correlated with atherosclerotic lesion formation. The level of plant sterol supplemented in this study was 2% (w/w) of the diet, which translates to a human equivalent of approximately 200 g of plant sterols per day, or 100 times the typically consumed supplemental dose in humans. It should, however, be realized that all animal studies so far have used dosages in this higher range since it reflects a ratio compared to dietary cholesterol intake seen in humans. Even at these extremely high concentrations of supplementation, plant sterols have been found to reduce serum cholesterol concentrations and suppress atherosclerotic plaque development. Plat et al. [133], investigated the addition of plant stanol or plant sterols to (LDL-R +/-) mice already on atorvastatin therapy. The addition of plant sterols or plant stanols to atorvastatin therapy decreased plasma cholesterol concentrations by 39% and 41%, respectively. Plant sterol to cholesterol ratios increased 4- to 11-fold during sterol treatment versus stanol treatment. However, lesion size decreased similarly in the sterol (–99% vs. control) and the stanol (–98% vs. control) groups, at comparable cholesterol reductions and maximally differing serum plant sterol changes, suggesting that increased serum plant sterol concentrations are not atherogenic. In this study plant sterols and plant stanols were supplemented at 1% (w/w) of the diet, or roughly 50 times higher than the typical human supplementation dose.

No studies as yet have looked at effects of plant sterol and plant stanol consumption on clinically relevant hard endpoints for the primary and secondary prevention of CVD in humans. Therefore, the actual characterizations of the anti-atherogenic properties of plant sterols and plant stanols or pro-atherogenic properties of plant sterols or plant stanols are still restricted to risk factor reduction such as changes in serum cholesterol concentration or

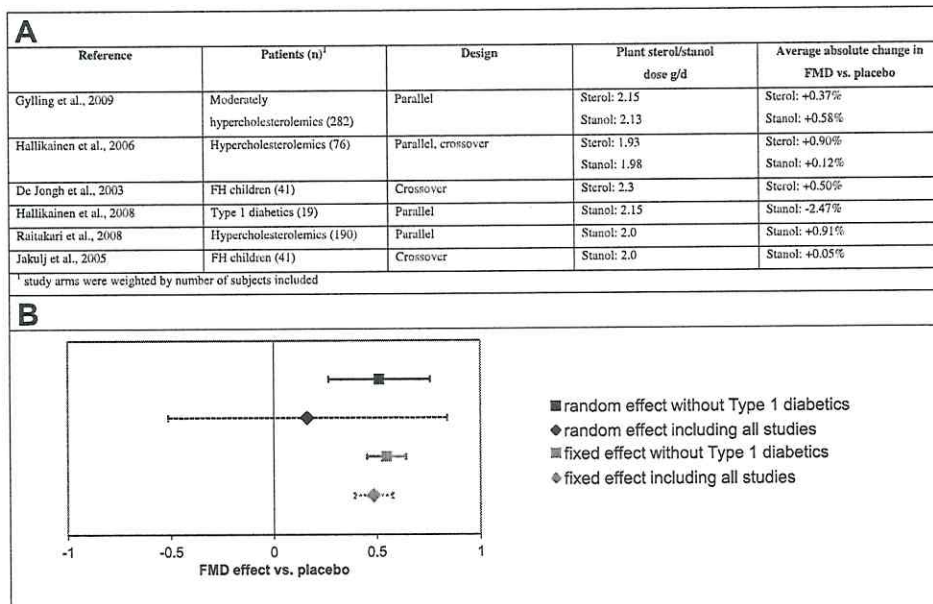


Fig. 1. Characteristics of studies evaluating the effect of plant sterols/stanols on endothelial function in humans.



evaluating changes in surrogate markers of atherosclerosis. In seven studies the effect of plant sterols or plant stanols on surrogate markers were studied such as intima-media thickness, flow-mediated dilatation (FMD), and/or arterial stiffness [67,139–143]. In most of the studies no significant improvement in arterial health could be demonstrated, but in one study plant stanol ester consumption for two years was associated with beneficial changes in carotid artery compliance [143], and in another study carotid artery compliance and flow-mediated dilatation was improved in subjects with initially reduced respective values [142]. Results of the 6 studies using FMD are combined in Fig. 1, panel A. In general, plant sterol and stanol consumption did not significantly change FMD, despite significant reductions in LDL-C concentrations. Nevertheless, the combined analysis as shown in Fig. 1, panel B suggests that if anything there is an improvement both for studies with plant sterols as well as plant stanols. It is very likely that each of the individual studies was underpowered to show significant effects on FMD and these potential effects need further investigation in a larger study population. In a study by Kelly et al. [144] which investigated plant sterol and plant stanol margarines compared to control margarine in statin users, an association between serum campesterol concentrations and changes in the arteriolar and venular diameters in the microcirculation of the fundus during a 1.5 year intervention period was seen when all treatment groups were combined. It should be acknowledged, however, that the intervention itself failed to show any significant change in the diameter of the arterioles or venules between baseline and endpoint, or between margarine treatments.

8.2. Recommendation

The present evidence supports plant sterols and plant stanols as viable option for lowering LDL-C in individuals at increased risk of CVD.

9. General discussion and the need for endpoint studies

It has been identified that a need exists for endpoint studies using plant sterol or plant stanol intervention. The ideal endpoint trial would compare plant sterol to plant stanol consumption versus a placebo, as both plant sterols and plant stanols similarly lower cholesterol concentrations [1,20,21], while having opposite effects on plant sterol concentrations [145]. An endpoint trial would provide evidence for actual effect of elevated plant sterol or plant stanol concentrations versus lowered LDL-C concentrations seen in response to plant sterol or plant stanol consumption. While support was voiced that an endpoint trial is necessary to provide conclusive evidence, the group failed to reach agreement about the best trial design and best endpoint markers as well as the feasibility of such a trial. Whether to set-up a primary or secondary prevention trial, trial duration, trial population size, and the use of food products or capsules in relation to compliance were all discussed. A follow-up discussion around this issue is certainly warranted. Even without an endpoint trial, based on the wealth of current clinical trial evidence demonstrating LDL-C lowering with plant sterol and plant stanol consumption, the use of plant sterols and plant stanols can be encouraged in hypercholesterolemic individuals who are at increased risk of CVD.

Conclusions regarding the use of plant sterol and stanols where agreement was reached

At doses up to 3 g/d plant sterols and plant stanols have been shown to have equal LDL-C lowering efficacy in a wide range of populations including T2DM, MetS and FH individuals. An average ~ 10% reduction in LDL-C can be achieved with intakes of ~2 g/d plant sterols or plant stanols.

A role exists for plant sterol and plant stanol esters in modestly lowering fasting triglyceride concentrations, however, the effects on TAG metabolism in the postprandial state needs further study.

Although potential differences exist between types of free plant sterol or plant stanol, such as the use of emulsifiers or particle size, there are no obvious clinical differences in LDL-C lowering effects when comparing free plant sterols and plant stanols vs. esterified forms.

Plant sterol and plant stanol formulations have been shown to be effective in higher fat, low fat and fat free foods, as well as in both liquid and solid food formats. In all cases, but especially when non fat-based food products are used, attention has to be paid to the formulation and matrixing of the added sterol/stanol ingredient. The suitability of using surrogate markers for assessing cholesterol absorption efficiency in specific populations, like obese, T2DM or MetS individuals need to be evaluated.

Future plant sterol and plant stanol studies should provide detailed information concerning the formulation of the used plant sterol or stanol blend in order to assess its impact on efficacy.

Recommendations for future studies and research needs regarding plant sterols and plant stanols

Head-to-head comparison studies between one or more high dose (>3 g/d) plant sterol or plant stanol intakes are needed to assess a potential difference or similarity in reaching optimal LDL-C lowering efficacy.

Standardization and cross-comparability in relation to the various analytical methodologies used to measure plant sterol and stanol concentrations in serum and tissues needs to be achieved.

The role of plant sterols and plant stanols in postprandial TAG metabolism is unclear and should be investigated.

The effects of plant sterol and plant stanol dose should be assessed in individuals who have already been characterized as non-responders to typical (2–3 g/d) doses of plant sterols or plant stanols to investigate if increased plant sterols and plant stanols can overcome poor responsiveness.

A collaborative multicenter retrospective clinical analysis investigating the potential genetic basis for the heterogeneity in plant sterol and plant stanol response should be undertaken where genetic data from hyper- and non-responsive individuals from already completed clinical trials are pooled to increase the potential of identifying SNPs associated with response to plant sterol and stanol consumption.

More research regarding the potential role for plant sterols and plant stanols in other diseases including Alzheimer's disease and cancer is warranted.

An endpoint trial using defined clinical outcomes was deemed to be needed to assess the functionality of the achieved LDL-C reduction through plant sterol or plant stanol consumption. The best design of such a trial, i.e. whether focusing on primary or secondary prevention, evaluating a hard endpoint such as mortality rates, or a surrogate marker, such as FMD, and whether to use a food vs. a supplement, needs to be decided.

8.1. Conclusion

Until the discussion around potential atherogenicity of plant sterols is resolved, based on the results of >200 clinical trials demonstrating LDL-C lowering efficacy, the risk to benefit of plant sterol use is favorable.

Acknowledgements

We want to thank the sponsors for their financial support, which made the organizations of this symposium possible. Symposium sponsors were Arboris LLC, BASF SE, Cargill Inc, Danone Research, McNeil Nutritionals, Raisio Group and Unilever PLC.



Finally we want to thank all participants of the symposium for their participation in the discussion during this symposium. (Appendix 1)

Appendix 1

Invited speakers	Affiliation
Atif Awad	University at Buffalo, NY, USA
John Chapman	INSERM, Pitié-Salpêtrière Hospital Paris, Paris, France
Peter Clifton	Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Adelaide, AU
Helena Gylling	Helsinki University, Helsinki, Finland
Peter Jones	University of Manitoba, Winnipeg, Canada
Dieter Lutjohann	Bonn University, Bonn, Germany
Winfried Marz	Synlab Center of Lab Diagnostics Heidelberg, Germany
Bob Moreau	USDA ARS ERRC, Wyndmoor, Pennsylvania, USA
Richard Ostlund Jr.	Washington University, St Louis, USA
Jogchum Plat	Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
Todd Rideout	University at Buffalo, NY, USA
Emilio Ros	Lipid Clinic, End and Nutrition Service, Barcelona, Spain
Ernst Schaefer	Tufts University, Boston, USA
Daniel Teupser	University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany
Erkki Vartiainen	National Public Health Institute, Helsinki, Finland
Oliver Weingartner	University of Homburg, Homburg/Saar, Germany
Antonis Zampelas	Agricultural University of Athens, Athens, Greece
Invited industry	
Alvin Berger	Cargill, USA
Asif Malik	Cargill, USA
Ingmar Wester	Raisio, Finland
Susanna Rosin	Raisio, Finland
Gert Meijer	Unilever, The Netherlands
Elke Trautwein	Unilever, The Netherlands
Rouyenne Ras	Unilever, The Netherlands
Jean-Michel Antoine	Danone, France
Stephanie Jouansen	Danone, France
Hana Koutnikova	Danone, France
Renny Ison	MCNeil, USA
Collette Short	MCNeil, USA
Horst Messinger	BASF, Germany
Peter Horlacher	BASF, Germany
Christina Ehrhardt	BASF, Germany
Cecilia Brañes	Arboris, USA
Thomas Harting	Arboris, USA
Invited discussants	
Gilbert Thompson	Hammersmith Hospital, London, UK
Matti Tikkanen	Helsinki University, Helsinki, Finland
Mandana Amir Shaghghi	University of Manitoba, Winnipeg, Canada
David Baer	Beltsville Human Nutrition Research Center, USDA, USA
Diana Ansorena	University of Navarra, Pamplona, Spain
Sabine Baumgartner	Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
Francisco Blanco-Vaca	IIB Sant Pau, Barcelona, Spain
Lars Ellegard	Gothenburg University, Gothenburg, Sweden
Joan Carles Escolà-Gil	IIB Sant Pau, Barcelona, Spain
Kirsi Laitinen	University of Turku, Turku, Finland
Dylan Mackay	University of Manitoba, Winnipeg, Canada
Semone Myrie	University of Manitoba, Winnipeg, Canada
Tatu Miettinen	Helsinki University, Helsinki, Finland
David Mymin	Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada
Matthew Robinson	exCLAIM International, Amsterdam, The Netherlands
Cathy Rempelberg	RIVM, The Netherlands
Essi Sarkkinen	Foodfiles, Kuopio, Finland
Guenther Silbermangel	Eberhard-Karls-University, Tübingen, Germany
Els de Smet	Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
Stoffer Loman	NutriClaim, Utrecht, The Netherlands

References

- [1] Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:965–78.
- [2] NCEP. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–421.
- [3] Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ, AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism of the American heart association. *Circulation* 2001;103:1177–9.
- [4] EFSA. Scientific opinion of the panel on dietetic products nutrition and allergies on a request from unilever PLC/NV on plant sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. *EFSA J* 2008;781:1–12.
- [5] EFSA. Scientific opinion of the panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from McNeil nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. *EFSA J* 2008;825:1–13.
- [6] EFSA. Scientific opinion of the panel on dietetic products nutrition and allergies on a request from the European commission and a similar request from France in relation to the authorization procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2009:1175.
- [7] EFSA. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA); scientific opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to article 19 of regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2012;10(5):2693.
- [8] EFSA. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA); 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 J* 2012;10(5):2692.
- [9] Cholesterol treatment trial lists collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet* 2010;376:1670–81.
- [10] LaRosa JC. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means. *Am J Cardiol* 2007;100:240–2.
- [11] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
- [12] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European atherosclerosis society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3–46.
- [13] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012;223:1–68.
- [14] Ostlund Jr RE. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002;22:533–49.
- [15] Chan YM, Varady KA, Lin Y, et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev* 2006; 64:385–402.
- [16] Gylling H, Miettinen TA. The effects of plant stanol ester in different subject groups. *Eur Cardiol* 2010;6:18–21.
- [17] 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: 15D–22D.
- [18] 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.
- [19] Smet ED, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(7):1058–72.
- [20] Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52.
- [21] Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271–84.
- [22] Mensink RP, de Jong A, Lutjohann D, et al. Plant stanols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *Am J Clin Nutr* 2010;92:24–33.
- [23] Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, et al. The effect of a very high daily plant stanol ester intake on serum lipids, carotenoids, and fat-soluble vitamins. *Clin Nutr* 2010;29:112–8.
- [24] Clifton PM, Noakes M, Ross D, et al. High dietary intake of phytosterol esters decreases carotenoids and increases plasma plant sterol levels with no additional cholesterol lowering. *J Lipid Res* 2004;45:1493–9.
- [25] Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, et al. Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 2001;20: 307–19.
- [26] Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, et al. A comparison of the LDL-cholesterol 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.



- [27] Demonty I, Ras RT, Trautwein EA. Comment on: "A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo controlled trials" by Musa-Veloso K et al. *Prostagl Leucot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:7–8.
- [28] Maki KC, Rains TM. Hypocholesterolemic effects of plant sterols and stanols: do the dose-response curves diverge? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:5–6.
- [29] Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;22(10):843–8.
- [30] Musa-Veloso K, Poon TH. Rebuttal to comment from Demonty. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:189–93.
- [31] Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, et al. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010;110:719–26.
- [32] Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:e33–7.
- [33] Plat J, Mensink RP. Plant stanol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids* 2009;44:1149–53.
- [34] Gagliardi AC, Maranhao RC, de Sousa HP, et al. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1141–9.
- [35] Hernandez-Mijares A, Banuls C, Jover A, et al. Low intestinal cholesterol absorption is associated with a reduced efficacy of phytosterol esters as hypolipemic agents in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2011;30:604–9.
- [36] Ooi EM, Watts GF, Barrett PH, et al. Dietary plant sterols supplementation does not alter lipoprotein kinetics in men with the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:624–31.
- [37] Lau VW, Journoud M, Jones PJ. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1351–8.
- [38] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
- [39] Simonen P, Gylling H, Miettinen TA. The validity of serum squalene and non-cholesterol sterols as surrogate markers of cholesterol synthesis and absorption in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2008;197:883–8.
- [40] Miettinen TA, Gylling H, Nissinen MJ. The role of serum non-cholesterol sterols as surrogate markers of absolute cholesterol synthesis and absorption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:765–9.
- [41] Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:41–8.
- [42] Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
- [43] Ford ES, Li C, Zhao G, et al. Hypertriglyceridemia and its Pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med* 2009;169:572–8.
- [44] Derdemezis CS, Filippatos TD, Mikhailidis DP, et al. Review article: effects of plant sterols and stanols beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:120–34.
- [45] Naumann E, Plat J, Kester AD, et al. The baseline serum lipoprotein profile is related to plant stanol induced changes in serum lipoprotein cholesterol and triacylglycerol concentrations. *J Am Coll Nutr* 2008;27:117–26.
- [46] Theuwissen E, Plat J, van der Kallen CJ, et al. Plant stanol supplementation decreases serum triacylglycerols in subjects with overt hypertriglyceridemia. *Lipids* 2009;44:1131–40.
- [47] Plat J, Brufau G, Dallinga-Thie GM, et al. A plant stanol yogurt drink alone or combined with a low-dose statin lowers serum triacylglycerol and non-HDL cholesterol in metabolic syndrome patients. *J Nutr* 2009;139:1143–9.
- [48] Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr* 2012 [Epub ahead of print].
- [49] Rideout TC, Harding SV, Jones PJ. Consumption of plant sterols reduces plasma and hepatic triglycerides and modulates the expression of lipid regulatory genes and de novo lipogenesis in C57BL/6J mice. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(Suppl. 1):S7–13.
- [50] Jackson KG, Poppitt SD, Minihiene AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012;220:22–33.
- [51] AbuMweis SS, Vanstone CA, Lichtenstein AH, et al. Plant stanol consumption frequency affects plasma lipid levels and cholesterol kinetics in humans. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:747–55.
- [52] Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, et al. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671–7.
- [53] Berger A, Jones PJ, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis* 2004;3:5.
- [54] AbuMweis SS, Vanstone CA, Ebine N, et al. Intake of a single morning dose of standard and novel plant stanol preparations for 4 weeks does not dramatically affect plasma lipid concentrations in humans. *J Nutr* 2006;136:1012–6.
- [55] Rideout TC, Chan YM, Harding SV, et al. Low and moderate-fat plant stanol fortified soymilk in modulation of plasma lipids and cholesterol kinetics in subjects with normal to high cholesterol concentrations: report on two randomized crossover studies. *Lipids Health Dis* 2009;8:45.
- [56] Rudkowska I, AbuMweis SS, Nicolle C, et al. Association between non-responsiveness to plant stanol intervention and polymorphisms in cholesterol metabolism genes: a case-control study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:728–34.
- [57] Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, et al. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005;46:2692–8.
- [58] Fuentes F, Lopez-Miranda J, Garcia A, et al. Basal plasma concentrations of plant sterols can predict LDL-C response to sitosterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:495–501.
- [59] Casas-Agustench P, Serra M, Perez-Heras A, et al. Effects of plant sterol esters in skimmed milk and vegetable-fat-enriched milk on serum lipids and non-cholesterol sterols in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2011;1–10.
- [60] Carr TP, Krogstrand KL, Schlegel VL, et al. Stearate-enriched plant stanol esters lower serum LDL cholesterol concentration in normo- and hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 2009;139:1445–50.
- [61] Thuluva SC, Igel M, Giesa U, et al. Ratio of lathosterol to campesterol in serum predicts the cholesterol-lowering effect of sitosterol-supplemented margarine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:305–10.
- [62] Rideout TC, Harding SV, Mackay D, et al. High basal fractional cholesterol synthesis is associated with nonresponse of plasma LDL cholesterol to plant stanol therapy. *Am J Clin Nutr* 2010;92:41–6.
- [63] Zhao HL, Houweling AH, Vanstone CA, et al. Genetic variation in ABCG5/G8 and NPC1L1 impact cholesterol response to plant sterols in hypercholesterolemic men. *Lipids* 2008;43:1155–64.
- [64] Plat J, Bragt MC, Mensink RP. Common sequence variations in ABCG8 are related to plant stanol metabolism in healthy volunteers. *J Lipid Res* 2005;46:68–75.
- [65] De Castro-Oros I, Pampin S, Cofan M, et al. Promoter variant -204A > C of the cholesterol 7 α -hydroxylase gene: association with response to plant sterols in humans and increased transcriptional activity in transfected HepG2 cells. *Clin Nutr* 2011;30:239–46.
- [66] Gylling H, Hallikainen M, Raitakari OT, et al. Long-term consumption of plant stanol and sterol esters, vascular function and genetic regulation. *Br J Nutr* 2009;101:1688–95.
- [67] Myrie SB, Mymin D, Triggs-Raine B, et al. Serum lipids, plant sterols, and cholesterol kinetic responses to plant stanol supplementation in phytosterolemia heterozygotes and control individuals. *Am J Clin Nutr* 2012;95(4):837–44.
- [68] MacKay DS, Jones PJH. Phytosterols in human nutrition: type, formulation, delivery, and physiological function. *Eur J Lipid Sci Technol* 2011;113:1427–32.
- [69] Denke MA. Lack of efficacy of low-dose sitosterol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1995;61:392–6.
- [70] McPherson TB, Ostlund RE, Goldberg AC, et al. Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:889–96.
- [71] Rasmussen HE, Guderian Jr DM, Wray CA, et al. Reduction in cholesterol absorption is enhanced by stearate-enriched plant stanol esters in hamsters. *J Nutr* 2006;136:2722–7.
- [72] Normen L, Ellegard L, Janssen HG, et al. Phytosterol and phytostanol esters are effectively hydrolysed in the gut and do not affect fat digestion in ileostomy subjects. *Eur J Nutr* 2006;45:165–70.
- [73] Brown AW, Hang J, Dussault PH, et al. Plant stanol and stanol substrate specificity of pancreatic cholesterol esterase. *J Nutr Biochem* 2010;21:736–40.
- [74] Ash MM, Hang J, Dussault PH, et al. Phytosterol stearate esters elicit similar responses on plasma lipids and cholesterol absorption but different responses on fecal neutral sterol excretion and hepatic free cholesterol in male Syrian hamsters. *Nutr Res* 2011;31:537–43.
- [75] Ostlund Jr RE, Spilburg CA, Stenson WF. Sitosterol administered in lecithin micelles potentially reduces cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;70:826–31.
- [76] Most MM, Tulley R, Morales S, et al. Rice bran oil, not fiber, lowers cholesterol in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:64–8.
- [77] Eady S, Wallace A, Willis J, et al. Consumption of a plant stanol-based spread derived from rice bran oil is effective at reducing plasma lipid levels in mildly hypercholesterolaemic individuals. *Br J Nutr* 2011;1–12.
- [78] Sierksma A, Weststrate JA, Meijer GW. Spreads enriched with plant sterols, either esterified 4,4-dimethylsterols or free 4-desmethylsterols, and plasma total- and LDL-cholesterol concentrations. *Br J Nutr* 1999;82:273–82.
- [79] Moreau RA, Hicks KB. The in vitro hydrolysis of phytosterol conjugates in food matrices by mammalian digestive enzymes. *Lipids* 2004;39:769–76.
- [80] FDA Food. Labeling; health claim; phytosterols and risk of coronary heart disease; proposed rule. *Fed Regist* 2012;75:76526.
- [81] Meijer GW, Bressers MA, de Groot WA, et al. Effect of structure and form on the ability of plant sterols to inhibit cholesterol absorption in hamsters. *Lipids* 2003;38:713–21.

- [82] Spampinato MV, Rumboldt Z, Hosker RJ, et al. Apolipoprotein E and gray matter volume loss in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Radiology* 2011;258:843–52.
- [83] Zambon D, Quintana M, Mata P, et al. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 2010;123:267–74.
- [84] Vanmierlo T, Rutten K, van Vark-van der Zee LC, et al. Cerebral accumulation of dietary derivable plant sterols does not interfere with memory and anxiety related behavior in Abcg5-/- mice. *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66:149–56.
- [85] Schiepers OJ, de Groot RH, van Boxtel MP, et al. Consuming functional foods enriched with plant sterol or stanol esters for 85 weeks does not affect neurocognitive functioning or mood in statin-treated hypercholesterolemic individuals. *J Nutr* 2009;139:1368–73.
- [86] Vanmierlo T, Popp J, Kolsch H, et al. The plant sterol brassicasterol as additional CSF biomarker in Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:184–92.
- [87] Woyengo TA, Ramprasath VR, Jones PJ. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:813–20.
- [88] Mendilaharsu M, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, et al. Phytosterols and risk of lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 1998;21:37–45.
- [89] De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000;37:140–4.
- [90] McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, et al. Risk of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups. *J Nutr* 2003;133:1937–42.
- [91] Normen AL, Brants HA, Voorrips LE, et al. Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort study on diet and cancer. *Am J Clin Nutr* 2001;74:141–8.
- [92] Baskar AA, Ignacimuthu S, Paulraj GM, et al. Chemopreventive potential of beta-Sitosterol in experimental colon cancer model—an in vitro and in vivo study. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:24.
- [93] Awad AB, Chinnam M, Fink CS, et al. Beta-sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2007;14:747–54.
- [94] Awad AB, Burr AT, Fink CS. Effect of resveratrol and beta-sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:219–26.
- [95] Awad AB, Williams H, Fink CS. Phytosterols reduce in vitro metastatic ability of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2001;40:157–64.
- [96] Awad AB, Fink CS, Williams H, et al. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:507–13.
- [97] Awad AB, Downie A, Fink CS, et al. Dietary phytosterol inhibits the growth and metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells grown in SCID mice. *Anticancer Res* 2000;20:821–4.
- [98] Zhao Y, Chang SK, Qu G, et al. Beta-sitosterol inhibits cell growth and induces apoptosis in SGC-7901 human stomach cancer cells. *J Agric Food Chem* 2009;57:5211–8.
- [99] Agren JJ, Tvrzicka E, Nenonen MT, et al. Divergent changes in serum sterols during a strict uncooked vegan diet in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2001;85:137–9.
- [100] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. The garden of Eden—plant based diets, the genetic drive to conserve cholesterol and its implications for heart disease in the 21st century. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136:141–51.
- [101] Weingartner O, Bohm M, Laufs U. Cholesterol-lowering foods and reduction in serum cholesterol levels. *JAMA* 2011;306:2217–8.
- [102] Ramprasath V, Jones PJH, Frohlich J. Cholesterol-lowering foods and reduction in serum cholesterol levels—reply. *JAMA: J Am Med Assoc* 2011;306:2218.
- [103] Jones PJ. Ingestion of phytosterols is not potentially hazardous. *J Nutr* 2007;137:2485.
- [104] Franssen HP, de Jong N, Wolfs M, et al. Customary use of plant sterol and plant stanol enriched margarine is associated with changes in serum plant sterol and stanol concentrations in humans. *J Nutr* 2007;137:1301–6.
- [105] Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:141–9.
- [106] Salen G, Horak I, Rothkopf M, et al. Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Lipid Res* 1985;26:1126–33.
- [107] Pandit B, Ahn GS, Hazard SE, et al. A detailed hapmap of the sitosterolemia locus spanning 69 kb; differences between Caucasians and African-Americans. *BMC Med Genet* 2006;7:13.
- [108] Wang J, Joy T, Mymin D, et al. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. *J Lipid Res* 2004;45:2361–7.
- [109] Berge KE, von Bergmann K, Lutjohann D, et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res* 2002;43:486–94.
- [110] Boomsma DI, Princen HM, Frants RR, et al. Genetic analysis of indicators of cholesterol synthesis and absorption: lathosterol and phytosterols in Dutch twins and their parents. *Twin Res* 2003;6:307–14.
- [111] Baumgartner S, Mensink RP, Plat J. Plant sterols and stanols in the treatment of dyslipidemia: new insights into targets and mechanisms related to cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2011;17:922–32.
- [112] Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, et al. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism* 1991;40:842–8.
- [113] Sutherland WHF, Williams MJA, Nye ER, et al. Associations of plasma non-cholesterol sterol levels with severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998;8:386–91.
- [114] Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1185–91.
- [115] Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002;51:1519–21.
- [116] Assmann G, Cullen P, Erbey J, et al. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the prospective cardiovascular munster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:13–21.
- [117] Matthan NR, Pencina M, LaRoque JM, et al. Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham offspring study participants with CHD. *J Lipid Res* 2009;50:1927–35.
- [118] Silbernagel G, Fauler G, Hoffmann MM, et al. The associations of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with all-cause and cardiovascular mortality. *J Lipid Res* 2010;51:2384–93.
- [119] Silbernagel G, Fauler G, Renner W, et al. The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2009;50:334–41.
- [120] Weingartner O, Lutjohann D, Vanmierlo T, et al. Markers of enhanced cholesterol absorption are a strong predictor for cardiovascular diseases in patients without diabetes mellitus. *Chem Phys Lipids* 2011;164:451–6.
- [121] Wilund KR, Yu L, Xu F, et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2326–32.
- [122] Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K, et al. Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-norfolk population study. *J Lipid Res* 2007;48:139–44.
- [123] Windler E, Zyrinx BC, Kuipers F, et al. Association of plasma phytosterol concentrations with incident coronary heart disease data from the Cora study, a case-control study of coronary artery disease in women. *Atherosclerosis* 2009;203:284–90.
- [124] Miettinen TA, Gylling H, Hallikainen M, et al. Relation of non-cholesterol sterols to coronary risk factors and carotid intima-media thickness: the cardiovascular risk in young finns Study. *Atherosclerosis* 2010;209:592–7.
- [125] Fassbender K, Lutjohann D, Dik MG, et al. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk—the LASA study. *Atherosclerosis* 2008;196:283–8.
- [126] Strandberg TE, Gylling H, Tilvis RS, et al. Serum plant and other noncholesterol sterols, cholesterol metabolism and 22-year mortality among middle-aged men. *Atherosclerosis* 2010;210:282–7.
- [127] Escurriol V, Cofan M, Moreno-Iribas C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res* 2010;51:618–24.
- [128] Weingartner O, Pinsdorf T, Rogacev KS, et al. The relationships of markers of cholesterol homeostasis with carotid intima-media thickness. *PLoS One* 2010;5:e13467.
- [129] Genser B, Silbernagel G, De Backer G, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:444–51.
- [130] Teupser D, Baber R, Ceglarek U, et al. Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:331–9.
- [131] Tilvis RS, Miettinen TA. Serum plant sterols and their relation to cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr* 1986;43:92–7.
- [132] Weingartner O, Lutjohann D, Ji S, et al. Vascular effects of diet supplementation with plant sterols. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1553–61.
- [133] Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, et al. Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. *J Lipid Res* 2006;47:2762–71.
- [134] Moghadasian MH, Godin DV, McManus BM, et al. Lack of regression of atherosclerotic lesions in phytosterol-treated apo E-deficient mice. *Life Sci* 1999;64:1029–36.
- [135] Moghadasian MH, McManus BM, Godin DV, et al. Proatherogenic and antiatherogenic effects of probucol and phytosterols in apolipoprotein E-deficient mice: possible mechanisms of action. *Circulation* 1999;99:1733–9.
- [136] Moghadasian MH, McManus BM, Pritchard PH, et al. "Tall oil"-derived phytosterols reduce atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:119–26.
- [137] Vaskonen T, Mervaala E, Krogerus L, et al. Supplementation of plant sterols and minerals benefits obese Zucker rats fed an atherogenic diet. *J Nutr* 2002;132:231–7.
- [138] Ratnayake WM, Plouffe L, L'Abbe MR, et al. Comparative health effects of margarines fortified with plant sterols and stanols on a rat model for hemorrhagic stroke. *Lipids* 2003;38:1237–47.
- [139] de Jongh S, Vissers MN, Rol P, et al. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Inher Metab Dis* 2003;26:343–51.
- [140] Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, et al. Endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effects of plant stanol and sterol esters. *Atherosclerosis* 2006;188:425–32.

- [141] Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, et al. Effects of plant stanol esters on serum cholesterol concentrations, relative markers of cholesterol metabolism and endothelial function in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2008;199:432–9.
- [142] Raitakari OT, Salo P, Gylling H, et al. Plant stanol ester consumption and arterial elasticity and endothelial function. *Br J Nutr* 2008;100:603–8.
- [143] Raitakari OT, Salo P, Ahotupa M. Carotid artery compliance in users of plant stanol ester margarine. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:218–24.
- [144] Kelly ER, Plat J, Mensink RP, et al. Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: a randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis* 2011;214:225–30.
- [145] Vanstone CA, Raeini-Sarjaz M, Parsons WE, et al. Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1272–8.

J. Plat

*Department of Human Biology, Maastricht University, Maastricht,
The Netherlands*

D. Mackay

*Department of Human Nutritional Sciences, University of Manitoba,
Winnipeg, Canada*

S. Baumgartner

*Department of Human Biology, Maastricht University, Maastricht,
The Netherlands*

P.M. Clifton

*Baker IDI Heart and Diabetes institute,
Adelaide, Australia*

H. Gylling

Department of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

*Department of Clinical Nutrition, University of Eastern Finland,
Kuopio, Finland*

P.J.H. Jones*

*Department of Human Nutritional Sciences, University of Manitoba,
Winnipeg, Canada*

*Department of Food Sciences, University of Manitoba,
Winnipeg, Canada*

* Corresponding author. Department of Human Nutritional
Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada R3T 6C5.
E-mail address: Peter.Jones@ad.umanitoba.ca

16 August 2012

Available online 24 September 2012