

Zastosowanie steroli roślinnych w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego

Mit czy realna możliwość potencjalizacji efektów klasycznych leków hipolipemizujących?

Plant sterols in prevention of cardiovascular diseases

Dose sterols can optimize effects of classic cholesterol reducing drugs?

Marcin Welnicki, Jowita Szeligowska, Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są podstawową przyczyną zgonów na świecie. Jednym z głównych czynników ryzyka tych chorób jest dyslipidemia, której skuteczne leczenie wymaga nie tylko stosowania statyn, ale również postępowania nefarmakologicznego: zmniejszenia masy ciała, zwiększania aktywności fizycznej oraz zmiany nawyków żywieniowych. Jednym z elementów diety zalecanej w ramach prewencji chorób układu krążenia jest suplementacja steroli roślinnych. W artykule omówiono mechanizm działania steroli oraz wyniki wybranych badań klinicznych dotyczących efektów suplementacji steroli.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 225–229

Słowa klucze: *sterole roślinne, cholesterol frakcji LDL, choroby układu sercowo-naczyniowego*

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are still leading cause of death all over the world. Hypercholesterolemia is one of the most common risk factor of cardiovascular disease. The treatment of hypercholesterolemia includes not only use of statins, but also non-pharmacological methods: body mass reduction, increase of physical activity and dietary changes. When it comes to cardiovascular prevention and diet it seems important to supplement plant sterols. In this article authors summarise results of chosen clinical studies conducted on supplementing the daily diet with plant sterols.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 225–229

Key words: *plant sterols, cholesterol LDL, cardiovascular diseases*

WPROWADZENIE

Mimo postępu w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca czy niewydolności serca to właśnie choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają wiodącą przyczyną zgonów. Co roku z ich powodu umiera 17,1 mln ludzi na świecie, a w Polsce

— około 170 tysięcy. Niemal 1/3 tych zgonów dotyczy mężczyzn przed 65. rokiem życia, a 1/10 — kobiet przed 65. rokiem życia [1, 2]. Oczywiście wydaje się więc, że w celu zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej trzeba nie tylko skutecznie leczyć pacjentów, ale — być może — przede wszystkim skuteczniej niż obecnie zapobiegać występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Wśród modyfikowalnych czynników ryzyka omawianych schorzeń wymienia się przede wszystkim palenie tytoniu, otyłość, brak aktywności fizycznej, nieprawidłową dietę oraz zaburzenia gospodarki lipidowej

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Artur Mamcarz, prof. WUM
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
II Wydział Lekarski
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Solec 93, 00–382 Warszawa
e-mail: a.mamcarz@3med.pl

— przede wszystkim zbyt wysokie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein cholesterol*). W Polsce rozpowszechnienie tych zaburzeń jest bardzo duże. Uważa się, że dyslipidemia dotyczy nawet 60% populacji osób dorosłych w naszym kraju [3]. Farmakoterapia tych zaburzeń jest tematem licznych opracowań. W niemal każdym artykule poświęconym leczeniu dyslipidemii podkreśla się rolę postępowania niefarmakologicznego, w tym zalecanych ogólnych zasad dotyczących zdrowego żywienia. W niniejszym artykule autorzy skupili się właśnie na zasadach zdrowego żywienia, ze szczególnych uwzględnieniem roli żywności funkcjonalnej i suplementacji steroli roślinnych.

OGÓLNE ZALECENIA DIETETYCZNE DLA PACJENTÓW Z DYSLIPIDEMIA

Zaleca się, aby w przypadku pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej (niezależnie od leczenia farmakologicznego) zachować odpowiednie proporcje między tłuszczami, węglowodanami a białkami w kontekście zaspakajania dobowego zapotrzebowania energetycznego [2, 4]. Podaż tłuszczów w diecie nie powinna przekraczać 25–30% dobowego zapotrzebowania energetycznego. Należy unikać tłuszczów nienasyconych, które nie powinny pokrywać więcej niż 10% energii pochodzącej z tłuszczów (optymalnie < 7%) [2, 4]. Szczególnie niekorzystne jest nadmierne spożywanie izomerów *trans* tłuszczów nienasyconych — ich zawartość w codziennej diecie nie powinna przekraczać 1%. Zdrowe i korzystne są z kolei wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*), należące do rodziny omega-6 i omega-3 [2, 4]. Powinny one pokrywać 6–10% zapotrzebowania energetycznego zaspokajanego spożyciem tłuszczów, przy czym zalecany stosunek kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 wynosi mniej niż 4:1. Pozostałą ilość energii pochodzącej z tłuszczów należy pozyskiwać, spożywając jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) [2, 4].

W aktualnych wytycznych dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej i leczenia dyslipidemii zaleca się również, aby dobowe spożycie cholesterolu ograniczyć do 200 mg. Ilość błonnika dostarczanego z pożywieniem powinna z kolei wynosić 30–45 g/dobę [2, 4]. Wreszcie, w zaleceniach dotyczących dyslipidemii dość wysoką pozycję (klasa zaleceń A) zajmuje żywność funkcjonalna wzbogacona w sterole roślinne. Autorzy wytycznych podkreślają, że spożycie około 2 g/dobę steroli roślin-

nych wiąże się z poprawą profilu lipidowego surowicy krwi [2, 4].

MECHANIZM DZIAŁANIA STEROLI

Sterole to pochodne steroidów, organiczne związki chemiczne o charakterze alkoholi. Występują we wszystkich organizmach żywych. W przypadku zwierząt są określane nazwą zoosteroli i należy do nich między innymi cholesterol. W przypadku roślin mówi się o fitosterolach. Do fitosteroli należy między innymi beta-sitosterol, stigmasterol, kampesterol i brassikasterol. Fitosterole mają najczęściej formę nienasyconą. Nasycone sterole roślinne noszą miano stanoli [5].

Sterole i stanole zawdzięczają swój hipolipemizujący efekt podobieństwu do cząsteczki cholesterolu. Fitosterole działają na poziomie wchłaniania egzogenego cholesterolu w jelitach. Budowa chemiczna fitosteroli zapewnia im większe niż w przypadku cholesterolu powinowactwo do miceli [5, 6]. Tak powstałe micelle nie ulegają wchłonięciu, tym samym ograniczone zostaje wchłanianie cholesterolu egzogenego. Zmniejszenie wchłaniania cholesterolu prowadzi do obniżenia stężenia chylomikronów — powstaje mniej cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), a tym samym do wątroby jest dostarczany mniejszy ładunek cholesterolu. Zmiany te powodują wzrost ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów i wzrost osoczowego klirensu cząsteczek LDL. Ostatecznie więc dochodzi do redukcji stężeń LDL i cholesterolu całkowitego [5, 6].

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie naturalnych źródeł fitosteroli. Do takich produktów spożywczych należą nierafinowane oleje roślinne (olej z otrąb ryżowych, kukurydzy, olej sezamowy), orzechy, nasiona roślin strączkowych oraz produkty zbożowe. Fitosterole są również obecne, chociaż w znacznie mniejszej ilości, w warzywach i owocach. Przeciętna „zachodnia” dieta dostarcza średnio 20–50 mg stanoli oraz 150–400 mg steroli/dobę [7–10]. Znacznie bogatsza w omawiane składniki jest dieta wegetariańska, zapewniając średnio 800–900 mg steroli i stanoli na dobę, ale to wciąż daleko od zalecanych 2 g/dobę [7–10]. Rozwiązaniem tego problemu może być żywność funkcjonalna. Zarówno w Polsce, jak i w większości krajów europejskich w sterole najczęściej są wzbogacane margaryny i jogurty. Oszacowano, że przeciętna konsumpcja masła lub margaryny wynosi około 25 gramów dziennie, zatem margaryny wzbogacone w fitosterole zostały przygotowane w ten sposób,

Tabela 1. Przykładowe produkty żywnościowe i zawartość steroli (na podstawie [9])

Produkt	Zawartość steroli w 100 g produktu
Olej kukurydziany	472–952
Oliwa z oliwek	62–232
Olej rzepakowy	250–731
Olej sojowy	221–328
Olej słonecznikowy	203–302
Jęczmień (ziarno)	59–83
Kukurydza (ziarno)	178
Owies (ziarno)	23–52
Żyto (ziarno)	21–110
Pszenica	60–76
Migdały	143
Orzeszki ziemne	220
Sezam (nasiona)	714
Soja	161
Brukselka	24–43
Marchew	12–16
Kalafior	18–40
Ziemniak	3,8
Jabłko	12–13
Awokado	75
Pomarańcza	24

by spożycie właśnie takiej ilości dostarczało około 2 g steroli roślinnych [7–10]. Z kolei jogurty z fitosterolami dostarczają ich dzienną dawkę w jednym opakowaniu. Uważa się jednak, że omawiane produkty nie powinny być spożywane przez dzieci poniżej 5. roku życia, kobiety w ciąży oraz karmiące piersią [7–10].

BIOCHEMICZNE EFEKTY STOSOWANIA STEROLI W PRAKTYCE

Na sterole roślinne i ich potencjalne działanie prozdrowotne po raz pierwszy zwrócono uwagę już w latach 50. ubiegłego stulecia. Badania nad tym zagadnieniem wciąż jednak trwają. Miettinen i wsp. [11] analizowali na przykład tolerancję i hipolipemizujące efekty stosowania margaryny wzbogaconej w sitostanol. Do badania zakwalifikowano pacjentów w średnim wieku, z umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu (> 216 mg/dl). Randomizacji (badanie metodą podwójnie ślepej próby) poddano 153 pacjentów w wieku od 25 do 64 lat; stosowano sitosterol w dawce 1,8 lub 2,6 g/dobę [11]. Z badania wykluczono osoby nadużywające alkoholu, z chorobami nerek, wątroby i tarczycy. Pacjenci stosowali 24 g margaryny, początkowo przez 6 tygodni nie-

wzbogaconej, po czym poddawano ich randomizacji do dwóch grup: kontrolnej — stosującej placebo i badanej — spożywającej 2,6 g/dobę fitosterolu. Po 6 miesiącach dokonano kolejnej randomizacji — od tego momentu po 51 badanych otrzymywało 1,8 g i 2,6 g fitosterolu na dobę [11]. Po roku w grupie otrzymującej placebo nie obserwowano istotnej zmiany w stężeniu cholesterolu całkowitego i LDL. W grupie otrzymującej margarynę wzbogaconą fitosterolem uzyskano średnią redukcję stężenia cholesterolu całkowitego o 24 mg/dl, zaś cholesterolu LDL — o 21 mg/dl; różnice były istotnie statystycznie (efekt był nieznacznie większy w przypadku dawki 2,6 g/dobę) [11]. Nie obserwowano wpływu na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein cholesterol*) oraz trójglicerydów, nie rejestrowano działań niepożądanych [11].

W kolejnym badaniu Gylling i Miettinen [12] oceniali efekty stosowania margaryny wzbogaconej w fitosterole u mężczyzn z hipercholesterolemią i cukrzycą typu 2 leczoną lekami doustnymi. Badani stosowali margarynę wzbogaconą w sitosterol, którego dobowe spożycie wynosiło 3 g. Po 12 tygodniach w grupie badanej obserwowano znaczące obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, VLDL oraz LDL o odpowiednio $6 \pm 2\%$, $12 \pm 6\%$ i $9 \pm 3\%$ [12]. Odnotowano też w tej grupie wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o $11 \pm 4\%$ [12]. Hedriks i wsp. [13] oceniali efekty margaryny wzbogaconej fitosterolami (dawka dobową 1,6 g) u 185 ochotników w wieku 35–64 lat. Badanie było randomizowane, kontrolowane placebo (w grupie kontrolnej było 96 osób, a w badanej 89) [13]. Po roku w badanej grupie stwierdzono redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz cholesterolu całkowitego o 4–5% ($0,01 < p < 0,05$) [13]. Nie zaobserwowano, aby stosowanie steroli negatywnie wpływało na przyswajanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ani na stężenie męskich czy żeńskich hormonów płciowych [13]. Suplementacja fitosteroli w żywności funkcjonalnej również była dobrze tolerowana [13].

Abumweis i wsp. [14] przeprowadzili metaanalizę 59 randomizowanych badań, przeprowadzonych w latach 1992–2006, dotyczących stosowania fitosteroli. Wykazali, że produkty wzbogacone w fitosterole obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL przeciętnie o 0,31 mmol/l (95proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] od $-0,35$ do $-0,27$, $p \leq 0,0001$) w porównaniu z placebo [14]. Stwierdzili również, że redukcja ta jest większa u osób z wyjściowo wyższym stężeniem cholesterolu LDL w surowicy krwi [14]. Formą suplementacji, czyli

rodzaj żywności funkcjonalnej, również okazała się istotna dla efektu hipolipemizującego. Najskuteczniejsze były wzbogacone sterolami margaryny, majonezy i sosy do sałatek, mleko i jogurty [14]. W innym badaniu zaobserwowano z kolei, iż siła działania steroli może zależeć od wieku pacjenta. Law [15] zauważył, że suplementacja 2 g steroli/dobę pozwala na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 21 mg/dl w grupie pacjentów w wieku 50–59 lat, ale już jedynie o 13 mg/dl w grupie w wieku 30–39 lat. Efekty hipolipemizujące stosowania fitosteroli można było zaobserwować już po 2–3 tygodniach ich stosowania, zaprzestanie suplementacji powodowało jednak ponowne pogorszenie parametrów gospodarki lipidowej [15].

W nowszych badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach potwierdzono hipolipemizujące działanie żywności funkcjonalnej oraz steroli stosowanych w postaci suplementów diety. McKenney i wsp. [16] dowodzą, że stosowanie suplementu diety zawierającego 1,8 g zestyfikowanych steroli i stanoli pozwala na uzyskanie istotnej redukcji stężeń cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego u pacjentów z hipercholesterolemią. Podobne efekty zaobserwowali Maki i wsp. [17], stosując suplementację niezestyfikowanych fitosteroli i stanoli w dawce 1,8 g/dobę (suplement diety w postaci tabletki). W ciągu 6 tygodni w grupie 32 pacjentów stosujących suplementację diety uzyskano 4,9-procentową redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL, 3,6-procentową redukcję stężenia cholesterolu nie-HDL oraz 2,8-procentowe obniżenie stężenia triglicerydów. Efekty te były istotne statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej [17].

Gylling i wsp. [18] badali wpływ diety wzbogaconej w sterole na parametry gospodarki lipidowej oraz sztywność naczyń tętniczych i funkcję komórek śródbłonna. Sztywność dużych naczyń tętniczych oceniano na podstawie wskaźnika CAVI (*cardio-ankle vascular index*), tętnic obwodowych na podstawie wskaźnika wzmocnienia (AI, *augmentation index*), a funkcję komórek śródbłonna na podstawie wskaźnika reaktywnego przekrwienia (RHI, *reactive hyperemia index*) [18]. W randomizowanym, przeprowadzonym metoda podwójnie ślepej próby badaniu w grupie 92 osób bez objawów dowiedziono, że stosowanie 3 g steroli na dobę pozwala na uzyskanie nawet 10-procentowej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu nie-HDL. Badanie trwało 6 miesięcy. U pacjentów stosujących sterole roślinne zaobserwowano również zmniejszenie sztywności małych tętnic, a w podgrupie mężczyzn — również redukcję

sztywności dużych tętnic i poprawę funkcji komórek śródbłonna [18].

Warto wspomnieć wyniki badania Lin i wsp. [19], którzy oceniali wpływ ezetimibu oraz ezetimibu w skojarzeniu z suplementacją fitosteroli na jelitową absorpcję cholesterolu, wydalanie cholesterolu z kałem oraz stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi. Jelitowe wchłanianie cholesterolu było najniższe w przypadku stosowania ezetimibu i suplementacji fitosteroli (598 mg/d.; 95% CI 368–828) w porównaniu z grupą kontrolną (2161 mg/d.; 95% CI, 1112–3209) i efektów stosowania tylko ezetimibu (1054 mg/d.; 95% CI, 546–1561). Różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Wydalanie cholesterolu z kałem było również największe w przypadku stosowania ezetimibu i suplementacji fitosteroli — 962 mg/dobę (95% CI, 757–1168), natomiast w grupie kontrolnej wynosiło około 505 mg/dobę (95% CI, 386–625), zaś w przypadku stosowania tylko ezetimibu — 794 mg/dobę (95% CI, 615–973). Wreszcie stężenie cholesterolu frakcji LDL było najniższe w przypadku stosowania terapii łącznej — 101 mg/dl (95% CI, 90–112), podczas gdy w przypadku stosowania tylko ezetimibu wynosiło średnio 108 mg/dl (95% CI, 97–119), a w grupie kontrolnej — 129 mg/dl (95% CI, 116–142) [19]. Badanie to jest szczególnie interesujące, mimo bardzo małej grupy badanej (32 osoby), zważywszy na to, że zarówno ezetimib, jak i fitosterole hamują jelitowe wchłanianie egzogenego cholesterolu. W innych badaniach obserwowano również synergistyczny względem stężeń cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego efekt steroli i statyn. Simone i wsp. [20], uzupełniając farmakoterapię dyslipidemii sterolami w dawce dobowej 2 g, uzyskali dodatkową w stosunku do monoterapii statyną 6–10-procentową redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL. Scholle i wsp. [21] z kolei przeprowadzili metaanalizę 8 badań z randomizacją, w których terapię statyną uzupełniano suplementacją steroli. Taka modyfikacja schematu leczenia pozwoliła na dalszą redukcję stężenia cholesterolu cholesterolu frakcji LDL w surowicy o średnio 13,26 mg/dl oraz cholesterolu całkowitego o 14,01 mg/dl [21].

PODSUMOWANIE

Nie ulega wątpliwości, że stosowanie fitosteroli pozytywnie wpływa na gospodarkę lipidową organizmu. Zapewnienie zalecanej, dobowej dawki steroli za pomocą diety jest w zasadzie niewykonalne, nie oznacza to oczywiście, że nie należy dbać o odpowiedni dobór produktów żywieniowych. Nie mniej zasadne wydaje się

uznanie żywności funkcjonalnej, wzbogacanej w fitosterole, za istotny element prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Wciąż brak jest danych dotyczących wpływu suplementacji steroli na twarde punkty końcowe badań klinicznych. Nie należy również traktować suplementacji steroli jako alternatywy dla stosowania statyn. Żywność funkcjonalna lub suplementacja dostępnymi preparatami zawierającymi fitosterole roślinne może się jednak okazać pomocna w potencjalizacji hipolipemizującego działania statyn i przez to przyczynić się do uzyskania docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL u większego odsetka pacjentów, a dzięki temu do obniżenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u tych osób, zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Matyjaszczyk P., Hoffmann K., Bryl B. Epidemiologia wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia. *Przegl. Kardiodiabetol.* 2011; 6: 255–262.
2. CVD Prevention in clinical practice (European Guidelines on). ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
3. Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M., Kozakiewicz K i wsp. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4).
4. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. 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). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
5. Włodarek D. Mechanizm działania fitosteroli w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL we krwi. *Roczniki PZH* 2007; 58: 47–51.
6. Thompson G.R., Grundy S.M. History of development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (supl.): 3D–9D.
7. Miettinen T.A., Gylling H. Vascular effects of diets, especially plant sterol ester consumption. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1562–1563.
8. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861–864.
9. Weihrauch J.L., Gardner J.M. Sterol content of foods of plant origin. *J. Am. Diet. Assoc.* 1978; 73: 39–47.
10. Akihisa T., Kokke W., Tamura T. Naturally occurring sterols and related compounds from plants. W: Patterson G.W., Nes W.D. (red.). *Physiology and Biochemistry of Sterols*. American Oil Chemists' Society, Champaign 1991: 172–228.
11. Miettinen T., Puska P., Gylling H. i wsp. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1308–1312.
12. Gylling H., Miettinen T. Serum cholesterol and cholesterol and cholesterol metabolism in hypercholesterolemic niddm patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetol.* 1994; 37: 773–780.
13. Hendriks H.F.J., Brink E.J., Meijer G.W. i wsp. Safety of long-term consumption of plant esters-enriched spread. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 681–692.
14. Abumweis S.S., Barake R., Jones P.J. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr. Res.* 2008; 52: doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
15. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861–864.
16. McKenney J.M., Jenks B.H., Shneyvas E. A softgel dietary supplement containing esterified plant sterols and stanols improves the blood lipid profile of adults with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled replication study. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2014; 114: 244–249.
17. Maki K.C., Lawless A.L., Reeves M.S. i wsp. Lipid-altering effects of a dietary supplement tablet containing free plant sterols and stanols in men and women with primary hypercholesterolaemia: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2012; 63: 476–482.
18. Gylling H., Halonen J., Lindholm H. The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: 50.
19. Lin X., Racette S.B., Lefevre M. i wsp. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism: a randomized, controlled feeding study in humans. *Circulation* 2011; 124: 596–601.
20. Simone E., Olaf K., Johan G. i wsp. Support of drug therapy using functional foods and dietary supplements: Focus on statin therapy. *Br. J. Nutr.* 2010; 103:1260–1277.
21. Scholle J.M., Baker W.L., Talati R., Coleman C.I. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009; 28: 517–524.