

Derleme

Fonksiyonel Besinlerin Kolesterol Metabolizması Üzerinde Etkisi

Negin Almasi¹ , Mehmet Fisunoğlu² 

Gönderim Tarihi: 24 Ekim, 2020

Kabul Tarihi: 10 Mart, 2020

Basım Tarihi: 30 Nisan, 2020

Öz

Total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein, koroner kalp hastalığı ile güçlü ilişki gösterdiğinden dolayı, kolesterol her zaman önemli konulardan biridir. Kolesterol homeostazısı, sterol emilim, biyosentez, katabolizma ve atılımının kompleks bir mekanizması ile sağlanır. Son yıllarda, dislipidemi kontrol ve tedavisini iyileştirmek ve optimize etmek için nutrasötikler ve fonksiyonel besinlerin olası kullanımında, artan bir ilgi olmuştur. Total kolesterolü düşüren nutrasötikler ve fonksiyonel besinler, kolesterol homeostazını düzenleyen genleri etkilemesi gerekmektedir. Genel olarak, kolesterol düşürücü fonksiyonel besinler ve nutrasötikler, intestinal Niemann-Pick C1 benzeri 1 (NPC1L1) rakipleri, asil CoA: kolesterol asiltransferaz (ACAT) inhibitörleri, 3- hidroksi-3-metilglutaril (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri, LDL reseptör aktivatörleri, kolesterol-safra asidi emilim inhibitörleri ve plazma kolesterol ester taşıyan protein (CETP) inhibitörleri, kolesterol-7 α -hidroksilaz (CYP7A1) aktivatörleri olarak yedi tipte sınıflandırılabilirler. Bu derlemede, bazı önemli kolesterol düşürücü nutrasötikler ve fonksiyonel besinler ve kolesterol düşürücü mekanizmalarını incelemektedir.

Anahtar kelimeler: *Fonksiyonel besinler, Nutrasötikler, Kolesterol*

¹**Negin Almasi.** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. E-posta: negin.almasi@hacettepe.edu.tr

²**Mehmet Fisunoğlu (Sorumlu Yazar)** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Sıhhiye, Ankara. Telefon: 0(312)3051096, E-posta: fisunogl@hacettepe.edu.tr

Review

Effect of Functional Foods on Cholesterol Metabolism

Negin Almasi¹ , Mehmet Fisunoğlu² 

Submission Date: 24th of November, 2020

Acceptance Date: 10th of March, 2020

Pub.Date: 30th of April, 2020

Abstract

Cholesterol is always an issue because blood total cholesterol and low-density lipoprotein correlate strongly with coronary heart disease. Cholesterol homeostasis is maintained by a complex mechanism of sterol absorption, anabolism, catabolism and excretion. In recent years, nutraceuticals and functional foods have attracted much interest as possible alternative therapies for dyslipidemia. Nutraceuticals and functional foods which lower total cholesterol must affect the genes which regulate cholesterol homeostasis. In general, cholesterol-lowering functional foods and nutraceuticals can be classified into seven types namely intestinal Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) competitors, intestinal acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2 (ACAT2) inhibitors, 3- hydroxy-3-methylglutaryl (HMG-CoA) reductase inhibitors, LDL receptor up-regulators, bile acid reabsorption inhibitors, plasma cholesteryl ester transporting protein (CETP) inhibitors and cholesterol-7 α -hydroxylase (CYP7A1) activators. This review examines some important cholesterol lowering nutraceuticals and functional foods and their cholesterol lowering mechanisms.

Keywords: *Functional foods, Nutraceuticals, Cholesterol*

¹**Negin Almasi.** Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkiye. E-mail: negin.almasi@hacettepe.edu.tr

²**Mehmet Fisunoğlu (Corresponding Author)** Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Sıhhiye, Ankara. Phone: 0(312)3051096. E-mail: fisunogl@hacettepe.edu.tr

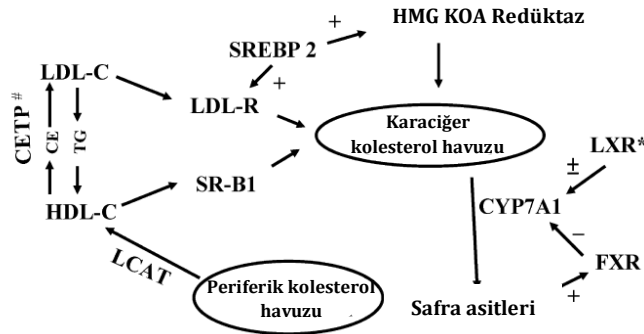
Giriş

Canlıların normal metabolik süreçlerini sürdürebilmeleri için kolesterol elzem bir lipittir. Kolesterol önemli bir hücre zarı modülatörü, safra asitlerinin sentezi için öncü bir madde, östrojen ve androjen gibi steroid hormonların sentezi için bir substrattır. Bunlara ek olarak, D vitamini sentezinde, bir kolesterol türevi olan 7-dehidrokolesterol kullanılır. Öte yandan vücutta sentezlenebildiği için, diyetle alınması gerekmez (Chen, Jiao, & Ma, 2008). Kolesterol suda çözünmez ve şilomikron (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olmak üzere dört lipoprotein şekli ile dokular arasında ve kanda taşınır. Şilomikron bağırsak lenfatiklerinde oluşur ve diyetle alınan kolesterol ve trigliseritleri (TG) bağırsaklardan yağ dokusuna ve iskelet kaslarına taşır (M. Brown & Goldstein, 1983). LDL kolesterol, ihtiyaç duyan dokulara kolesterol sağlar. HDL kolesterol, periferik dokulardaki fazla kolesterolü karaciğere geri taşır ve plazmada kolesterol homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Bu bakımdan, LDL "kötü" bir lipoprotein olarak kabul edilirken, HDL genellikle "iyi" bir lipoprotein olarak kabul edilmektedir (Walker, 1994).

Dolaşımdaki LDL kolesterol (LDL-C) ve HDL kolesterol (HDL-C) konsantrasyonları iki protein ve iki reseptör tarafından kontrol edilir. Proteinler; kolesterol ester taşıma proteini (CETP) ve lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) iken reseptörler; LDL reseptörü (LDL-R) ve B tip I çöpçü reseptörüdür (SR-B1) (Eberlé, Hegarty, Bossard, Ferré, & Foufelle, 2004; Kastelein, 2007) (Şekil 1). Lesitin-kolesterol açıltransferaz aktivitesi, ApoA-1 içeren HDL ile ilişkilidir. HDL'deki kolesterolün esterlenmesiyle bir derişim gradiyenti yaratılarak, dokulardan ve diğer lipoproteinlerden kolesterol transfer edilir ve karaciğere taşır (Zannis, Chroni, & Krieger, 2006). Lesitin-kolesterol açıltransferaz eksikliği insanlarda HDL-C seviyesinin daha düşük olmasına neden olabilir. Kolesterol ester taşıma proteini bir plazma glikoproteini olup, kolesterol esterlerinin (CE) HDL'den VLDL ve LDL'ye aktarılmasını kolaylaştırır. Kolesterol ester taşıma proteininin inhibisyonu LDL-C/ HDL-C oranını düşürmektedir (Sikorski, 2006). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, LDL-C'nin dolaşımdan uzaklaştırılmasından sorumlu iken, SR-B1, HDL'deki CE'leri karaciğer ve steroidojenik organlara verilmesine aracılık eder. Kolesterol ester taşıma proteini, LCAT, LDL-R ve SR-B1 ekspresyonunda bir değişiklik, dolaşımdaki LDL-C ve HDL-C düzeylerinde bir değişikliğe neden olabilir (Chen et al., 2008) (Şekil 1).

Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-2 (SREBP-2), karaciğer X reseptörü (LXR) ve farnesoid X reseptörü (FXR) kolesterol metabolizması süreçlerinde yer alan transkripsiyon

faktörleridir (Eberlé et al., 2004). Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-2 LDL-R ile karaciğerde kolesterol sentezinin anahtar enzimi olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redüktazın transkripsiyonunu yönetir. Karaciğer X reseptörü, safra asidi sentezinde anahtar bir enzim olan kolesterol 7 α -hidroksilaz'ı kodlayan CYP7A1'in transkripsiyonunu düzenler. Bir safra asidi reseptörü olan FXR, safra asidi sentezinde de önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 1). Enterohepatik dolaşım yoluyla karaciğere dönen safra asidi, FXR'i aktive ettikten sonra CYP7A1'in aşağı regülasyonunu etkinleştirir (J. Y. M. Lee, S. H.; Carr, T. P., 2004) (Şekil 1).



Şekil 1. Sterol düzenleyici eleman bağlama proteini 2 (SREBP2), karaciğer X reseptörü (LXR), farnesoid X reseptörü (FXR), kolesterol ester taşıma proteini (CETP), lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT), LDL reseptörü (LDL-R), çöpçü reseptör B sınıfı 1 (SR-B1), 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz (HMG-CoA R) ve kolesterol 7 hidroksilaz'ın (CYP7A1) kolesterol metabolizmasındaki rolleri CETP, kolesterol esterlerin (CE) HDL'den LDL veya VLDL'ye eşdeğer TG değişimi ile aktarılmasına aracılık eder. LCAT serbest kolesterolü esterleştirir ve kolesterolü periferik dokudan çıkarır. Bir HDL reseptörü olan SR-B1, HDL kolesterol esterlerin karaciğere ve steroidojenik organlara verilmesine aracılık eder. LDL reseptörü, LDL-C'nin kandan temizlenmesinden sorumludur. HMG-CoA R, kolesterol sentezinde anahtar bir enzimdir. Kolesterol 7 α -hidroksilazı kodlayan CYP7A1, safra asidi sentezinde bir düzenleyici enzimdir. SREBP-2 LDL reseptör ve HMG-CoA redüktaz aktivasyonunu yönetirken, LXR ve FXR, CYP7A1 transkripsiyonunu düzenler.(+), yukarı düzenleme; (-), aşağı düzenleme; (\pm), farklı türlerde yukarı veya aşağı regülasyon (Chen et al, 2008).

Kemirgen hayvanların, insanlara kıyasla çok farklı lipoprotein profilleri ve kolesterol metabolizma oranlarına sahip oldukları bilinmektedir. LXR aktivasyonu, kemirgenlerde CYP7A1'in ekspresyonunu artırır ancak bu durum insanlarda görülmez (Goodwin et al., 2003).

Kolesterol metabolizmasında birçok faktörün önemli roller oynadığı bilinmekle birlikte, bu faktörler arasında diyetin yağ içeriği plazma TC, LDL-C ve HDL-C düzeylerini etkilemektedir. Genel olarak; diyetdeki kolesterol, doymuş ve trans yağ asitleri TC'i yükseltirken, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri ile azaltmaktadır (Chen et al., 2008). Son yıllarda, fonksiyonel besinler olarak tanımlanan doğal besin bileşenleri plazma TC, LDL-C ve TG'leri düşürmede

destekleyici terapiler olarak kullanılmıştır. Burada özellikle kan kolesterol düzeyi orta derecede yükselmiş ancak farmakolojik tedavi gerektirmeyecek seviyede hiperkolesterolemik kişiler öne çıkmıştır (örneğin KVH için birincil korunmada olan hastalarda, TC=200-240mg / dL veya 5.2-6.2mmol / L; LDL-C= 130-160mg / dL veya 3.4- 4.1mmol / L; TGs=150-200mg / dL veya 1.7-2.3mmol / L) (Chen et al., 2008; Cicero & Colletti, 2016).

Fonksiyonel besinler, besleyici özellikleri dışında sağlık üzerine yararlı etkilere sahip olan ve günlük beslenme alışkanlıkları içinde doğal, genetik mühendislik ile değiştirilmiş veya zenginleştirilmiş formları ile günlük diyetimizde tüketilen besinler olarak tanımlanır. Tüm besinler temel olarak bir dereceye kadar fonksiyoneldir ve hayatı sürdürmek için gereken enerji ve besin maddelerini sağlarlar. Nutrasötikler, fonksiyonel besinler terimi ile sıklıkla birbirinin yerine kullanılan bir terimdir. Ancak, bu iki terim birbirinin yerine geçemez. İşlevsel besinler sadece gıda formundadır ama nutrasötik terimi genelde supleman formda olan ve sağlık yararı sağlayan hemen hemen her biyoaktif bileşeni ifade etmektedir (Crowe & Francis, 2013).

Kolesterol düşürücü fonksiyonel gıdalar / ajanlar ve nutrasötikler 7 tipe ayrılabilir. Bunlar; intestinal Niemann-Pick C1 benzeri 1 (NPC1L1) rakipleri, asil CoA: kolesterol asiltransferaz (ACAT) inhibitörleri, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, LDL-R aktivatörleri, kolesterol-safra asidi emilim inhibitörleri, sitokrom P450 7A1 (CYP7A1) aktivatörleri ve CETP inhibitörleri (Chen, Ma, Liang, Peng, & Zuo, 2011).

İntestinal Niemann-Pick C1 benzeri 1 rakipleri

İntestinal Niemann-Pick C1 benzeri 1 inhibisyonu yoluyla bağırsaklardan kolesterol emiliminin azaltılması, bazı fonksiyonel besinlerin plazma kolesterol seviyesini düşürme yöntemlerinden biridir (Chen et al., 2008). Yapılan çalışmalarda ince bağırsak lümeninden günlük kolesterol geçişinin yaklaşık 1200-1700 mg/gün olduğu, bunun 300-500 mg'ının diyetten, geri kalanının safradan geldiği belirlenmiştir (Grundy, 1983). Kolesterol absorpsiyonu, jejunal enterositlerde lokalize olan NPC1L1 ile başlar. NPC1L1, kolesterol emiliminde kritiktir ve kolesterolü lümeninden enterositlere taşır (Şekil 1). Enterositlere girdikten sonra, kolesterol bağırsak açil-CoA: kolesterol asiltransferaz 2 (ACAT2) ile kolesterol ester (CE) haline dönüştürülür. Daha sonra, mikrozomal triasilgliserol taşıma proteini (MTP), CE'yi şilomikronlara (CM) yükler. Son olarak, CM lenfatik sistem aracılığıyla kan içine aktarılır (Davis et al., 2004). ATP bağlayıcı kaset taşıyıcıları (ABCG5 / 8) enterositlerde kalan emilmemiş serbest kolesterolü atılım için lümeneye geri taşır (Berge et al., 2000; M.-H. Lee et al., 2001). Diyetteki fitosteroller (veya fitostanoller), yapısal

olarak kolesterol benzeri oldukları için NPC1L1 rakiplerinin tipik bir grubudur (Plat & Mensink, 2005).

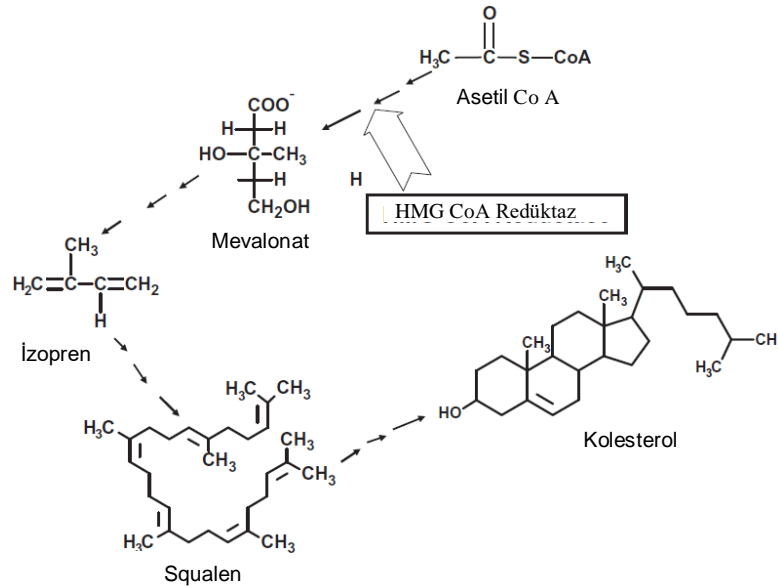
ACAT inhibitörleri

Memelilerde açıl-CoA: kolesterol asiltransferazın iki ana formu, yani ACAT1 ve ACAT2, tanımlanmıştır. İnsanlarda, ACAT2, kolesterol emiliminde önemlidir. Diyetteki kolesterolün emiliminin azaltılması kan kolesterolünün daha düşük bir seviyeye sahip olmasını sağlayabilir. Bağırsak ACAT2, kolesterolün hücre içi esterifikasyonundan birincil sorumlu enzimdir (Largis, Wang, DeVries, & Schaffer, 1989). Karaciğerde, bu enzim kan içine salınmadan önce çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) toplanmasından kısmen sorumludur (Drevon, Engelhorn, & Steinberg, 1980). Karaciğerde üretilen, TG'den zengin VLDL partikülleri, periferik dokularda TG'nin yapıdan ayrılmasından sonra, kolesterol açısından zengin LDL'ye dönüşür. Açıl-CoA: kolesterol asiltransferaz aktivitesinin engellenmesi, bağırsakta kolesterol emilimini ve karaciğerde VLDL üretimini azaltarak plazma kolesterol seviyesini düşürür. Bitkilerden doğal olarak izole edilen veya kimyasal olarak sentezlenen bazı ACAT inhibitörleri, hem insanlarda hem de hayvanlarda plazma kolesterol seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Largis et al., 1989). Alıç meyvesinde bulunan triterpenik asit, bağırsak ACAT inhibitörü olarak kolesterol düşürücü aktivitesini hamsterlerde göstermiştir (Lin, Vermeer, & Trautwein, 2011). Fitoestrogenler (genistin ve daizein), hepatositteki ACAT aktivitesini inhibe ettikleri belirlenmiştir (Borradaile, WILCOX, EDWARDS, & Murray, 2002)

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

İnsanda günde yaklaşık 1200 mg kolesterol sentezlenir, ancak diyet ile alınan kolesterol miktarı 300-500 mg/ gün'dür. Kolesterol sentezinin azalması, plazma kolesterol seviyesini düşürmenin en etkili yoludur. Kolesterol biyosentezi, iki molekül asetil CoA ile başlar ve HMG-CoA redüktazın hız sınırlayıcı reaksiyona aracılık ettiği çok basamaklı bir enzim yolu şeklinde devam eder (Şekil 2). Statin grubu ilaçlar (simvastatin ve pravastatin), karaciğerdeki güçlü HMG-CoA redüktaz inhibitörleridirler. Hiperkolesterolemi hastalarında statin grubu ilaçların plazma kolesterolünü %30'a kadar azaltabileceğini göstermiştir (Walker, 1994). Diyet posası, soya fasülyesi ve sarımsak gibi fonksiyonel besinler HMG-CoA redüktaz ekspresyonu inhibe ederek veya aşağı regülasyonu yoluyla plazma kolesterolünü düşürebilir. Örneğin suda çözünen diyet posası, kolonda fermentasyona uğrayabilir ve asetik, propiyonik ve bütirik asitler de dahil olmak üzere bir dizi kısa zincirli yağ asidi üretir. Propiyonik asidin kolonda absorbe edildikten sonra,

karaciğere ulaşarak HMG-CoA redüktazı inhibe edeceği ve hepatic kolesterol biyosentezini inhibe ettiği öne sürülmüştür (Wong, De Souza, Kendall, Emam, & Jenkins, 2006). Soya fasulyesi ürünlerinin kolesterol düşürücü etkinliğe sahip olduğu da bilinmektedir. Fermente edilmiş ve fermente edilmemiş soya, genistein, daidzein ve glisitin'den izole edilen üç bileşik, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olarak gösterilmiştir (Sung, Choi, Lee, Park, & Moon, 2004). Sarımsağın antihiperkolesterolemik olduğu bilinmiştir ve HMG-CoA redüktazı inhibe eden aktif bileşiklerin, allicin ve dialildisülfid olduğu iddia edilmiştir (Rai, Sharma, & Tiwari, 2009)



Şekil 2. Kolesterol sentezi, dört aşamada asetil-CoA ile başlar. Birinci aşama mevalonatın asetil CoA'dan sentezlenir; ikinci aşamada mevalonat aktif isoprenlere dönüştürülür; Üçüncü aşamada ise skualen sentezlenir; ve dördüncü aşamada kolesterol sentezlenir. 3-Hidroksi-3-metilglutaril (HMG-CoA) redüktaz, kolesterol sentezinde hız sınırlayıcıdır (Chen et al., 2011)

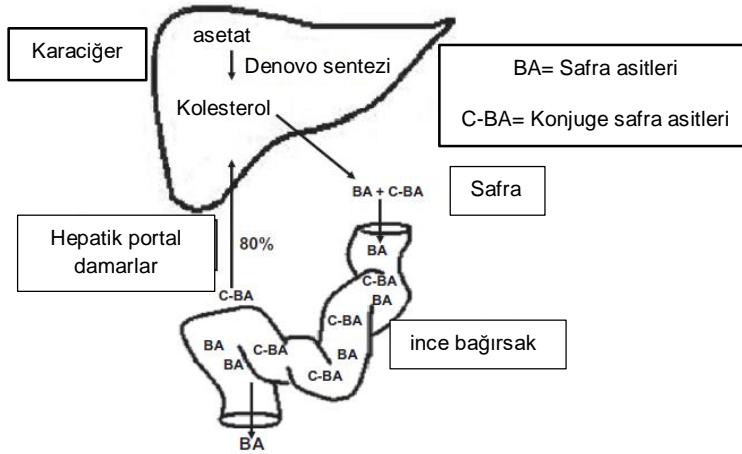
LDL reseptör aktivatörleri

Plazma kolesterol seviyesinin önerilen aralıkta kalması için, plazma LDL-C'nin etkin bir şekilde temizlenmesi önemlidir. LDL-C'nin kandan çekilmesi, reseptöre bağımlı ve reseptörden bağımsız mekanizmalar tarafından düzenlenir. Birincil mekanizma ile, LDL temizliği %60-80'e varan oranlarda iken, ikincil mekanizma %20-40 oranda kandaki LDL-C temizlemesinden sorumludur. LDL reseptörünün ekspresyonu, hücre serbest kolesterolün bir fonksiyonudur. Hücre serbest kolesterol düzeyi azaldığında LDL-R geni transaktif edilir. Aksi durum olan hücre serbest kolesterolün artışında ise LDL-R geni aşağı regüle edilir. Teorik olarak, LDL-R'nin yukarı regülasyonu, kan kolesterol seviyesinin düşürmesine yol açacaktır (Chen et al., 2008). Çeşitli fonksiyonel besinler ve bunların aktif bileşenleri LDL reseptör aktivitesini yukarı doğru

düzenleyebilir ve böylece plazma kolestrol seviyesini düşürebilir (Chen et al., 2011). LDL reseptör aktivatörünün tipik bir örneği, soya fasulyesinde bulunan fitoöstrojenlerdir (Chen et al., 2008). Çeşitli hücre dizisi ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, soya fasulyesindeki fitoestrogenlerin LDL reseptörünü yukarı-regüle edebildiği gösterilmiştir (Caruso, Messa, Orlando, D'Attoma, & Notarnicola, 2008; Demonty, Lamarche, & Jones, 2003). Şarap polifenolleri, resveratrol ve quercertinin de, antioksidan aktivitelerine ek olarak, LDL reseptör bağlama aktivitesi ve gen ekspresyonunu önemli ölçüde artırarak lipoprotein metabolizması üzerinde etkili olduğunu düşünülmektedir (Pal et al., 2003). Yeşil çay kateşinlerinin kolesterol düşürücü aktivitesi kapsamlı olarak araştırılmış ve bunun hepatik LDL reseptörünün yukarı regülasyonu ile sağlandığı sonucuna bağlanmıştır (Bursill, Abbey, & Roach, 2007).

Safra asidi bağlayıcılar

Safra asitleri, kolesterolün başlıca metabolitleridir (Chen et al., 2008). Fazla kolesterol, safra asidi oluşumu ve safranın atılımı yoluyla yok edilir (Şekil 3) (Chen et al., 2011). Safra asidi emilim inhibitörleri, safra asidi bağlayıcı maddeleri olarak da bilinmektedirler. Bunlar; bağırsaklarda safra asitlerini bağlar, emilimlerini engeller ve safra asitleriyle çözünmeyen bir kompleks oluşturarak dışkı ile atılımını sağlarlar. Safra asitlerinin atılımındaki artış karaciğerde kolesterolden safra asitlerinin sentezinde artışa neden olarak kolesterol seviyesinin azalmasını sağlar. Kolestiramin ve kolestipol gibi ilaçlar bu yol ile kolesterol düşürücü etkilerini göstermektedirler (Chen et al., 2008). Suda çözünen posaların bağırsak lümeninde kolesterol emilimini ve safra asitlerinin tekrar emilmesinin inhibe ettiği ve başka bir deyişle, bağırsakta bir safra asidi bağlayıcısı olarak işlev gördüğü bilinmektedir (Chen et al., 2011). Yulaf, uzun zamandır kolesterol düşürücü bir fonksiyonel besin olarak kabul edilmiştir. Yulafta bulunan β -glukan safra asidi geri emilimini azaltması ve dışkı ile atımını arttırması yolu ile kolesterol düşürücü aktivitesi göstermektedir (H. J. Kim & White, 2009).



Şekil 3. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı. İlk olarak, safra asidi, karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve serbest safra asidi (BA) ve konjuge safra asitleri (C-BA) olmak üzere iki formda bulunur. İkincisi, C-BA'nın çoğu yeniden absorbe edilirken, serbest BA'lar atılır (Chen et al., 2011)

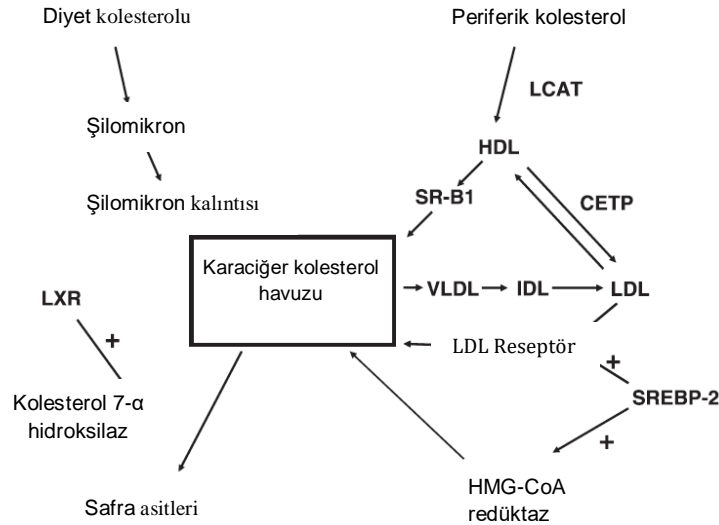
Sitokrom P450 7A1 (CYP7A1) Aktivatörleri

Fazla kolesterolün karaciğerden uzaklaştırılmasında başlıca yol, kolesterolün safra asidine dönüştürülmesidir. Kolesterol 7 α -hidroksilaz olarak da bilinen CYP7A1, karaciğerdeki safra asitlerinin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir (Şekil 4). CYP7A1'in yukarı regülasyonu, teorik olarak hepatic kolesterolü düşürür, kolesterolün karaciğer içine akmasına ve plazma kolesterol seviyesinin azalmasına yardımcı olur. Çok sayıda fonksiyonel besin ve nutrasötikler CYP7A1'i düzenleme yeteneğine sahiptir (Chen et al., 2011). Karabuğday, plazma kolesterol seviyesini düşüren popüler bir fonksiyonel besindir. Bir araştırma, diyetlerine karabuğday ilave edin ratların CYP7A1 geninin yukarı regüle olduğunu ve fekal safra asidi atılımının arttığı sonucuna varmıştır (KuwABARA et al., 2007). Bir başka fonksiyonel besin olan kurkuminin, CYP7A1 genini yukarı regüle ettiği ve safra asidi atılımını artırdığı gösterilmiştir (M. Kim & Kim, 2010). Üzüm çekirdeği polifenolleri, benzer şekilde CYP7A1 geni yukarı regüle ettiği ve safra asidi atılımını hızlandırdığı gözlemlenmiştir (Jiao, Zhang, Yu, Huang, & Chen, 2010). Bazı dirençli nişastalar da, CYP7A1 mRNA seviyelerinin ve dışkı safra asidi atılımının artırılması ile plazma kolesterolünün düşürdüğüne neden olmuşlardır (Han et al., 2005).

Kolesterol ester taşıma proteini (CETP) inhibitörleri

Kardiyovasküler hastalık riski ile HDL kolesterolü ters, LDL kolesterol doğru ilişkilidir. LDL ve HDL arasındaki kolesterol dağılımı kısmen CETP'ye bağlıdır. CETP, eşdeğer miktarda TG ve CE'yi HDL'den LDL'ye transfer etmekle sorumlu bir plazma proteindir (Şekil 4). Elmada

bulunan bazı polifenoller plazma CETP inhibitör aktivitesini modüle etme yeteneğine sahiptir. Elma polifenollerinin, yüksek kolesterol diyeti ile beslenen hamsterlerde, CETP aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Lam et al., 2008). Antosiyaninin hayvanlardaki lipid profili üzerinde bazı yararları gözlenmiştir. Antosiyaninlerin insan diyetine uygulanması, CETP'nin inhibisyonu nedeniyle, LDL'yi azaltabilir, HDL kolesterol konsantrasyonlarını arttırarak ve aynı zamanda hücrel kolesterolün seruma çıkışını artırabilir (Qin et al., 2009). Bunlara ek olarak, yüksek yağlı diyetle beslenen hamsterlerde resveratrolün CETP'yi inhibe eden aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (I. J. Cho, Ahn, Kim, Choi, & Ha, 2008). Sarımsak yüksek kolesterolü bir diyetle beslenen tavşanlarda, plazma CETP aktivitesini inhibe edebilen fonksiyonel bir besin maddesi olduğu belirlenmiştir (Kwon et al., 2003).



Şekil 4. Plazmada ve karaciğerde kolesterol metabolizması. Sterol düzenleyici element bağlama proteini 2 (SREBP-2), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünün ve 3-hidroksi-3 metilglutaril-CoA (HMGCoA) redüktazın gen ifadesini düzenler. Karaciğer X reseptörü alfa (LXRa), kolesterol 7a-hidroksilazın (CYP7A1) gen ifadesini yönetir. Kolesteril ester taşıma proteini (CETP), bir triasilgliserol (TAG) değişimi ile bir kolesteril esteri yüksek yoğunluklu lipoproteinden (HDL) düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) aktarır. VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; IDL, orta yoğunluklu lipoprotein, SR-B1, süpürücü alıcı B1; LCAT, lesitin kolesterol açıltransferaz; +, yukarı düzenleme (Chen et al., 2008).

Kolesterol Düşürücü Nutrasötikler ve Fonksiyonel Besinler

Diyet posası

Diyet posası; bitkisel besinlerin bir bileşeni olarak insan vücudunun sindiremediği veya kan dolaşımına emilimini yapamadığı kompleks karbonhidratlar olarak tanımlanır. Diyet posası, yapılarına göre, selüloz, hemiselüloz, pektinler, sakızlar, müsilaj ve lignin olarak sınıflandırılır.

Ayrıca suda çözünürlüklerine bağlı olarak, çözünebilir ve çözünmez posa olarak da gruplandırılabilirler. Bir meta-analiz çalışmasına göre diyet posası, plazma TC ve LDL-C'yi azaltarak kolesterol metabolizmasında önemli rol oynarlar (L. Brown, Rosner, Willett, & Sacks, 1999). Çözünmeyen posa ile kıyaslandığında, çözünür posanın HDL-C ve TG düzeylerini önemli düzeyde etkilemeden LDL kolesterolü düşürdüğü belirlenmiştir (Erkkilä & Lichtenstein, 2006). Öte yandan bu etkilerin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (Sirtori, Galli, Anderson, Sirtori, & Arnoldi, 2009). Diyet posasının hipokolesterolemik aktivitesini açıklamaya çalışan üç mekanizma önerilmiştir. Birincisi; diyet posası, bağırsak lümeninde kolesterol emilimini ve safra asitlerinin geri emilimini azaltır. Safra asitlerinin daha fazla dışkı ile atılması, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının azalmasına, bunu takiben kolesterolün karaciğerdeki safra asidine dönüşümünde ve dolaşımdan kolesterol alımının artışına neden olur (Erkkilä & Lichtenstein, 2006; Kerckhoffs, Brouns, Hornstra, & Mensink, 2002). İkincisi; diyet posası, kan şekeri üzerindeki düşük glisemik etkisinden dolayı azalmış (düşük) insülin sekresyonuyla ilişkilidir. Çözünür posanın çoğu glikoz emilimini azaltarak, plazma glikoz ve insülin seviyelerini düşürür. İnsülin kolesterolün hepatik biyosentezini teşvik ettiğinden dolayı, karaciğerde kolesterol sentezinde de azalma görülür (Erkkilä & Lichtenstein, 2006; Mann, 2007). Üçüncüsü; diyet posası kolonda fermentasyona uğrar ve asetik, propiyonik ve bütirik asitler de dâhil olmak üzere bir dizi kısa zincirli yağ asidi üretir. Bu kısa zincirli yağ asitleri kolondan emilebilir ve propionat, hepatik kolesterol biyosentezini engeller (Wong et al., 2006).

Çeşitli derleme çalışmaları, çözünür posanın toplam ve LDL kolesterolü aktif olarak azaltabilen teorisini desteklemekte (Chawla & Patil, 2010; Gunness & Gidley, 2010), buna karşılık suda çözünmeyen posanın kolesterol düşürücü etkisinin olmadığı, ancak tokluğu ve bağırsak motilitesini arttırdığını öne sürmüşler (Lattimer & Haub, 2010). Elma ve turunçgil meyvelerinden pektinler, yulaf ve arpadan b-glukan ve keten tohumu ve psyllium içeren çözünür posalar, LDL-C üzerine düşürücü etkisi oldukları bilinmiştir (Erkkilä & Lichtenstein, 2006). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesinin (EFSA) 2010 yılındaki yayınlanan sağlık beyanında (Efsa Panel on Dietetic Products & Allergies, 2010), 'Pektin tüketiminin normal kan kolesterol seviyelerinin korunmasına katkıda bulunduğunu' belirtmekte ve bu etkiyi elde etmek için ≥ 1 porsiyonda en az 6 g pektin alımını önermektedir. Brouns ve ark. (Brouns et al., 2011), pektinin kaynağı ve türünün (molekül ağırlığı ve esterifikasyon derecesi) kolesterol düşürme derecesini etkilediğini göstermişler ve EFSA'nın pektin kolesterol düşürücü sağlık beyanında, molekül ağırlığı ve esterifikasyon

derecesinin nitelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Sekiz araştırmanın dâhil edildiği bir meta-analizde, 10.2 g/gün psilyum tüketiminin, serum toplam kolesterolü %4 ve LDL kolesterolü %7 düşürdüğü gösterilmiştir (Anderson et al., 2000). Psyllium ve plasebonun karşılaştırıldığı 21 çalışmanın meta-analizinde ortalama 10 g/ gün psyllium alımını takiben LDL-C'nin ortalama % 7 azaldığı gözlenmiştir (Wei et al., 2009). Bir başka meta analiz sonucuna göre de yulaf ürünleri, total kolestrolve LDL-C seviyesini sırayla, 0.19 ve 0.18 mmol/ L düşürmüştür (Kelly, Summerbell, Brynes, Whittaker, & Frost, 2007). Yulafta bulunan başlıca çözünen lif, β -glukan, yulafın kolesterol düşürücü etkilerinden sorumlu esas aktif bileşendir. 28 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir metaanalizde, günde ≥ 3 g yulaf β -glukanın diyeteye eklenmesinin, HDL kolesterol veya trigliseritleri değiştirmeden LDL ve toplam kolesterolü sırasıyla, 0.25 mmol/ L ve 0.30 mmol/ L azalttığını göstermiştir (Whitehead, Beck, Tosh, & Wolever, 2014). Sistematik bir derleme de, ortalama 3.5 gr/gün yulaf β -glukanı tüketiminin LDL-C seviyesini 0.19 mmol/ L düşürdüğü sonucuna varmıştır (Ho et al., 2016). β -glukanın başka bir uygun kaynağı, arpadır. Keenan ve ark. 10 haftalık kontrollü çalışmada, hem yüksek molekül ağırlıklı hem de düşük molekül ağırlıklı arpa β -glukanlarının LDL-C düşüşünde etkili olduğunu göstermişler. Bu çalışmada, ortalama düşüş 3 g için %9 ve 5 g doz için %13-15 bulunmuştur (Keenan et al., 2007). 17 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, 916 hiperkolesterolemik hastada, β -glukan tüketiminin LDL-C'yi önemli ölçüde azalttığını göstermişler. Bununla birlikte, HDL-C ve TG'lerde önemli bir farklılık bulunmamıştır (Zhu et al., 2015). Amerika ve Avrupa kılavuzları dislipidemi tedavisinde β -glukan açısından zengin olan yulaftan elde edilen çözümlü posanın 5-15 g/gün (Avrupa talimatları) veya 10-25 g/gün (Amerika talimatları) tüketiminin kandaki kolesterol seviyelerini önemli ölçüde düşürebileceğini belirtmektedir (Expert Panel on, Evaluation, & Treatment of High Blood Cholesterol in, 2001; Reiner et al., 2011). Günümüzde fruktanlar kolesterol düşürücü biyoaktif bileşenler olarak ilgi çekmektedir (Sirtori et al., 2009). Nitekim bir dizi hayvan çalışması, inulin türü fruktanların hem açlık hem de postprandiyal durumda kandaki trigliserit düzeyini azaltarak lipidlerin metabolizmasını etkileyebileceğini göstermiştir. Düşüşün nedeni, VLDL parçacıklarının sayısındaki azalmaya bağlanmıştır (Roberfroid, 2007). Benzer sonuçlar insan çalışmaları ile de desteklenmektedir. Letexier ve ark. (Letexier, Diraison, & Beylot, 2003) 10 g/gün inülin alan hastalarda, kolestrol sentezinde azalma olmaksızın hepatik lipogenezde azalma olduğunu göstermiştir.

Soya türevleri

Soya fasulyesi, kardiyovasküler riskin azaltılmasında olumlu etki gösterebilecek fonksiyonel öğeleri içermektedir. Soya ürünlerinin başlıca yararlı etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen soya proteini ve izoflavonlar son 30 yılda yoğun bir şekilde incelenmiştir, (Mannarino, Ministrini, & Pirro, 2014).

Soya izoflavonları

Soy izoflavonları insanlarda en çok tüketilen fitoöstrojenlerdir. Kapsamlı araştırmalar, soya fitoöstrojenlerinin hayvanlardaki plazma kolesterol seviyesindeki rolü üzerine odaklanmıştır (Guan, Yeung, Huang, & Chen, 2006; S.-O. Lee, Renouf, Ye, Murphy, & Hendrich, 2007). Soya fasulyelerinin başlıca izoflavonları genistein, daidzin ve glisitindir ve yapısal olarak 17-beta östradiol benzerdir. Bunlar, östrojen A ve B reseptörlerini bağlanırlar ve eksik östrojenik agonistler gibi davranırlar (Mannarino et al., 2014). Diyet izoflavonlarının, farelerde ve insanlarda plazma kolesterolünü azalttığı ve ateroskerozu önlediği gösterilmiştir (Demonty et al., 2003). HepG2 hücrelerinde, formononetin, biyokanın A ve daidzein inkübasyonu, LDL-R aktivitesinde önemli artışa neden olmuştur (Owen, Roach, & Abbey, 2004). Bu durum muhtemelen izoflavonların SREBP2 üzerindeki etkisiyle gerçekleşir ve hem LDL-R hem de HMG-CoA redüktazın ekspresyonunu düzenlenir. Fitoöstrojen ile muamele edilen HepG2 hücrelerinde, LDL-R, HMG-CoA redüktaz ve hepatik SREBP2 düzeyi arttığı bulunmuştur (Mullen, Brown, Osborne, & Shay, 2004).

İnsanlar üzerinde yapılan randomize klinik araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı klinik çalışmalar (Gardner, Newell, Cherin, & Haskell, 2001; T.-S. Yang et al., 2012) soya fitoöstrojenlerinin hiperkolesterolemik hastalarda plazma TC ve LDL-C'yi azalttığını gösterirken, başka çalışmalar, soya izoflavonların doza bağlı bir etkisi olmadığını (Jenkins et al., 2002) veya kan kolesterolü üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (R. M. Weggemans & E. A. Trautwein, 2003). Sekiz klinik çalışmanın meta-analizinde, aynı soya proteini alımıyla yüksek doz izoflavonun düşük isoflavona göre daha fazla hipokolesterolemik etkinliğe sahip olduğunu ve soya izoflavonlarının soya proteinden bağımsız olarak LDL-C düşürücü etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Zhuo, Melby, & Watanabe, 2004). Soya proteini ile soya izoflavonlarının etkileşimini veya soya ürünlerinin hipokolesterolemik aktivitesine katkıda bulunan bu iki bileşenin sinerjik etkisini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Soya proteinleri

Genellikle soyada bulunan biyoaktif peptidlerin, lipid düşürücü etkisinden sorumlu olabileceğine inanılmaktadır (Cicero, Fogacci, & Colletti, 2017). Bununla birlikte, izoflavonlar da bu etkiye katkıda bulunabilmektedir (R. Weggemans & E. Trautwein, 2003). Soya ve lupin için çok sayıda kolesterol düşürücü mekanizma önerilmekle birlikte, süreç hala net değildir. Sterol düzenleyici eleman bağlama proteininin ekspresyonunun azaltılması, ApoB reseptör aktivitesinde artış ve safra tuzlarının dışkı ile atılımının artması önerilen mekanizmalardandır (S.-J. Cho, Juillerat, & Lee, 2007; Grieco et al., 2009; Lammi, Zanoni, Scigliuolo, D'Amato, & Arnoldi, 2014).

Soya proteini ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının genellenmesi kullanılan soya miktarları ve formdaki farklılıklar, temel lipid seviyeleri ve standart olmayan metodolojiden dolayı karmaşıktır (Nijjar, Burke, Bloesch, & Rader, 2010). Randomize kontrollü çalışmaların çeşitli meta-analizleri soyanın kolesterol düşürücü özelliklerinin altını çizmektedir. 35 randomize kontrollü çalışma ve 2670 katılımcıyı içeren bir metaanalizde ortalama 30 g/gün soya proteini tüketiminin serum HDL konsantrasyonunu arttırdığını ve serum TG (%4), LDL (%3) ve TC (%2) konsantrasyonlarını düşürdüğünü göstermiştir (Tokede, Onabanjo, Yansane, Gaziano, & Djoussé, 2015). Anderson ve ark.'larının (Anderson, Johnstone, & Cook-Newell, 1995) 29 kontrollü çalışmayı dahil ettiği meta-analizinde, ortalama 47 g/gün soya proteini tüketiminin TC % 9.0, LDL-C % 12.9, TG % 10.5 düşürdüğünü ve HDL-C üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermiştir. 30 çalışmayı içeren başka bir meta-analiz çalışmanın sonuçlarına göre, normal veya hafif hiperkolesterolemili yetişkinlerin ılımlı miktarlarda soya proteini (yaklaşık 25 g) tüketiminin, LDL-C'yi küçük ancak anlamlı miktarda düşürmüştüğü belirlenmiştir (Harland & Haffner, 2008).

Stanol ve Steroller

Bitki steroller ve doymuş türevleri olan stanoller, farklı yan zincir konfigürasyonlarına sahip bir grup kolestrol analogudur. Memeliler kolesterol sentezlerken, bitkiler fitosterollerini sentezler. Başlıca steroller β -sitosterol, kampesterol ve stigmasterol'dür (Chen et al., 2008). Yapısal olarak insan kolesterolüne benzerler, ancak bağırsak yollarında az emilirler (Mannarino et al., 2014). Karışık bir diyet tüketimi ile bitki sterol ve stanollerinin günlük ortalama alımı 150 ile 450 mg/ gün arasında değişmekle birlikte, vejetaryanlar gibi bazı popülasyonlarda en az bu miktarın iki katı tüketilir (Law, 2000). Deneysel ve klinik bulgular, bitki sterollerini/ stanollerinin, TC, LDL-C ve TG plazma seviyelerini iyileştirebildiğini göstermiştir (Gylling et al., 2014). Bitki

steroller/ stanollerinin hipolipidemik etkisi için en açıklayıcı mekanizma, kolesterolün bağırsakta emiliminin engellenmesidir. Bitki sterol ve stanoller misellerin oluşumunda kolesterol ile yarışır ve eksojen kolesterolün bağırsak emilimini azaltarak LDL-C'yi düşürürler. Fitosteroller ve kolesterol, intestinal kolesterol taşıyıcısı olan NPC1L1 tarafından enterositlere emilir. Ancak, enterositlerde lokalize olan ATP bağlayıcı kaset taşıyıcıları (ABCG5 ve ABCG8), esterlenmemiş kolesterol ile sterol ve stanollerin çoğunu bağırsak lümenine geri gönderir ve böylece fitosterollerin emilimi büyük oranda engellenir. Bitki sterol ve stanollerinin biyoyararlanımı son derece düşük olmakla birlikte bitki sterollerinin, stanollerden daha yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu ön görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bitki steroller ile stanollerinin ABCA1 ekspresyonunu arttırdığı ve ACAT'ı inhibe ettiği ve kolesterolü emilimini %50'den %30'a düşürdüğü gösterilmiştir (Ferguson, Stojanovski, MacDonald-Wicks, & Garg, 2016; Ras et al., 2013).

Fitosterollerin lipid düşürücü etkileri çeşitli meta-analizlerinde vurgulanmıştır. Bitki steroller ve stanollerin etkinliğini değerlendiren 41 araştırmanın meta-analizinde, günlük 2g alımının, LDL-C'yi %10 düşürebileceği sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, daha yüksek miktarlarda sterol veya stanol tüketiminin mevcut etkiyi önemli miktarda değiştirmedeği görülmüştür (Katan et al., 2003). Ras ve ark.'nın (Ras et al., 2013), 41 klinik çalışma ve 2084 birey içeren meta-analizinde fitosterol ile zenginleştirilmiş yiyecek (ortalama fitosterol dozu ~ 1.6 g/ gün) tüketiminin, serum TC ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını düşürdüğü, serum sitosterol ve kampesterol konsantrasyonlarını artırdığını göstermiştir. Fitosterollerinin lipid düşürücü etkisi doza bağımlıdır. Günde 3 g'a kadar olan dozlarda stanol ve sterollerin, kolesterol düzeyi üzerindeki etkisi arasında bir farklılık bulunmamıştır (Talati, Sobieraj, Makanji, Phung, & Coleman, 2010). 113 randomize kontrollü çalışmayı dâhil eden bir metaanalizde, bitki steroller/stanollerinin (2 g/gün dozunda), LDL-C düşürme miktarını doza bağımlı düşürdüğü, HDL-C üzerinde belirgin bir etkisi olmaksızın, TG düzeylerinin % 6 düşürüldüğü sonucuna varmışlar (Musa-Veloso, Poon, Elliot, & Chung, 2011). 124 randomize kontrollü çalışmayı inceleyen başka bir meta-analiz, bitki steroller ve stanollerin kombine ve ayrı formlarının doz-yanıt etkisini araştırmıştır. Sonuçlara göre günlük ≤ 3 g dozlarda, LDL-C seviyelerini %6-12 düşürdüğünü ve açık bir doz-tepki etkisi olduğunu göstermiştir (Ras, Geleijnse, & Trautwein, 2014). Bununla birlikte, başka bir meta-analizde, plazma LDL-C konsantrasyonlarının azaltılması açısından suplemental ve fitosterol / fitostanol ile zenginleştirilmiş besinler arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir

(Shaghghi, Abumweis, & Jones, 2013). Uzun süreli denemelerden elde edilen veriler, bitki sterollerini / stanollerinin özellikle önerilen dozlarda (yaklaşık 2 g/ gün) güvenilirliğini doğrulamıştır (Fransen et al., 2007).

Kurkuminoidler

Kurkuminoidler, zerdeçalın biyolojik aktiviteleri ve sarı renginden sorumlu, doğal polifenolik bileşiklerdir (Dhan Prakash, 2014). Kurkuminoidler zerdeçalın yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır ve üç ana türü bulunmaktadır. Bunlar; kurkumin, demetoxycurcumin ve bisdemthoxycurcumindir (Jäger et al., 2014). Kurkuminoidler, anti-kanserojenik, antioksidatif ve hipokolesterolemik aktiviteler sergilerler (Pulido-Moran, Moreno-Fernandez, Ramirez-Tortosa, & Ramirez-Tortosa, 2016). Bu yararlarla ek olarak, plazma lipid düzeylerini modüle etme ve ateroskleroz risk profilini değiştirmede, kurkuminoid faydalı etkileri ile ilgili artan kanıtlar bulunmaktadır (Sahebkar, 2013; Zingg, Hasan, & Meydani, 2013). Deneysel çalışmalara göre, kurkuminoidlerin hepatik yağ birikimini azalttığını ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının gelişmesine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (Hasan et al., 2014). Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde ise, kurkuminoidlerin, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon konsantrasyonlarının serum aktivitelerinde artış ve serum lipid peroksidleri ve TNF- α düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Sahebkar, Cicero, Simental-Mendía, Aggarwal, & Gupta, 2016). Kurkuminoidlerin lipid düşürücü mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte; SREBP-2 transkripsiyon faktörü aracılığıyla NPC1L1 ekspresyonunu inhibe ettiği (Kumar et al., 2011) ve ABCA1'in ekspresyonu ve THP-makrofaj kaynaklı köpük hücrelerinde çeşitli sinyal yolları üzerinden kolesterol akışını değiştirdiği düşünülmektedir (Lin et al., 2015). Ayrıca, kurkumin, LDL-R'nin sayısını arttırdığı ve proprotein konvertaz subtilisin/keskin tip 9 (PCSK9) ekspresyonunun aşağı regülasyonu yoluyla LDL parçacık alımını teşvik ettiği belirlenmiştir (Tai et al., 2014).

Zhang ve ark. (Zhang et al., 1999) oral yoldan zerdeçal ekstratı ile tedavi edilen sıçanların, vasküler düz kas hücrelerinde artmış LDL-R miktarını bildirmiştir. Kapoor ve ark. (Kapoor, Atkins, & Mehta, 2002) ise kurkuminin moleküler düzeyde mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Peschel ve ark. (Peschel, Koerting, & Nass, 2007) çalışmasında kurkuminin hipokolesterolemik etkisini, karaciğer hücre modelinde gen ekspresyonu üzerinden açıklamaya çalışmıştır. Buna göre, kurkumin ana etkisini, 10 μ M dozunda ve LDL-R'un mRNA konsantrasyonunu arttırarak gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu dozda, kolesterol

biyosentez enzimlerinin mRNA miktarında bir artış görülmemiştir ve karaciğer X reseptörü alfa (LXRa), ABCG1 ve retinoid X reseptörü a (RXRa) aktivitesinde artış gözlenmiştir.

Öte yandan kurkuminin lipid profili üzerindeki etkileri ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların sonuçları halen tutarsızdır; Sahebkar (Sahebkar, 2014) tarafından yapılan bir meta-analizde, kurkuminoid takviyesinin plazma lipid seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Ancak, bu meta-analizde sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma alınmış ve dahil edilen çalışmaların tasarımı ve popülasyonunda önemli ölçüde farklılıklar vardır. Son yıllarda, dislipidemi yönetiminde curcuminoidlerin etkinliğini gösteren bir dizi çalışma yayınlanmıştır (Hasan et al., 2014; Shin, Ha, McGregor, & Choi, 2011; Um, Hwang, Ahn, & Ha, 2013) Standart bakım tedavileri gören metabolik sendromlu hastalarda, diyete kurkuminoid eklenmesi (günlük 1g dozunda) ile plazma TC, LDL-C, TG ve lipoprotein a düzeylerinde belirgin bir azalma ve HDL-C seviyesinde artış gözlemlenmiştir (Panahi, Khalili, Hosseini, Abbasinazari, & Sahebkar, 2014). Yine son yıllarda yayımlanan iki raporda, metabolik sendromlu (Y. S. Yang et al., 2014) ve obez bireylerde (Mohammadi et al., 2013) kurkuminoidlerin önemli TG düşürücü etkisinin olduğunu gösterilmiştir. Kurkuminoidlerin yüksek dozlarda dahi güvenilir olduğu düşünülmektedir (Cheng et al., 2001). Kurkuminoidlerin farmakolojik olarak kullanımı ile ilgili en büyük endişe ise suda düşük çözünürlüğünün ve hızlı metabolizmanın sonucu olan düşük oral biyoyararlanımıdır (Bisht & Maitra, 2009).

Sonuç

Bu yazıda, bazı fonksiyonel besinlerin lipid düşürücü etkileri üzerine bulgularının özeti sunulmuştur. Kolesterol düşürücü fonksiyonel besinler, plazma lipoprotein profilini geliştirerek, farklı metabolik süreçler üzerinden koroner kalp hastalığı riskini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut bilgilere dayanarak, kolesterol düşürücü nutrasötikler ve fonksiyonel besinlerin bileşimlerinden ötürü birden çok sürecin kombinasyonu ile plazma kolesterol seviyesini azaltabileceği de göz önüne alınmalıdır. Gelecekteki çalışmalar aktif bileşenlerin kolesterol metabolizmasına katılan genlerin ekspresyonuyla etkileşimi üzerine odaklanabilir. Ayrıca, fonksiyonel besinlerin ve nutrasötiklerin kolesterolü düşürücü etkinliğini doğrulamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

- Anderson, J. W., Allgood, L. D., Lawrence, A., Altringer, L. A., Jerdack, G. R., Hengehold, D. A., & Morel, J. G. (2000). Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 71(2), 472-479.
- Anderson, J. W., Johnstone, B. M., & Cook-Newell, M. E. (1995). Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New England Journal of Medicine*, 333(5), 276-282.
- Berge, K. E., Tian, H., Graf, G. A., Yu, L., Grishin, N. V., Schultz, J., . . . Hobbs, H. H. (2000). Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 290(5497), 1771-1775.
- Bisht, S., & Maitra, A. (2009). Systemic delivery of curcumin: 21st century solutions for an ancient conundrum. *Current drug discovery technologies*, 6(3), 192-199.
- Borradaile, N. M., WILCOX, L. J., EDWARDS, J. Y., & Murray, W. H. (2002). Soya phytoestrogens, genistein and daidzein, decrease apolipoprotein B secretion from HepG2 cells through multiple mechanisms. *Biochemical Journal*, 366(2), 531-539.
- Brouns, F., Theuwissen, E., Adam, A., Bell, M., Berger, A., & Mensink, R. P. (2011). Cholesterol-lowering properties of different pectin types in mildly hyper-cholesterolemic men and women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(5), 591-599. doi:10.1038/ejcn.2011.208
- Brown, L., Rosner, B., Willett, W. W., & Sacks, F. M. (1999). Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 69(1), 30-42.
- Brown, M., & Goldstein, J. (1983). Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *Journal of Clinical Investigation*, 72(3), 743.
- Bursill, C. A., Abbey, M., & Roach, P. D. (2007). A green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and upregulating the LDL receptor in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis*, 193(1), 86-93.
- Caruso, M. G., Messa, C., Orlando, A., D'Attoma, B., & Notarnicola, M. (2008). Early induction of LDL receptor gene expression by genistein in DLD-1 colon cancer cell line. *Fitoterapia*, 79(7), 524-528.
- Chawla, R., & Patil, G. (2010). Soluble dietary fiber. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(2), 178-196.
- Chen, Z.-Y., Jiao, R., & Ma, K. Y. (2008). Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(19), 8761-8773.
- Chen, Z.-Y., Ma, K. Y., Liang, Y., Peng, C., & Zuo, Y. (2011). Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. *Journal of Functional Foods*, 3(2), 61-69. doi:10.1016/j.jff.2011.02.003
- Cheng, A.-L., Hsu, C.-H., Lin, J.-K., Hsu, M.-M., Ho, Y.-F., Shen, T.-S., . . . Ming-Shiang, W. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, 21(4B), 2895-2900.
- Cho, I. J., Ahn, J. Y., Kim, S., Choi, M. S., & Ha, T. Y. (2008). Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochemical and biophysical research communications*, 367(1), 190-194.
- Cho, S.-J., Juillerat, M. A., & Lee, C.-H. (2007). Cholesterol lowering mechanism of soybean protein hydrolysate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(26), 10599-10604.
- Cicero, A. F., & Colletti, A. (2016). Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*, 23(11), 1134-1144.
- Cicero, A. F., Fogacci, F., & Colletti, A. (2017). Potential role of bioactive peptides in prevention and treatment of chronic diseases: a narrative review. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1378-1394.
- Crowe, K. M., & Francis, C. (2013). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Functional Foods. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(8), 1096-1103. doi:10.1016/j.jand.2013.06.002

- Davis, H. R., Zhu, L.-j., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Maguire, M., Liu, J., . . . Lund, E. G. (2004). Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, 279(32), 33586-33592.
- Demonty, I., Lamarche, B., & Jones, P. J. (2003). Role of isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy. *Nutrition Reviews*, 61(6), 189-203.
- Dhan Prakash, C. G. (2014). *Phytochemicals of nutraceutical importance, In Role of antioxidant polyphenols in nutraceuticals and human health*. Wallingford, UK: CABI International Publishers. p.208.
- Drevon, C. A., Engelhorn, S. C., & Steinberg, D. (1980). Secretion of very low density lipoproteins enriched in cholesteryl esters by cultured rat hepatocytes during simulation of intracellular cholesterol esterification. *Journal of lipid research*, 21(8), 1065-1071.
- Eberlé, D., Hegarty, B., Bossard, P., Ferré, P., & Foufelle, F. (2004). SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie*, 86(11), 839-848.
- Efsa Panel on Dietetic Products, N., & Allergies. (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to pectins and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 786), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 818) and increase in satiety leading to a reduction in energy intake (ID 4692) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8(10), 1747-n/a. doi:10.2903/j.efsa.2010.1747
- Erkkilä, A. T., & Lichtenstein, A. H. (2006). Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? *Journal of Cardiovascular Nursing*, 21(1), 3-8.
- Expert Panel on, D., Evaluation, & and Treatment of High Blood Cholesterol in, A. (2001). Executive summary of the 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). *Jama*, 285(19), 2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
- Ferguson, J. J., Stojanovski, E., MacDonald-Wicks, L., & Garg, M. L. (2016). Fat type in phytosterol products influence their cholesterol-lowering potential: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Progress in lipid research*, 64, 16-29.
- Fransen, H. P., de Jong, N., Wolfs, M., Verhagen, H., Verschuren, W. M., Lütjohann, D., . . . Mensink, R. P. (2007). Customary use of plant sterol and plant stanol enriched margarine is associated with changes in serum plant sterol and stanol concentrations in humans. *The Journal of nutrition*, 137(5), 1301-1306.
- Gardner, C. D., Newell, K. A., Cherin, R., & Haskell, W. L. (2001). The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 73(4), 728-735.
- Goodwin, B., Watson, M. A., Kim, H., Miao, J., Kemper, J. K., & Kliewer, S. A. (2003). Differential regulation of rat and human CYP7A1 by the nuclear oxysterol receptor liver X receptor- α . *Molecular endocrinology*, 17(3), 386-394.
- Grieco, A., Miele, L., Pompili, M., Biolato, M., Vecchio, F. M., Grattagliano, I., & Gasbarrini, G. (2009). Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when “alternative” medicine is not “alternative” at all. *Journal of hepatology*, 50(6), 1273-1277.
- Grundy, S. M. (1983). Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Annual review of nutrition*, 3(1), 71-96.
- Guan, L., Yeung, S. Y. V., Huang, Y., & Chen, Z.-Y. (2006). Both soybean and kudzu phytoestrogens modify favorably the blood lipoprotein profile in ovariectomized and castrated hamsters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13), 4907-4912.
- Gunness, P., & Gidley, M. J. (2010). Mechanisms underlying the cholesterol-lowering properties of soluble dietary fibre polysaccharides. *Food & function*, 1(2), 149-155.

- Gylling, H., Plat, J., Turley, S., Ginsberg, H. N., Ellegård, L., Jessup, W., . . . Masana, L. (2014). Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 232(2), 346-360.
- Han, K.-H., Iijuka, M., Shimada, K.-i., Sekikawa, M., Kuramochi, K., Ohba, K., . . . Fukushima, M. (2005). Adzuki resistant starch lowered serum cholesterol and hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA mRNA levels and increased hepatic LDL-receptor and cholesterol 7 α -hydroxylase mRNA levels in rats fed a cholesterol diet. *British Journal of Nutrition*, 94(6), 902-908.
- Harland, J. I., & Haffner, T. A. (2008). Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis*, 200(1), 13-27.
- Hasan, S., Zingg, J.-M., Kwan, P., Noble, T., Smith, D., & Meydani, M. (2014). Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. *Atherosclerosis*, 232(1), 40-51.
- Ho, H. V., Sievenpiper, J. L., Zurbau, A., Mejia, S. B., Jovanovski, E., Au-Yeung, F., . . . Vuksan, V. (2016). The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 116(8), 1369-1382.
- Jäger, R., Lowery, R. P., Calvanese, A. V., Joy, J. M., Purpura, M., & Wilson, J. M. (2014). Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition journal*, 13(1), 11.
- Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Jackson, C.-J. C., Connelly, P. W., Parker, T., Faulkner, D., . . . Josse, R. G. (2002). Effects of high-and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *The American journal of clinical nutrition*, 76(2), 365-372.
- Jiao, R., Zhang, Z., Yu, H., Huang, Y., & Chen, Z.-Y. (2010). Hypocholesterolemic activity of grape seed proanthocyanidin is mediated by enhancement of bile acid excretion and up-regulation of CYP7A1. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(11), 1134-1139.
- Kastelein, J. J. (2007). Refocusing on use of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *The American journal of cardiology*, 100(11), S47-S52.
- Katan, M. B., Grundy, S. M., Jones, P., Law, M., Miettinen, T., Paoletti, R., & Participants, S. W. (2003). *Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Keenan, J. M., Goulson, M., Shamliyan, T., Knutson, N., Kolberg, L., & Curry, L. (2007). The effects of concentrated barley β -glucan on blood lipids in a population of hypercholesterolaemic men and women. *British Journal of Nutrition*, 97(6), 1162-1168.
- Kelly, S. A. M., Summerbell, C. D., Brynes, A., Whittaker, V., & Frost, G. (2007). Wholegrain cereals for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2). doi:10.1002/14651858.CD005051.pub2
- Kerckhoffs, D. A., Brouns, F., Hornstra, G., & Mensink, R. P. (2002). Effects on the human serum lipoprotein profile of β -glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *The Journal of nutrition*, 132(9), 2494-2505.
- Kim, H. J., & White, P. J. (2009). In vitro bile-acid binding and fermentation of high, medium, and low molecular weight β -glucan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(1), 628-634.
- Kim, M., & Kim, Y. (2010). Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutrition Research and Practice*, 4(3), 191-195.
- KuwABARA, T., Han, K.-H., Hashimoto, N., Yamauchi, H., Shimada, K.-I., Sekikawa, M., & Fukushima, M. (2007). Tartary buckwheat sprout powder lowers plasma cholesterol level in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 53(6), 501-507.
- Kwon, M.-J., Song, Y.-S., Choi, M.-S., Park, S.-J., Jeong, K.-S., & Song, Y.-O. (2003). Cholesteryl ester transfer protein activity and atherogenic parameters in rabbits supplemented with cholesterol and garlic powder. *Life sciences*, 72(26), 2953-2964.

- Lam, C. K., Chen, J., Cao, Y., Yang, L., Wong, Y. M., Yeung, S. Y. V., . . . Chen, Z.-Y. (2008). Conjugated and non-conjugated octadecaenoic acids affect differently intestinal acyl coenzyme A: Cholesterol acyltransferase activity. *Atherosclerosis*, 198(1), 85-93.
- Lammi, C., Zanoni, C., Scigliuolo, G. M., D'Amato, A., & Arnoldi, A. (2014). Lupin peptides lower low-density lipoprotein (LDL) cholesterol through an up-regulation of the LDL receptor/sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) pathway at HepG2 cell line. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(29), 7151-7159.
- Largis, E., Wang, C., DeVries, V., & Schaffer, S. (1989). CL 277,082: a novel inhibitor of ACAT-catalyzed cholesterol esterification and cholesterol absorption. *Journal of lipid research*, 30(5), 681-690.
- Lattimer, J. M., & Haub, M. D. (2010). Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, 2(12), 1266-1289.
- Law, M. (2000). Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ: British Medical Journal*, 320(7238), 861.
- Lee, J. Y. M., S. H.; Carr, T. P. . (2004). *Regulation of cellular cholesterol*. In *Molecular Nutrition*. CABI Publishing: Wallingford, Oxon, U.K.
- Lee, M.-H., Lu, K., Hazard, S., Yu, H., Shulenin, S., Hidaka, H., . . . Pegoraro, R. (2001). Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nature genetics*, 27(1), 79.
- Lee, S.-O., Renouf, M., Ye, Z., Murphy, P. A., & Hendrich, S. (2007). Isoflavone glycitein diminished plasma cholesterol in female golden Syrian hamsters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(26), 11063-11067.
- Lin, Y., Vermeer, M. A., & Trautwein, E. A. (2011). Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Mann, J. (2007). Dietary carbohydrate: relationship to cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61, S100-S111.
- Mannarino, M. R., Ministrini, S., & Pirro, M. (2014). Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *European Journal of Internal Medicine*, 25(7), 592-599. doi:10.1016/j.ejim.2014.06.008
- Mohammadi, A., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Amini, M., Khojasteh, R., Ghayour-Mobarhan, M., & Ferns, G. A. (2013). Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytotherapy research*, 27(3), 374-379.
- Mullen, E., Brown, R. M., Osborne, T. F., & Shay, N. F. (2004). Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells. *The Journal of nutrition*, 134(11), 2942-2947.
- Musa-Veloso, K., Poon, T. H., Elliot, J. A., & Chung, C. (2011). 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, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 85(1), 9-28. doi:https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.02.001
- Nijjar, P. S., Burke, F. M., Bloesch, A., & Rader, D. J. (2010). Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: A review. *Journal of Clinical Lipidology*, 4(4), 248-258. doi:10.1016/j.jacl.2010.07.001
- Owen, A. J., Roach, P. D., & Abbey, M. (2004). Regulation of low-density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a HepG2 cell model. *Annals of nutrition and metabolism*, 48(4), 269-275.
- Pal, S., Ho, N., Santos, C., Dubois, P., Mamo, J., Croft, K., & Allister, E. (2003). Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *The Journal of nutrition*, 133(3), 700-706.
- Panahi, Y., Khalili, N., Hosseini, M. S., Abbasinazari, M., & Sahebkar, A. (2014). Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic

- syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 22(5), 851-857.
- Plat, J., & Mensink, R. P. (2005). Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *The American journal of cardiology*, 96(1), 15-22.
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and Health. *Molecules*, 21(3), 264. Retrieved from <http://www.mdpi.com/1420-3049/21/3/264>
- Qin, Y., Xia, M., Ma, J., Hao, Y., Liu, J., Mou, H., . . . Ling, W. (2009). Anthocyanin supplementation improves serum LDL-and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3), 485-492.
- Rai, S. K., Sharma, M., & Tiwari, M. (2009). Inhibitory effect of novel diallyldisulfide analogs on HMG-CoA reductase expression in hypercholesterolemic rats: CREB as a potential upstream target. *Life sciences*, 85(5-6), 211-219.
- Ras, R. T., Geleijnse, J. M., & Trautwein, E. A. (2014). LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *British Journal of Nutrition*, 112(2), 214-219.
- Ras, R. T., Hiemstra, H., Lin, Y., Vermeer, M. A., Duchateau, G. S., & Trautwein, E. A. (2013). Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations—a meta-analysis of randomized controlled studies. *Atherosclerosis*, 230(2), 336-346.
- Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., . . . Zamorano, J. L. (2011). 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). *European Heart Journal*, 32(14), 1769-1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
- Roberfroid, M. B. (2007). Inulin-type fructans: functional food ingredients. *The Journal of nutrition*, 137(11), 2493S-2502S.
- Sahebkar, A. (2013). Why it is necessary to translate curcumin into clinical practice for the prevention and treatment of metabolic syndrome? *Biofactors*, 39(2), 197-208.
- Shaghghi, M. A., Abumweis, S. S., & Jones, P. J. (2013). Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(11), 1494-1503.
- Shin, S. K., Ha, T. Y., McGregor, R. A., & Choi, M. S. (2011). Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Molecular nutrition & food research*, 55(12), 1829-1840.
- Sikorski, J. A. (2006). Oral cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a potential new approach for treating coronary artery disease. *Journal of medicinal chemistry*, 49(1), 1-22.
- Sirtori, C. R., Galli, C., Anderson, J. W., Sirtori, E., & Arnoldi, A. (2009). Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention. *Nutrition Research Reviews*, 22(02), 244. doi:10.1017/s0954422409990187
- Sung, J. H., Choi, S. J., Lee, S. W., Park, K. H., & Moon, T. W. (2004). Isoflavones found in Korean soybean paste as 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(5), 1051-1058.
- Talati, R., Sobieraj, D. M., Makanji, S. S., Phung, O. J., & Coleman, C. I. (2010). The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(5), 719-726.
- Tokede, O. A., Onabanjo, T. A., Yansane, A., Gaziano, J. M., & Djoussé, L. (2015). Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 114(06), 831-843. doi:10.1017/s0007114515002603

- Um, M. Y., Hwang, K. H., Ahn, J., & Ha, T. Y. (2013). Curcumin Attenuates Diet-Induced Hepatic Steatosis by Activating AMP-Activated Protein Kinase. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 113(3), 152-157.
- Walker, R. (1994). *Hyperlipidaemia*. In R. Walter & C. Edwards (Eds.), *Clinical pharmacy and therapeutics* (pp. 309–325). Churchill Livingstone:New York.
- Weggemans, R., & Trautwein, E. (2003). Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(8), 940-946.
- Weggemans, R. M., & Trautwein, E. A. (2003). Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(8), 940-946. doi:10.1038/sj.ejcn.1601628
- Wei, Z., Wang, H., Chen, X., Wang, B., Rong, Z., Su, B., & Chen, H. (2009). Time-and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(7), 821-827.
- Whitehead, A., Beck, E. J., Tosh, S., & Wolever, T. M. (2014). Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 100(6), 1413-1421.
- Wong, J. M., De Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A., & Jenkins, D. J. (2006). Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology*, 40(3), 235-243.
- Yang, T.-S., Wang, S.-Y., Yang, Y.-C., Su, C.-H., Lee, F.-K., Chen, S.-C., . . . Huang, K.-E. (2012). Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 51(2), 229-235.
- Yang, Y. S., Su, Y. F., Yang, H. W., Lee, Y. H., Chou, J. I., & Ueng, K. C. (2014). Lipid-Lowering Effects of Curcumin in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy research*, 28(12), 1770-1777.
- Zannis, V. I., Chroni, A., & Krieger, M. (2006). Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *Journal of molecular medicine*, 84(4), 276-294.
- Zhu, X., Sun, X., Wang, M., Zhang, C., Cao, Y., Mo, G., . . . Zhu, S. (2015). Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(8), 714-723.
- Zhuo, X.-G., Melby, M. K., & Watanabe, S. (2004). Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *The Journal of nutrition*, 134(9), 2395-2400.
- Zingg, J. M., Hasan, S. T., & Meydani, M. (2013). Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. *Biofactors*, 39(1), 101-121.