

# Fitoterapijski pristup liječenju dislipidemije s ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti

---

Melnjak, Simona

Master's thesis / Diplomski rad

2022

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:835811>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Simona Melnjak**

**Fitoterapijski pristup liječenju dislipidemije s  
ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022. godina.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakognozija 2 na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Bival Štefan.

*Veliko hvala mentorici doc. dr. sc. Maji Bival Štefan na svoj pruženoj pomoći i stručnim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Posebno hvala mojoj obitelji na svoj pruženoj podršci te strpljenju tijekom svih ovih godina studija i bezuvjetnoj ljubavi tijekom cijelog života.*

*Zahvaljujem svim kolegama i prijateljima koji su studentski dio mog života učinili ljepšim.*

# SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
1.1.LIPIDI .....	2
1.2.LIPOPOTEINI .....	3
1.3.DISLIPIDEMIJA .....	5
1.4. LIJEČENJE .....	8
2.OBRAZLOŽENJE TEME.....	12
3.MATERIJALI I METODE.....	14
4.REZULTATI I RASPRAVA.....	16
4.1. CRVENA RIŽA.....	17
4.2. BETA-GLUKANI.....	22
4.3. ČEŠNJAK.....	25
4.4. ARTIČOKA.....	29
4.5. FITOSTEROLI .....	33
4.6. OMEGA-3 MASNE KISELINE .....	37
4.7. OSTALI BILJNI PRIPRAVCI .....	41
4.7.1. BERBERIN.....	41
4.7.2. SOJA .....	42
4.7.3.POLIKOZANOL .....	43
5.ZAKLJUČAK .....	44
6.POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	47
7.LITERATURA.....	48
8.SAŽETAK/SUMMARY.....	63
9.TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD....	

# 1.UVOD

## 1.1.LIPIDI

Dislipidemija označava stanje poremećene koncentracije lipida u krvi koji mogu doprinijeti povećanju rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti. Pod pojmom lipida podrazumijevaju se abnormalne koncentracije kolesterola i triglicerida, a čija je bitna uloga u pohrani energije, signalizacijskim procesima u organizmu te kao građevne jedinice stanica tijela. Trigliceridi su esteri masnih kiselina i glicerola te predstavljaju glavnu lipidnu komponentu prehrambenih masti i masnih depoa životinja. U svrhu iskorištavanja triglicerida u vidu energije ili za izgradnju drugih tvari potrebnih organizmu, dolazi do razgradnje triglicerida enzimima pri čemu se oni razgrađuju na svoje sastavnice, glicerol i masne kiseline. S druge strane, ukoliko se unosi previše, trigliceridi se skladište kao tjelesna mast te, kao i kolesterol, predstavljaju rizik za nastanak ateroskleroze (Trautwein i McKay, 2020). Kolesterol je nezasićeni alkohol iz skupine sterola neophodan za normalno funkcioniranje svih životinjskih stanica. Glavni je element njihovih staničnih membrana kojima povećava dvoslojnu krutost i nepropusnost za vodu i ione. Ima važnu ulogu u signalizacijskim procesima dok je na razini organizma prethodnik svih steroidnih hormona, uključujući glukozo- i mineralo-kortikoide, spolne hormone, vitamin D kao i žučne kiseline važne za crijevnu apsorpciju prehrambenih lipida, kao i za regulaciju metabolizma energije i glukoze (Cortes i sur., 2014). Kolesterol je prvi put opisan u 18. stoljeću, dok je na prijelazu 19. i 20. stoljeća dokazana njegova povezanost s razvojem kardiovaskularnih bolesti. 1980. godine publicirana je studija („Seven Countries Study“) u kojoj je utvrđena 15 puta viša stopa kardiovaskularnog mortaliteta u Finskoj s prosječnom razinom kolesterola od 6,6 mmol/L u odnosu na Japan s prosječnom vrijednosti kolesterola 4,1 mmol/L (Keys, 1980). Kolesterol se unosi hranom ili se iznova sintetizira u organizmu. Prosječan odrastao čovjek koji unosi hranu s niskim sadržajem kolesterola dnevno sintetizira oko 800 mg kolesterola. Većinski se dio kolesterola u sisavaca stvara u jetri, ali dio i u crijevima pri čemu brzina sinteze kolesterola ovisi o staničnoj razini istog. Svih 27 ugljikovih atoma kolesterola potječu od acetil-CoA, a sinteza se odvija u tri stupnja. Prvi korak sinteze kolesterola je sinteza izopentenil-pirofosfata, aktivirane izoprenske jedinice, ključnog građevnog elementa kolesterola uz nastajanje međuprodukta mevalonata djelovanjem 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaze (odlučujući korak u sintezi kolesterola-ireverzibilna reakcija). U drugom se koraku odvija kondenzacija šest molekula izopentenil-pirofosfata u skvalen. U zadnjem se stupnju skvalen ciklizira, a nastali tetraciklički produkt prevodi u kolesterol (Berg i sur., 2013). Kolesterol i triacilgliceroli do stanica se isporučuju tjelesnim tekućinama u obliku lipoproteinskih čestica. Svaka se lipoproteinska čestica sastoji od jezgre

hidrofobnih lipida koju okružuju polarniji lipidi i proteinske komponente koje se nazivaju apoproteini. Svakoj stanici kolesterol se isporučuje krvlju (Berg i sur., 2013).

## 1.2.LIPOPOTEINI

Lipoproteini su složene čestice koje imaju središnju hidrofobnu jezgru nepolarnih lipida, prvenstveno estera kolesterola i triglicerida. Hidrofobna jezgra okružena je hidrofilnom membranom koja se sastoji od fosfolipida, slobodnog kolesterola i apolipoproteina. Lipoproteini plazme podijeljeni su u sedam klasa na temelju veličine, sastava lipida i apolipoproteina (Feingold i sur., 2021). Od velike su važnosti apolipoproteini karakteristični za svaki tip čestice. Apolipoproteini solubiliziraju hidrofobne lipide i sadržavaju signalne sekvencije za usmjeravanje u određenu stanicu (Berg i sur., 2013). Lipoproteini se razlikuju prema veličini i gustoći obzirom na omjer lipidnih i proteinskih komponenti, mjestu sinteze i kataboličkoj sudbini masnih čestica. Klasificiraju se prema rastućoj gustoći na: hilomikrone, hilomikronske ostatke, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL), lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL) (Berg i sur., 2013).

Najveće su lipidne čestice hilomikroni. U obliku hilomikrona prenose se iz crijeva triacilgliceroli, kolesterol i drugi lipidi uneseni hranom. Limfom pa krvlju dolaze u kapilare masnoga i mišićnog tkiva. Veličina hilomikrona varira ovisno o količini unesene masti. Obrok s visokim udjelom masti dovodi do stvaranja velikih čestica hilomikrona (više triacilglicerola), dok su u stanju gladovanja čestice hilomikrona manje. Čestice su vrlo niske gustoće obzirom da sadrže 90 % triacilglicerola koji se otpuštaju djelovanjem lipoprotein-lipaze na površini kapilarnih endotelnih stanica. Navedene enzime aktivira Apo C-II, a nalaze se u oblozima krvnih žila mišića gdje se nastale masne kiseline i monogliceridi oksidiraju pa služe kao izvor energije. U masnih stanicama se uskladištavaju reesterificirani u trigliceride. Proteinski dio većinski čini apolipoprotein B-48, dok apolipoprotein-E putem transportera za LDL i LDL-receptor related proteina omogućuje unos hilomikronskih ostataka u hepatocite nakon hidrolize uz prisustvo lipoprotein lipaze. U jetri ostatne čestice se kataboliziraju djelovanjem lizosomskih enzima gdje se slobodni kolesterol dijelom pretvara u žučne kiseline koje se luče u tanko crijevo, dijelom reesterificira i kao dio sastava VLDL-a odlazi u krvotok ili se izluči nepromijenjen u žuč (Gamulin i sur., 2011; Berg i sur., 2013; Feingold i sur., 2021).

VLDL (Very-low-density lipoprotein) najlošiji je lipoprotein koji se sintetizira u hepatocitima prvenstveno od kolesterola koji nastaje djelovanjem HMG-CoA reduktaze te

hepatičkih triglicerida (sintetizirani u jetri nakon obroka s previše ugljikohidrata koji u jetri prelaze u masne kiseline) koje prenose do perifernih tkiva kako bi se jetra riješila viška triacilglicerola i kolesterola koje premašuju njene potrebe. Mikrosomalni protein prijenosa triglicerida (MTP), unutarstanični protein prijenosa lipida u endoplazmatskom retikulumu, kritičan je za lipidaciju VLDL-a. Ako MTP nije funkcionalan, VLDL se ne izlučuje u cirkulaciju. VLDL čestice stabilizirane su dvama apolipoproteinima: Apo B-100 (dulja inačica Apo B-48) i Apo E. Metabolizam karakterizira hidroliza koju potiče Apo C-II na površini VLDL-a uz lipoprotein lipazu na površini kapilara pri čemu nastaju ostaci bogati esterima kolesterola koji se nazivaju lipoproteinima srednje gustoće (IDL) (Berg i sur., 2013; Feingold i sur., 2021).

IDL (Intermediate-density lipoprotein) kao lipidnu komponentu sadrži jednak omjer kolesteril-estera i hepatičkih triglicerida nastalih metabolizmom VLDL-a. Njihova je sudbina dvojaka. Polovinu nastalih IDL-a preuzima jetra na daljnju obradu (unos u jetru posredstvom apolipoproteina Apo-B100 kao većinskog te Apo-E), dok se druga polovina prevodi u lipoproteine niske gustoće uklanjanjem većine triglicerida. (Berg i sur., 2013; Feingold i sur., 2021).

LDL (Low-density lipoprotein) glasi kao „loš kolesterol“ koji nastaje kao produkt katabolizma VLDL-a i IDL-a. Glavni je prenositelj kolesterola u krvi. Samu srž čini otprilike 1500 molekula esterificiranih kolesterola dok triglicerida ima manje od 5 %. Hidrofobna je srž okružena ljuskom fosfolipida i neesterificiranih molekula kolesterola. Proteinski dio dominantno čini Apo-B100 kojeg prepoznaju ciljne stanice s LDL-receptorima (Berg i sur., 2013). Aterogenost LDL čestica nastaje kao posljedica slabijeg vezanja na LDL receptore hepatocita i njihova ostanka u krvotoku, izlaganja povećanoj oksidaciji i dužem dodiru s endotelom. Naime, oko polovice ukupnog LDL-a se eliminira putem jetre, u hepatocitima nakon ulaska preko LDL-receptora. Ostatak preuzimaju jetreni LDL receptori regulirani povišenim koncentracijama zasićenih masti u jetri i kolesterolom nastalim iz hilomikrona, odnosno njihovim smanjenjem. Višak LDL-a se nakuplja u cirkulirajućim makrofagima, nakon modifikacija kao što je oksidacija LDL-a. Oksidirani LDL djeluje kao kemoatraktant za monocite, koji postaju makrofagi. Takvi makrofagi ostaju zarobljeni u stijenci žile, pretpostavlja se zbog abnormalne adhezijske molekule endotelnih leukocita-1, vaskularne stanične adhezijske molekule-1 i međustanične adhezijske molekule-1. Modificirani LDL u makrofagima, koji se sada nazivaju pjenaste stanice u aterosklerotskim nakupinama, imaju potencijal puknuti, što može osloboditi oksidirani LDL, enzime i slobodne radikale, koji mogu dalje uništiti stijenku krvnih žila. LDL čestica potiče upalni odgovor, što dovodi do povećanja



citokina i antitijela. Dodatno, modificirani LDL sprječava otpuštanje dušikovog oksida kroz disfunkcionalnu funkciju endotela čime smanjuje vazodilatatornu sposobnost žile. Uz navedeno, oksidirani LDL uzrokuje povećanu agregaciju trombocita i oslobađanje trombosana. Konačni rezultat je pojačana aktivnost trombocita i agregacija (Lent-Schochet i Jialal, 2022).

HDL (High-density lipoprotein), tzv. „dobar kolesterol“ sastoji se od hidrofobnih kolesteril-estera i hidrofilnih fosfolipida, slobodnog kolesterola i proteina. U svojoj strukturi sadrži nešto malo triglicerida. Većinski proteinski dio čine apolipoproteini serije A, od njih najvažniji Apo A-I i Apo A-II. Slobodni Apo A-I ima visok afinitet za kolesterol i ubrzo postaje lipidiziran (Tosheska Trajkovska i Topuzovska, 2017). Slobodni kolesterol iz stanica izlazi posredstvom kasetnog transportera A1 koji veže ATP (ABCA1). Vezanjem na Apo A-I nastaje nascentni HDL u kojem se kolesterol esterificira pomoću lecitin-kolesterol aciltransferaze (LCAT) uz nastajanje zrelog HDL. HDL tako preuzima kolesterol kojeg u plazmu otpuštaju umiruće stanice i membrane u postupku preinake (reverzni transport kolesterola) (Berg i sur., 2013). Tako omogućuje njihov prijenos do stanica gdje dolazi do njihova metabolizma, uglavnom do kolesteril-ester transportnog proteina (CETP) i do hepatocita. Djeluje antioksidativno, protuupalno i antitrombotski zbog čega težimo povećanju njegove koncentracije u plazmi (Tosheska Trajkovska i Topuzovska, 2017; Feingold i sur., 2021).

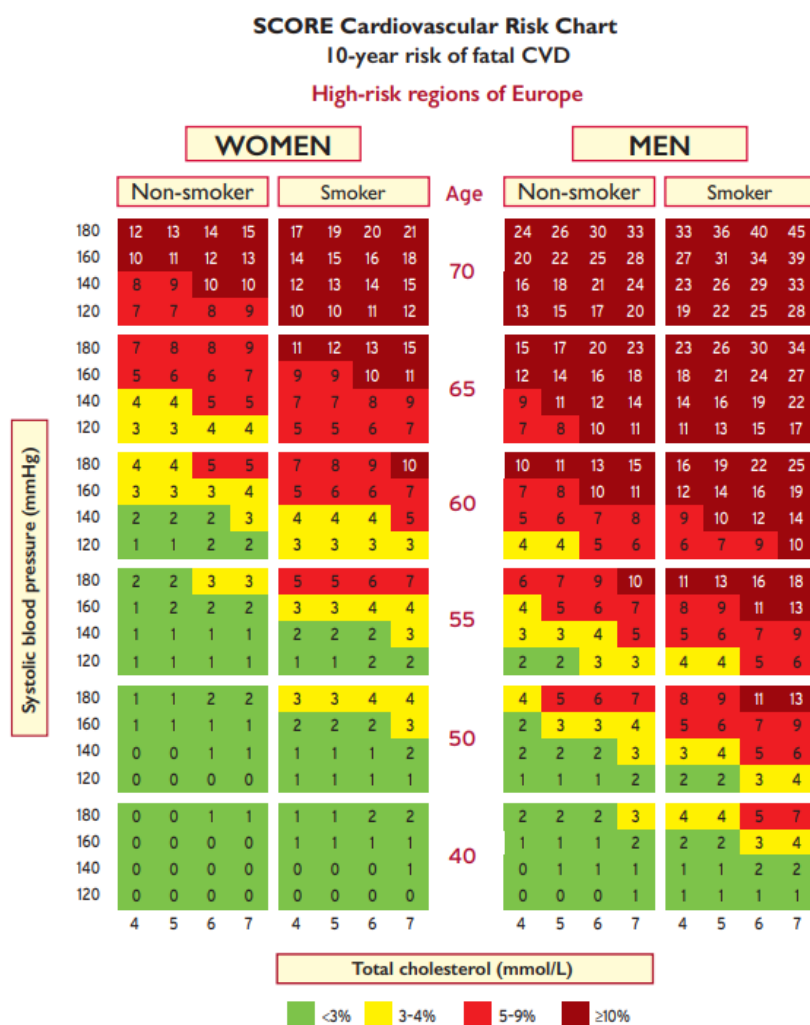
### **1.3.DISLIPIDEMIJA**

Dislipidemija medicinski je poremećaj koji se očituje kao neravnoteža koncentracije lipida u krvi, to jest povišene razine kolesterola i triglicerida, odnosno snižene razine HDL-a u plazmi. Poremećene koncentracije mogu povećati rizik od nastanka ateroskleroza. Ateroskleroza predstavlja bolest intime velikih i srednjih arterija koje u konačnici mogu dovesti do kardiovaskularnih tegoba, uključujući infarkt miokarda i moždani udar (Falk, 2006). Uzroci razvoja dislipidemija u ljudi mogu biti primarni ili sekundarni nastali kao posljedica drugih stanja organizma i bolesti. Primarni su oblici dislipidemija genetski određeni, uzrokovani nasljednim greškama. Odlikuju se mutacijama u genima koji dovode do poremećaja u stvaranju, odnosno metabolizmu lipida. S druge strane, način života pojedinaca-tjelesna neaktivnost, pretilost, alkoholizam, prehrana s visokim udjelom zasićenih i trans-masnih kiselina uz bolesti kao što su nefrotski sindrom, dijabetes, hipotireoza sekundarni su uzroci razvoja poremećaja lipida. Praktičan pristup je klasificirati različita hiperlipidemijska stanja u ona koja uglavnom uzrokuju hiperkolesterolemiju ili ona koja pretežno uzrokuju hipertrigliceridemiju. U svaku od ovih kategorija uključeni su primarni (genetski) i sekundarni poremećaji. Genetski poremećaji

moгу biti posljedica poremećaja jednog gena, bilo dominantnog ili recesivnog nasljeđivanja, ili poligenkog poremećaja u kojem više gena djeluje u interakciji s čimbenicima okoliša (Cox i García-Palmieri, 1990; Gamulin i sur., 2011; Pappan i Rehman, 2021).

Pri pristupu prevencije i liječenju dislipidemije najviše pozornosti pridodaje se ukupnoj vrijednosti kolesterola i LDL-kolesterolu, ali i lipidnim parametrima. Primarni cilj liječenja poremećaja lipida je smanjenje rizika kardiovaskularnog mortaliteta. Na razvoj kardiovaskularnih tegoba uz dislipidemiju utječe i način života te prisustvo određenih bolesti kao što su hipertenzija i dijabetes. Osim prema vrijednostima lipida, pacijente možemo klasificirati i prema ukupnom kardiovaskularnom riziku. Postoje različiti modeli procjene kardiovaskularnog rizika koji obuhvaćaju interakcije svih čimbenika koji utječu na isti. Ukupni KV rizik može se procijeniti različitim modelima zasnovanim na epidemiološkim podacima iz kohortnih istraživanja. Primjer takvog modela je, uz Framingham, Q-Risk, CAVI (Cardio-ankle vascular indeks), i SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Ukupni KV rizik procijenjen prema SCORE modelu izražen je kao apsolutni rizik za razvoj smrtonosnog KV događaja u narednih 10 godina. Hrvatska spada u visokorizične države Europske unije pa prema tome vrijednosti ukupnog KV rizika određuju se prema dolje navedenoj tablici (Mach i sur., 2020).

**Tablica 1.** SCORE tablica u populaciji s visokim rizikom kardiovaskularnih bolesti; preuzeto iz ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019



Desetogodišnji rizik od kardiovaskularnih bolesti u populaciji s visokim rizikom uključuje dob, spol, pušenje, sistolički arterijski tlak i ukupni kolesterol. Ukupni kardiovaskularni rizik (smrtonosni + nesmrtonosni događaji) dobit ćemo pomnožimo li vrijednost smrtonosnog rizika s 3 kod muškaraca, odnosno 4 kod žena i s nešto manje u osoba starije životne dobi. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti, dijabetesom i drugim visoko rizičnim čimbenikom svrstavaju je u skupinu pacijenata s najvećim rizikom. Ovisno o ukupnom kardiovaskularnom riziku, osobe možemo svrstati u skupine s: vrlo visokim rizikom (osobe s dokazanim kardiovaskularnim bolestima, infarktom miokarda, moždanim udarom i drugim visoko rizičnim bolestima)-procijenjen SCORE rizik  $\geq 10$  %, visokim rizikom (osobe s dijagnosticiranom obiteljskom hiperkolesterolemijom ili nekontroliranom teškom arterijskom

hipertenzijom)-rizik  $\geq 5\%$  i  $<10\%$ , umjerenim rizikom-  $1\%$  i  $\leq 5\%$  i niskim rizikom ukoliko je njihov ukupni KV rizik  $< 1\%$ .

Za osobne mlađe životne dobi koriste se tablice relativnog rizika kako bi im se ukazalo na ozbiljnost stanja i potaknulo na promjene životnih navika ukoliko je njihov ukupni KV rizik višestruko veći od osoba njihove dobi. Tablica njihova izračuna odnosi se na relativni rizik (osoba gore desno ima veći rizik od osobe dolje lijevo) (Mach i sur., 2020).

**Tablica 2.** Tablica relativnog rizika; preuzeto iz ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011

Systolic Blood Pressure (mmHg)	Non-Smoker					Smoker				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

Cholesterol (mmol/L)

## 1.4. LIJEČENJE

S ciljem normalizacije vrijednosti lipidnog profila i smanjenja progresije krvožilne bolesti i s njome povezanih komplikacija potrebno je prije svega promijeniti način života. Ovisno o medikacijskoj povijesti pacijenta, liječenju pristupamo kao primarnoj prevenciji (u pacijenata čija medikacijska povijest ne uključuje nikakve kardiovaskularne incidente) te sekundarnoj prevenciji (u pacijenata s nekim kardiovaskularnim incidentom). Kod primarnog pristupa težimo idućim vrijednostima serumskih koncentracija lipida: ukupni kolesterol  $< 5,0$  mmol/L, trigliceridi  $< 1,7$  mmol/L, LDL-kolesterol  $< 3,0$  mmol/L (niski rizik) te HDL-kolesterol vrijednosti veće od  $1,0$  mmol/L u muškaraca i  $1,2$  mmol/L u žena. Ukoliko je pacijent prebolio neki kardiovaskularni događaj potrebno je dodatno svesti razine ukupnih kolesterola ispod  $4,5$  mmol/L te LDL-kolesterola ispod  $2,5$  mmol/L, odnosno što manje uz pojedine komorbiditete te što većim SCORE rizikom. Ukoliko su parametri lipidnog profila poremećeni potrebno ih je dovesti unutar referentnih vrijednosti. Pitanje je samo kada je u svrhu održavanja referentnih vrijednosti lipida pacijentu potrebno uvesti lijekove indicirane za isto. Farmakoterapija u liječenju dislipidemije uvodi se u pacijenata čini je ukupni SCORE rizik veći od  $5\%$ , vrijednosti ukupnog kolesterola unatoč nefarmakološkim mjerama i dalje veći od  $5,0$  mmol/L kao i

vrijednosti LDL-kolesterola veće od 3,0 mmol/L. Farmakoterapija uključuje liječenje hipolipemicima (Mach i sur., 2020).

Prvi i najčešće korišteni hipolipemici dolaze iz skupine statina. Statini (simvastatin, atovastatin, rosuvastatin) su lijekovi čiji je mehanizam djelovanja inhibicija HMG-CoA reduktaze, enzima koji sudjeluje u pretvorbi 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat (prethodnik sterola). Na taj se način blokira stvaranje nove količine kolesterola što vodi do aktivacije SREBP (sterol regulatory element-binding proteins)-transkripcijskog faktora koji povećava transkripciju gena za LDL-receptore. Time dovodi do smanjenja LDL-kolesterola, ali i ukupnih loših kolesterola uključujući VLDL i IDL. Statini uz navedeno smanjuju oksidaciju LDL-kolesterola i njihovo taloženje u upalnim stanicama smanjenjem stvaranja superoksida i povećanjem ekspresije eNOS (endotelne dušik oksid sintaze) koja stvara dušik oksid kojeg karakterizira antiagregacijsko i vazodilatatorno djelovanje. Dokazano je da smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i apolipoproteina smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja te kardiovaskularne smrtnosti. Različiti statini imaju različita svojstva, pri čemu pravastatin i simvastatin pružaju manju snagu snižavanja LDL-a (smanjenje od 25–35% pri doziranju od 20 mg) od novijih statina, poput atorvastatina i rosuvastatina (smanjenje od 40–50% pri doziranju od 20 mg). Nuspojave statina u principu su prolazne ili rijetke (glavobolja, opća slabost, bol u abdomenu), rjeđe mogu biti vezane uz porast jetrenih enzima i miopatiju (bolest mišića) te rhabdomiolizu (raspad mišića). Kako bi se nuspojave smanjile, preporučene su česte kontrole mjerenja serumskim transaminaza i kreatinin kinaze i oprez pri istovremenoj primjeni drugih lijekova obzirom na moguće interakcije (Pinal-Fernandez i sur., 2018; Mach i sur., 2020)

Iduća skupina, fibrati (gemfibrozil, fenofibrat), aktivacijom PPAR $\alpha$  (peroksisomskih proliferator-aktivirajućih receptora tipa alfa) receptora pospješuju lipolizu aktivirajući lipoprotein-lipazu čime potiče uklanjanje trigliceridima bogatih aterogenih čestica i smanjuje sintezu apolipoprotein C-III u tijelu dok povećava sintezu apoproteina A-I i A-II. Navedeni učinci dovode do smanjenog stvaranja VLDL-a i LDL-a koji sadrže apoprotein B uz povećanu razgradnju lipida. S druge strane potiče nastanak HDL čestica s apoproteinima A-I i A-II. Kroz kliničko ispitivanje fenofibrata, vrijednosti ukupnog kolesterola smanjile su se za 20 do 25%, triglicerida 40 do 55%, a razina HDL-kolesterola porasla je za 10 do 30%. Postoje određeni dokazi da liječenje fibratima može smanjiti incidenciju kardiovaskularnih događaja, ali nije pokazano smanjenje ukupne smrtnosti u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti. (Ghonem i sur., 2015; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

Ezetimib, noviji je lijek koji djeluje na području apsorpcije kolesterola i pripadajućih sterola iz crijeva, odnosno cilja Niemann-Pick C1-Like 1(NPC1L1) nosač sterola na membrani enterocita i hepatocita gdje se veže na četkastoj membrani (brush border) tankog crijeva uz posljedičnu inhibiciju apsorpcije kolesterola. Uglavnom dolazi u kombinaciji sa statinima. Kao monoterapija primjenjuje se ukoliko u pacijenata postoji razlog zbog kojeg primjena statina nije moguća. U dvotjednom kliničkom ispitivanju provedenom na 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u odnosu na placebo skupinu inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54 %. Karakteriziraju ga rijetke nuspojave ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Adsorbensi žučnih kiselina (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam) po strukturi su polimerske smole, pozitivno nabijene molekule koje se vežu na negativno nabijene žučne kiseline i sprječavaju njihovu enterohepatičku cirkulaciju. Smanjenje razina žučnih kiselina vodi do njihova povećanog stvaranja u jetri iz kolesterola aktivacijom 7- $\alpha$ -hidroksilaze, samim time i povećanja broja LDL-receptora i unosa LDL-kolesterola u jetru čime se smanjuje njihova razina u serumu. Povećavaju razine triglicerida pa su kontraindicirane pri hipertrigliceridemiji. Obzirom da su adsorbensi mogu ometati apsorpciju drugih lijekova, posebno ciklosporina, olmesartana, fenitoina, levotiroksina i drugih lijekova za štitnjaču, oralne kontracepcije, varfarina i vitamina te minerala potreban razmak između njihove primjene od 4 sata ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Noviji su hipolipemici monoklonska protutijela (alirokumab, evolcumab) usmjerena na inhibiciju PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin/keksin 9)-receptora koji posreduje u razgradnji LDL-receptora. Inhibicija dovodi do povećanje broja receptora na površini stanica gdje uklanjanju LDL-kolesterol iz krvotoka. Indicirani su u liječenju hiperkolesterolemije i miješane dislipidemije u kombinaciji sa statinima ili kao samostalni lijekovi ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Mipomersen lijek je iz skupine orphan lijekova, a on je „antisense oligonukleotid“ (deoksiribonukleotidni lanac od 8-50 nukleotida) čiji se mehanizam zasniva na vezanju na mRNA i posljedičnoj inhibiciji ekspresije gena za apoB-100 (ligand za LDL-receptor). Lijek je indiciran u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji lijek primjenjuju 1 tjedno supkutano. Kynamrou, lijeku s aktivnom tvari mipomersenom odbijeno je odobrenje za uporabu u Europskoj uniji (Karr, 2017; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Lomitapid je kao i mipomersen indiciran u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Mehanizam se zasniva na inhibiciji MTP (microsomal triglyceride transfer protein)-transporter uključen u prijenos triglicerida na Apo-B48 ili Apo-B100. MTP

uključen je u ugradnju kolesterola i triglicerida u veće čestice, lipoproteine. U lomitapida i mipomersena moguća su oštećenja jetrene funkcije (Karr, 2017; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Inklisiran je lijek indiciran u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom samostalno ili u kombinaciji s drugim hipolipemicima. Zapravo se radi o maloj dvolančanoj interferirajućoj ribonukleinskoj kiselini koja umetanjem u PCSK9 mRNA vodi do povećanja LDL receptora na membrani. Glavna je prednost ovog novog lijeka rijetka supkutana primjene 2 puta godišnje (Sinning i Landmesser, 2020; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Postizanju ciljnih vrijednosti lipidnog profila uvelike doprinosi i pridržavanje nefarmakoloških mjera koje se i preporučaju kada je ukupni rizik manji od 5 %, a vrijednost ukupnog kolesterola manja od 5 mmol/L. Nefarmakološke mjere uključuju dijetu s povećanim unosom topljivih vlakana i visokonezasićenih nezasićenih masnih kiselina uz redovnu tjelesnu aktivnost koja uključuje svakodnevnu tjelovježbu od barem pola sata (Mach i sur., 2020). Ukoliko su vrijednosti lipida povišene, a s druge strane, nisu za uključivanje farmakoterapije, osobama se kao alternativa nudi širok spektar dodataka prehrani, koji uz nefarmakološke mjere mogu doprinijeti normalizaciji lipidnih parametara.

## 2.OBRAZLOŽENJE TEME



Dislipidemija označava stanje organizma s poremećenim vrijednostima lipidnog profila. Najčešće podrazumijeva povišene vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola i triglicerida te smanjene vrijednosti HDL-kolesterola. Ovisno radi li se o manjku, odnosno višku te vrsti poremećenih lipida razlikujemo hipo- i hiperlipidemiju unutar koje je moguće povećanje kolesterola (hiperkolesterolemija) i triglicerida (hipertrigliceridemija), odnosno miješana hiperlipidemija. Zbog današnjeg stila života kojeg karakterizira nedostatak fizičke aktivnosti, pušenje i nezdrava prehrana uz predispozicijske genetske čimbenike i drugih bolesti, abnormalne vrijednosti lipidnih parametara sve su zastupljenije. Ključni specifični simptomi svojstveni dislipidemiji ne postoje, nisu vidljivi. Postojanje dislipidemije očituje se analizom krvi pri čemu će lipidni parametri biti izvan referentnih vrijednosti. Upravo zbog nespecifičnih simptoma rijetki će prepoznati postojanje poremećaja lipida u krvi što u konačnici može dovesti do razvoja aterosklerotskih plakova u intimi krvnih žila. Kao posljedica dugoročnog neliječenog stanja poremećenih lipida i stvaranja aterosklerotskih zadebljanja, uz prisustvo presudnih faktora (krvni tlak, pušenje, stres, dijabetes...) nastat će kardiovaskularne bolesti i moguć neželjeni kardiovaskularni incident. Iako ih mnogi ne shvaćaju ozbiljno, kardiovaskularne bolesti predstavljaju veliki problem i izazov kako zdravstvenim djelatnicima, tako i pacijentima obzirom da su kardiovaskularne bolesti sve češći uzrok ukupne godišnje smrtnosti u Republici Hrvatskoj. Stoga je sve veći porast interesa zdravstvenih djelatnika, kao i pacijenata, za fitoterapeuticima čija je namjena indicirana normaliziranju vrijednosti lipidnog profila. Fitoterapija predstavlja oblik prevencije i liječenja bolesti korištenjem ljekovitih biljaka ili njihovih dijelova, biljnih lijekova i pripravaka. Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti mogućnosti ljekovitih biljaka i tvari biljnog podrijetla koje se upotrebljavaju kao dodaci prehrani u prevenciji i kao pomoći pri liječenju dislipidemije s ciljem smanjenja kardiovaskularnih rizika i smrtnosti vezane uz isti.

### 3.MATERIJALI I METODE

U svrhu prikupljanja podataka za diplomski rad korištena je dostupna stručna i znanstvena literatura te relevantne internetske stranice. Prikupljeni su podaci iz dostupnih knjiga iz područja botanike, farmacije i medicine te znanstveni radovi na dostupnim znanstvenim bazama podataka. Pretraživane su znanstvene baze podataka kao što su ScienceDirect, PubMed, HALMED, Cochrane i sl. uz korištenje ključnih riječi kao što su *dislipidemija, hiperlipidemija, kolesterol, crvena riža, monakolin, češnjak, artičoka, beta glukani, fitosteroli, omega-3 masne kiseline, berberin, soja, polikozanol.*

## 4.REZULTATI I RASPRAVA

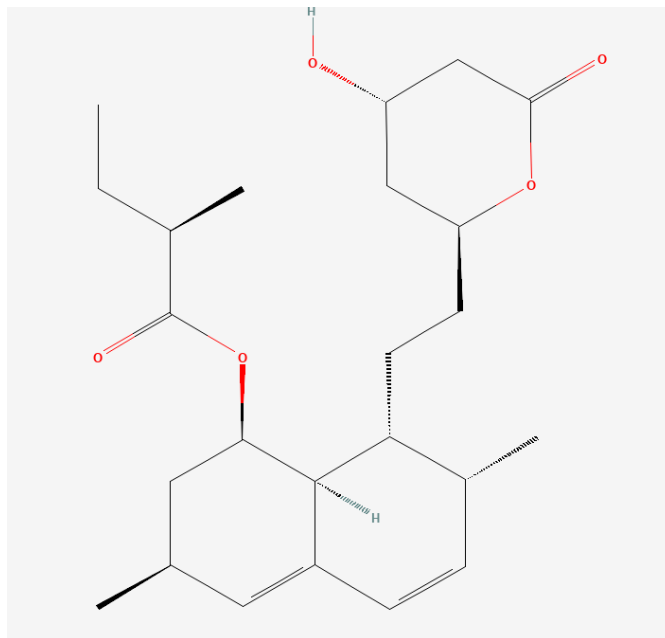
#### 4.1. CRVENA RIŽA



**Slika 1.** Crvena riža; preuzeto iz Healthjade (<https://healthjade.com/red-yeast-rice-reviews/>)

Crvena riža po prvi se put spominje oko davne 800. godine u Kineskoj farmakopeji kao fitoterapijski pripravak u obliku praha (Zhi Tai) ili u obliku alkoholnog ekstrakta (Xue Zhi Kang). Prema Kineskoj je farmakopeji namijenjen liječenju probavnih smetnji i poremećaja cirkulacije krvi te kao prehrambeno bojilo. Danas se crvena riža klasificira kao dodatak prehrani namijenjen snižavanju kolesterola u krvi ([www.inpharma.hr](http://www.inpharma.hr)). Crvena se riža dobiva fermentacijom riže, *Oryza sativa*, djelovanjem kvasca *Monascus purpureus* uz pojavu crvene boje kao posljedicu nastanka pigmenta. Navedena je gljivica korištena u izvornoj proizvodnji lovastatina koji je prvi od statina dostupnih na tržištu. Pri fermentaciji, a ovisno o soju korištenog kvasca i uvjetima fermentacije, nastaje više bioaktivnih komponenti, od kojih su najznačajniji spojevi monakolini koje karakterizira inhibicija enzima koji sudjeluje u sintezi kolesterola u jetri, HMG-CoA reduktaze. Osim monakolina u crvenoj se riži nalaze spojevi koji, uz monakoline, mogu djelovati na snižavanje lipida. Neki su od njih biljni steroli, mononezasićene masne kiseline, izoflavoni, pigmenti i citrinin s potencijalnim toksičnim djelovanjem (Shamim i sur., 2013). Koncentracije monakolina u pripravcima dosežu razine do 1,9 % s izrazitom varijabilnošću među proizvodima. Varijabilnost je potvrdila i studija publicirana 2010.godine U 12 različitih proizvoda pronašli su različite koncentracije monakolina, i prisutni citrinin u trećini testiranih pripravaka (Gordon i sur., 2010). Jedan od

metabolita koji nastaje, monakolin K, poznat je i kao lovastatin, zbog strukture i djelovanja sličnog statinima, temeljnoj skupini lijekova indiciranih za liječenje hiperlipidemije. Monakolin K i lovastatin karakterizira ista kemijska struktura.



**Slika 2.** Monakolin K (Lovastatin); preuzeto iz PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lovastatin#section=NSC-Number>)

Zbog varijacija u omjeru laktona i kiselinskog oblika molekula (ovisno o pH) te prisutnosti ostalih komponenti u crvenoj riži pripravci imaju različit farmakokinetički profil te posljedično različitu bioraspoloživost u organizmu. Stoga je predviđanje učinkovitosti i sigurnosti crvene riže kao takve gotovo nemoguće. Kao i za metabolizam većine statina, tako i za monakoline vrijedi ovisnost bioraspoloživosti o CYP3A4 enzimu (Li i sur., 2004). Istovremenom primjenom crvene riže s lijekovima ili hranom koji inhibiraju navedeni enzim mogu izložiti organizam povišenim koncentracijama u plazmi i posljedično većem riziku od nuspojava. Zbog djelovanja sličnog statinima, monakolin K kroz brojna je istraživanja pokazao učinak na smanjenje koncentracije lipida čime povoljno utječu na rizik od nastanka kardiovaskularnog incidenta. Provedena klinička ispitivanja potvrdila su djelovanje crvene riže na snižavanje koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola u pacijenata koji su uzimali pripravke crvene riže kroz određeni period u odnosu na placebo ili aktivnu kontrolnu skupinu. Crvena riža, u dozama od 1200 do 4800 mg/dan u podijeljenim dozama, kroz nekoliko je studija pokazala pozitivan učinak na smanjenje LDL-kolesterola u rasponu od 21 do 32 %, triglicerida 13 do 44 % bez relevantnih učinaka na HDL-kolesterol (Shamim i sur., 2013).

Provedena je dvostruko slijepa, randomizirana studija učinkovitosti primjene ekstrakta crvene riže na 4870 pacijenata s preboljelim infarktom miokarda unutar 60 mjeseci od studije i povećane razine kreatin kinaze u svrhu procjene učinkovitosti u smanjenju kardiovaskularnog rizika. Kroz 4,5 godine pacijenti su uzimali ekstrakt u dozi od 600 mg dva puta dnevno. Tijekom cijele je studije vidno smanjena razina LDL-kolesterola od 17,6 % i poboljšanje vrijednosti ostalih lipidnih parametara uz smanjenje ukupnog rizika od kardiovaskularnih ishoda i minimalnu incidenciju nuspojava (Lu i sur., 2008.). 2015. godine publicirana je analiza 20 studija s ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti primjene aktivnih pripravaka koji sadrže crvenu rižu. Odabrane su studije s poznatim sadržajem monakolina K u pripravcima crvene riže i uspoređivane s kontrolnim skupinama. Kvaliteta procjene sigurnosti pokazala se niskom u gotovo svim studijama. Primjenjivane su doze varirale od 1200 mg do 4800 mg/dan kroz podijeljene doze, sadržavajući, uz ostale podtipove monakolina i toksina, od 4,8 do 24 mg monakolina K. U usporedbi s placebo skupinama (13 studija) potvrđen je učinak crvene riže na snižavanje LDL-kolesterola od prosječno 1,2 mmol/L, triglicerida 0,26 mmol/L i ukupnog kolesterola od 1,0 mmol/L u prosjeku te blago povećanje HDL-kolesterola od 0,07 mmol/L. S druge strane, u usporedbi s aktivnom kontrolom grupom na terapiji statinima (3 studije), pravastatinom u dozi od 40 mg, simvastatinom 10 mg, ili lovastatinom 20 mg, utvrđena je minimalna razlika u učinkovitosti i sigurnosti u vidu nuspojava između statina i crvene riže (svega 0,03 mmol/L i 0,01 % razlike). U 3 studije određivana je i koncentracija citrinina obzirom na njegovo potencijalno toksično djelovanje. Koncentracija se kretala od 0,05 do 18 mg po dnevnoj dozi (Gerards i sur., 2015).

Klinička studija provedena na 50 pacijenata s kardiovaskularnom bolešću pokazala je povoljan učinak na funkciju endotela u ljudi. Pacijenti su kroz 6 tjedana uzimali crvenu rižu u dozi od 1200 mg/dan s dozom monakolina K ekvivalentnom 11,4 mg, odnosno placebo pri čemu su praćeni lipidni parametri, razine C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hsCRP) i protokom potaknute dilatacije (FID) nakon obroka s visokim udjelom masti od 50 g. U usporedbi s placebo rezultati su pokazali pozitivan učinak na smanjenje triglicerida i hsCRP-a uz minimalno poboljšanje FID. Značajna poboljšanja u endotelnoj funkciji mogu se dodatno postići dodatkom nekih od antioksidansa kao što su koenzim Q10, zeleni čaj i resveratrol (Zhao i sur., 2004.).

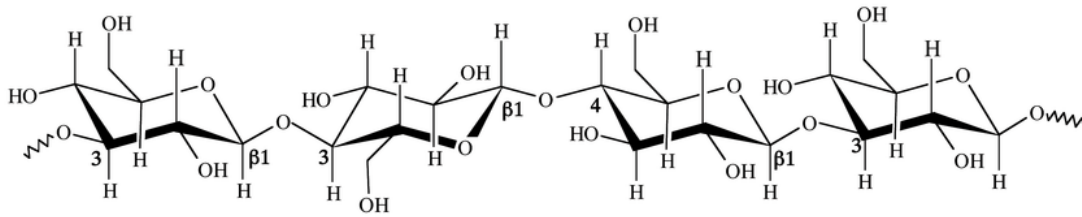
Iako brojne studije ukazuju na djelotvornost crvene riže u smanjenju kolesterola i triglicerida, sve je veća zabrinutost glede njezine primjene, kako zbog sličnosti lovastatinu i nuspojava karakterističnih za statine, tako i zbog spojeva prisutnih u samom preparatu. Pripravak crvene riže koji sadrži ekvivalent od oko 10 mg lovastatina dnevno odgovara

smanjenjem LDL-kolesterola slično dozi od 20 do 40 mg lovastatina, vjerojatno kao posljedica prisutnosti drugih komponenti u crvenoj riži i njihovim potencijalnim učincima. Temeljem nekih izvješća o slučajevima nuspojava štetni učinci monakolina najčešće pogađaju mišićno-koštani sustav i vezivno tkivo, jetru, živčani sustav i GIT (Banach i sur., 2019). Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) dostupne informacije o štetnim učincima zabilježenima u dozi od 10 mg dnevno smatra značajnim razlogom za zabrinutost. Već spomenut metabolizam monakolina putem CYP3A4 pri istovremenoj će primjeni s lijekovima i potencijalnim inhibitorima CYP3A4 dovesti do povećanja razina monakolina u plazmi. Povišene koncentracije mogu dovesti do povećanja rizika nuspojava, od kojih su značajne, ali rijetke, miopatija, rabdomioliza i povišenje jetrenih enzima dok su nespecifične nuspojave poput opće slabosti, boli u abdomenu, glavobolje, prolazne. No, ukoliko se pravilno primjenjuju, preparati crvene riže, čak i u kroničnoj primjeni, u pravilu su sigurni i dobro se podnose. Jedina je iznimka citrinin, sekundarni metabolit koji nastaje pri procesu fermentacije. Toksičnost citrinina za ljudski organizam nije u potpunosti razjašnjena, ali je u pojedinim životinjskim vrstama dokazano nefrotoksično, genotoksično, embriotoksično i teratogeno djelovanje citrinina. Istraživanja provedena na životinjama, pokazala su da doza od 50 mg/kg uzrokuje karcinom bubrega u 100% ispitanih životinja. Stoga je Europska agencija za sigurnost hrane odredila maksimalnu dozu primjene citrinina od 20 mikrograma/dan bez nefrotoksičnog djelovanja (Cicero i sur., 2019). 2018. godine znanstveno povjerenstvo EFSA-e donosi novo stručno mišljenje o primjeni pripravaka crvene riže u kojima ističu problem različitosti u sadržaju i relativnoj količini monakolina u pripravcima. Osim različitog sastava, a ovisno o pH vrijednosti, različit je omjer laktona i kiseline u pojedinom dodatku prehrani uz posljedičnu različitu bioraspoloživost monakolina. Kao problem navode i gore spomenute interakcije s lijekovima i hranom te nedovoljni broj istraživanja provedenih na osjetljivim skupinama pacijenata (trudnice, dojilje, djeca, jetreni i bubrežni bolesnici) zbog čega je upitna primjena preparata crvene riže u istih (Banach i sur., 2019). 2021.godine publicirana je studija provedena na 18 pacijenata bez poznatih kardiovaskularnih bolesti i s previsokom koncentracijom LDL-kolesterola. Tijekom 8 tjedana, a ovisno u koju su skupinu podijeljeni, pacijenti su konzumirali pripravak crvene riže u dozi 200 mg/dan (odgovara 2 mg monakolina K), odnosno dijetalnu prehranu. Rezultati su pokazali značajno smanjenje LDL-kolesterola primjenom crvene riže u odnosu na dijetalnu prehranu (-0,96 mmol/L u odnosu na -0,20 mmol/L). Uz LDL, smanjen je ukupni kolesterol, ApoB i krvni tlak bez zabilježenih štetnih učinaka na mišiće, jetru i bubrege. Rezultati sugeriraju da i niska doza crvene riže potencijalno smanjuje rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti kod poremećaja lipida (Minamizuka i sur.,2021). Zbog upitnih



saznanja o učinkovitosti i sigurnosti proizvoda crvene riže te sličnosti sa lovastatinom, Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) izdala je upozorenje pacijentima kojim zabranjuje primjenu crvene riže koja sadrži monakolin K ([www.nccih.nih.gov](http://www.nccih.nih.gov)). Tvrtka koja proizvodi dodatke prehrani na bazi crvene riže dostavila je EFSA-i podatke o izloženosti pacijenata nuspojavama pri primjeni 3 grama monakolina K iz crvene riže. Incidencija nuspojava bila je procijenjena na 0,031 % na 1 613 9053 ispitanika uz ozbiljne nuspojave povezane uz crvenu rižu od 0,0004 % (Banach i sur., 2019). U tijeku je provedba nove uredbe vezane uz primjenu pripravaka crvene riže prema kojoj maksimalna doza monakolina ne bi smjela prelaziti 3 mg/dan uz obvezna upozorenja: "Ne smiju ih konzumirati trudnice ili dojilje, djeca mlađa od 18 godina i odrasli stariji od 70 godina". "Potražite savjet liječnika o konzumaciji ovog proizvoda ako imate bilo kakvih zdravstvenih problema"; "Ne smije se konzumirati ako uzimate lijekove za snižavanje kolesterola"; "Ne smije se konzumirati ako već konzumirate druge proizvode koji sadrže rižu crvenog kvasca". Uz navedeno, proizvođači dodataka prehrani trebali bi imati rok od 18 mjeseci za dostavu znanstvenih podataka sigurnosti njihova pripravka. U lipnju 2022. EU donosi novu Uredbu vezanu uz primjenu dodataka prehrani koja sadrži monakolin K pri čemu se povlače svi trenutni proizvodi dostupni na tržištu s potrebom izmjene sastava istih (Uredba Komisije (EU) 2022/860 od 1.06.2022.).

## 4.2. BETA-GLUKANI



**Slika 3.** Beta-glukani građeni od velikog broja D-glukoza povezanih glikozidnim vezama; preuzeto iz Researchgate ([https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of- oat-beta-glucan-showing-the-beta-1-4-and-beta-1-3-glycosidically\\_fig2\\_227527409](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of- oat-beta-glucan-showing-the-beta-1-4-and-beta-1-3-glycosidically_fig2_227527409))

Obzirom na širok spektar nuspojava hipolipemika u fokus istraživanja dolaze beta-glukani kao dodatak prehrani s pozitivnim učinkom na snižavanje kolesterola bez značajnijih nuspojava. Beta-glukani su dugolančani neškrobni polisaharidi građeni od velikog broja D-glukoza povezanih  $\beta$  (1,3)-glikozidnim vezama s različitim krajnjim lancima vezanim  $\beta$ (1,4)/ $\beta$ (1,6) vezama. Raspored i omjer molekula unutar strukture određuju svojstva i djelovanje samih beta-glukana. Građevna su jedinica staničnih stijenki žitarica kao što su ječam, pšenica i zob, kao i nekih gljiva, algi, kvasaca i bakterija. Beta-glukani nastaju procesom ekstrakcije, a mogu biti netopljivi i topljivi, ovisno o vezama između glukoza. Iz stanične stijenke kvasca *Saccharomyces cerevisiae* ekstrakcijom nastaju topljivi beta-glukani s  $\beta$ -(1,3)/(1,6) vezama, dok se iz mekinja ječma i zobi, manje raži i pšenice ekstrahiraju netopljivi  $\beta$ -glukani s  $\beta$ -(1,3)/(1,4) vezama. Preporučena dnevna doza beta-glukana iznosi 3 do 10 grama. Iako se ne smatraju esencijalnim nutrijentima za ljudski organizam, brojna istraživanja pokazala su pozitivan učinak beta-glukana na imunostanični sustav. Pozitivno djelovanje na imunološki sustav zasniva se na vezanju beta-glukana na receptore i aktivacija makrofaga (stanice koje uklanjaju patogene fagocitozom) i neutrofila te pokretanje lančane reakcije uz oslobađanje protuupalnih faktora s posljedičnom aktivacijom ostalih stanica imunološkog sustava. Aktivacijom imunološkog sustava dolazi do uklanjanja patogena ili oštećenih stanica iz organizma. Osim poticanja imunostaničnog odgovora, velik je značaj beta-glukana u smanjenju ukupne razine kolesterola kao i smanjene koncentracije tzv. „lošeg“ kolesterola. Točan mehanizam djelovanja beta-glukana još nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da beta-glukani, djelujući kao vlakna, formiraju viskozni sloj na površini sluznice crijeva čime sprječavaju resorpciju žučnih kiselina. Žučne kiseline karakterizira enterohepatička cirkulacija, to jest žučne se kiseline učinkovito

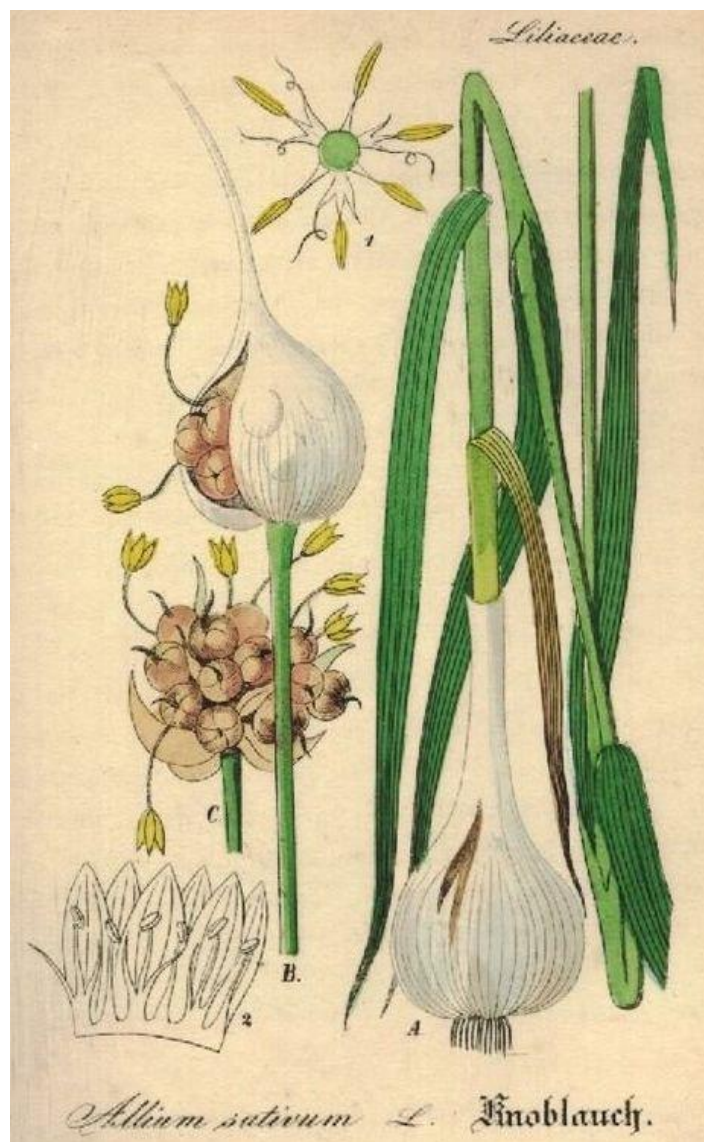
reapsorbiraju iz crijeva u jetru, dok se svega do 20 % gubi fecesom. Povećani gubitak žučnih kiselina dovodi do njihove de novo sinteze iz kolesterola u jetri aktivacijom CYP7A1 koji aktivira kolesterol-7alfa-hidroksilazu, enzim koji prevodi kolesterol u žučne kiseline. Sinteza novih kiselina vodi do smanjenja razine cirkulirajućeg kolesterola u krvi. Osim navedenog, dijetalna vlakna imaju svojstvo vezanja na žučne kiseline, monogliceride, slobodne masne kiseline i kolesterol uz povećanje volumena fecesa s posljedičnim povećanim izlučivanjem. Beta-glukani utječu na apsorpciju kolesterola djelujući na genskoj razini. Pored pasivnog transporta kolesterola iz crijeva bitna je i uloga proteina transportera. Promjenom transkripcijskih faktora, beta-glukani utječu na ekspresiju gena za transportne proteine. Dodatan je pozitivan učinak beta-glukana fosforilacija AMP-aktivirane protein kinaze, enzima bitnog za aktivaciju endotelne NO sintaze koja stvara NO s antiaterogenim učinkom na endotel krvnih žila (Sima i sur., 2018)..

Kako bi se utvrdila učinkovitost primjene beta-glukana u snižavanju kolesterola, provedeno se prije svega nekoliko istraživanja na životinjama. Studija u kojoj su štakori koji boluju od dijabetesa tipa 2 podijeljeni u tri skupine hranjeni su kroz 9 mjeseci hranom s visokim udjelom ječma (visoko dijetetska vlakna), prehranom od riže (nisko dijetetska vlakana) ili prehranom kukuruznog škroba (vrlo nisko-dijetalna vlakna). Analizom rezultata utvrđeno je smanjenje područja ispod krivulje koncentracije glukoze u krvi i smanjenje ukupne razine kolesterola, triglicerida i slobodnih masnih kiselina. Studija je pokazala da dugotrajni unos vlakana pozitivno utječe na metabolizam lipida, osobito kao dodatna terapija dijabetesu tipa 2 (Li J i sur., 2003). Zanimljivo je i istraživanje provedeno na hrčcima obzirom da je, kao i u ljudi, glavni transporter kolesterola u krvi LDL, gen za LDL receptor sličan je genu kod ljudi kao što je i metabolizam lipoproteina sličan metabolizmu ljudi starosti 84 godine. Hrčci, podijeljeni u dvije skupine, tijekom određenog su vremena konzumirali hranu s visokim udjelom kolesterola pri čemu je eksperimentalna skupina primjenjivala i koncentrat beta-glukana pripremljenog od zobi ili ječma. U usporedbi s kontrolnom skupinom, primjena beta-glukana u dozi 8 g/100 g zobi ili beta-glukana ječma u eksperimentalnoj skupini pokazuje smanjenje vrijednosti razine kolesterola i pozitivne antiaterosklerotske učinke (Delaney i sur., 2003). Na hrčcima je provedena još jedna interesantna studija publicirana 2015. godine. Studija proučava učinak polikana, beta-glukana iz gljivice *Aureobasidium pullulans* u kojoj su hrčci na dijeti s visokim udjelom masti svakodnevno oralno primjenjivali različite doze polikana kroz 56 dana. Na temelju dobivenih rezultata lipidnih parametara i jetrenih enzima zaključen je pozitivan učinak polikana na hiperlipidemiju s povoljnim zaštitnim učincima na oštećenje jetre (Lim i sur., 2015). Studija publicirana 2007. godine proučavala je učinak beta-glukana različitih

vrsta (iz kvasca, žitarica i gljivica) na lipide. Dobiveni rezultati pokazali su značajnu stimulaciju fagocitoze i aktivaciju imunskih faktora kao i smanjenje kolesterola u eksperimentalnih miševa (Vetvicka i Vetvickova, 2007).

Od ispitivanja na ljudima, među starijima je studija provedena 1989. godine provedena na muškarcima. Ispitanici su tijekom 28 dana konzumirali hranu s beta-glukanima na bazi pšenice, odnosno ječma. Nakon provedenog ispitivanja, razine LDL-kolesterola i triglicerida smanjila se više u pacijenata koji su imali povišenu razinu istih (Rosemary i sur., 1989). Proteklih 20 godina provedeno je još nekoliko ispitivanja s pozitivnim učincima na lipidne parametre. 2009. i 2010. godine publicirani su sustavni pregledi istraživanja učinaka beta-glukana. Prva studija otkrila je pozitivne učinke beta-glukana u srednjoj dozi od 7 g/dan iz ječma kroz 8 istraživanja u trajanju od 4 do 12 tjedana. Dobiveni rezultati (smanjenje ukupnog kolesterola za 13,38 mg/dL, LDL za 10,02 i triglicerida za 11,83 mg/dL) sugeriraju potencijalnu konzumaciju beta-glukana za održavanje balansa lipida (Talati i sur., 2009). Druga studija iz 2010. godine uključivala je pregled istraživanja provedenih od 1989. do 2008. godine. Primijećeni su isto tako pozitivni učinci na LDL-kolesterol u vidu smanjenja razine od 0,27 mmol/L pri primjeni beta-glukana u dozi od 5 g/dan (AbuMWeis i sur., 2010). Zaključno, 2016. godine objavljena je studija sustavnog pregleda i meta analiza 58 provedenih istraživanja. Istraživanja su ukupno uključivala 3974 pacijenata. Filtriranjem provedenih studija (14), odbrani su pacijenti s dislipidemijom koji su kroz određeno razdoblje (>3 tjedna praćenja) primjenjivali beta-glukan iz zobi u dnevnoj dozi od 3,5 grama. Cilj studije bila je procjena učinka beta-glukana iz zobi na LDL-kolesterol, ne-HDL-kolesterol i ApoB. Rezultati su ukazali na značajno smanjenje navedenih parametara: LDL-kolesterol za prosječno 0,19 mmol/l, ne-HDL-kolesterol za 0,20 mmol/l i ApoB za 0,03 g/l u usporedbi s kontrolnim skupinama (Ho i sur., 2016). Unatoč provedenim ispitivanjima, precizni mehanizmi beta-glukana i dalje nisu posve jasni. Stoga postoji daljnja potreba za novih istraživanjima s konkretnim rezultatima. Valja ispitati učinke beta-glukana kod izrazito teških hiperkolesterolemija, kao i učinke na lipidni profil u potencijalnim kombinacijama s drugim pripravcima, odnosno lijekovima obzirom na različitost djelovanja na lipide.

### 4.3. ČEŠNJAK



**Slika 4.** Češnjak (*Allium sativum*);preuzeto iz Luminescents (<http://www.luminescents.net/shop/oils/essential-oils/garlic-allium-sativum-100-pure-essential-oil/>)

Češnjak, ili bijeli luk (*Allium sativum*), biljka je iz porodice Alliaceae, a srodna je luku, poriluku i vlascu. Povijesna uporaba češnjaka seže daleko u povijest jer su Babilonci, Egipćani, Feničani, Vikinzi, Kinezi, Grci i Rimljani upotrebljavali češnjaka za crijevne poremećaje, nadutost, respiratorne infekcije, kožne bolesti, rane, simptome starenja i razne druge svrhe (kao opća profilaksa). Višegodišnja je biljka uspravne stabljike i lukovice sastavljene od 5-15 manjih lučica, tj. češnjeva obavijenih čvrstom bijelom ili zelenkastom ljuskom. Dodatno je svaki češanj obavijen posebnom bjelkastom, crvenkastom ili ljubičastom opnom. Većina se biološki aktivnih tvari nalazi u samoj lukovici. Promatrajući sastav same lukovice ona sadrži oko 65 %

vode, 28 % ugljikohidrata, 2 % proteina, 1,2 % slobodnih aminokiselina, 1,5% dijetalnih vlakana i 2,3% organosulfurnih spojeva. Upravo su sumporni spojevi glavne aktivne komponente od kojih potječe karakterističan miris, ali i farmakološko djelovanje. Najvažniji je spoj aliin, koji se djelovanjem enzima alinaze prevodi u alicin, nestabilan spoj karakteristična mirisa koji se brzo razgrađuje na više od trideset različitih spojeva zaduženih za farmakološki učinak ([www.examine.com](http://www.examine.com)). Nastali alicin djeluje kao inhibitor HMG-CoA reduktaze, skvalen-monooksigenaze i acetil-koenzim A(acetil-CoA) sintetaze. Drugi mogući mehanizam kojim češnjak može djelovati je promicanje izlučivanja žučnih kiselina (Ackermann i sur., 2001). Smatra se da organski spojevi sa sumporom prisutni u češnjaku uzorkuju smanjenje vrijednosti LDL-kolesterola i triglicerida uz dodatno vazodilatatorno djelovanje na krvne žile s posljedičnim smanjenjem krvnog tlaka uz tendenciju produljenja vremena zgrušavanja krvi (potreban oprez kod primjene s antitromboticima). Osim u svježem obliku, s ciljem smanjenja odbojnog mirisa, pripremljeni su prikladniji oblici češnjaka kao eteričnog ulja, praha pakiranog u kapsule ili tablete i tinkture. Kao prirodni lijek, češnjak je često upotrebljava u rješavanju patogenih mikroorganizama, održavanju homeostaze probavnog sustava, artritisa, kroničnog kašlja, kod povišenih vrijednosti krvnog tlaka, ali i kod povišenih vrijednosti kolesterola i triglicerida s ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti (Bayan i sur., 2014 ). Zaštitni se mehanizam zasniva na smanjenju vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida i povoljnog djelovanja na razinu HDL-kolesterola. Studija publicirana 1993. godine provela je ispitivanje s ciljem određivanja koraka inhibicije u biosintezi kolesterola uz ekstrakt češnjaka topljiv u vodi. Istraživanje je provedeno na hepatocitima štakora i ljudskim HepG2 stanicama. Izloženost češnjaku dovela je do inhibicije sinteze kolesterola ovisne o koncentraciji u nekoliko ključnih koraka. Pri niskim koncentracijama, smanjena je sinteza sterola iz 14C-acetata (u hepatocita štakora za 23 % s  $IC_{50}$  od 90  $\mu\text{g/mL}$ , u HepG2 za 28 % s  $IC_{50}$  35  $\mu\text{g/mL}$ ). Enzimskim mjerenjima i odsustvom inhibicije pri primjeni 14C-mevalonata kao prekursora, određeno je da do inhibicije dolazi na razini enzima HMG-CoA reduktaze. Pri koncentracijama iznad 0,5 mg/mL dolazi do inhibicije kasnijih koraka na što ukazuje nakupljanje prekursora lanosterola i 7-dehidrokolesterola uz izostanak nastanka desmosterola (prekursor u sintezi kolesterola), inače glavnog prekursora koji se nakupljao u prisutnosti triparanola (prvog sintetičkog lijeka za snižavanje kolesterola; inhibitor 24-dehidrokolesterol reduktaze). Glavni sumporni spoj češnjaka, aliin, tek pretvorbom u aktivni alicin pokazao je inhibiciju kasnijih koraka. Nikotinska kiselina i adenzin djeluju, s druge strane, u ranijim koracima inhibirajući aktivnost HMG-CoA reduktaze (Gebhardt, 1993). Rezultati istraživanja na kultiviranim hepatocitima štakora pokazali su da S-allil cistein (SAC) i S-propil cistein(SPC) te S-etil cistein inhibiraju sintezu

lipida te vode zaključku kako S-alk(en)il cisteini prisutni u češnjaku djelomično narušavaju sintezu triglicerida zbog ometanja sinteze de novo masnih kiselina kao posljedicu inhibicije sintaze masnih kiselina. Upitno je jedino mogu li se u organizmu postići koncentracije potrebne za inhibiciju (Liu i Yeh, 2001). Isti su autori sistematizirali studije na životinjama i ljudima. Na temelju provedenih eksperimentalnih studija odredili su kako su spojevi sumpora topljivim u vodi (SAC, S-etilnicistein (SEC) i S-propilcistein (SPC)) inhibirali sintezu kolesterola za 40-60% u usporedbi s 20-35% gama-glutamil-S-alilcisteinom (GSAC), gama-glutamil-S-metilcisteinom (GSMC) i gama-glutamil-S-propilcisteinom (GSPC) pri čemu svi, osim S-alilmercapto cisteina, nisu djelovali citotoksično. Spojevi sumpora topljivi u lipidima (dialil sulfid, dialil disulfid, dialil trisulfid, dipropil sulfid i dipropil trisulfid) u niskim koncentracijama (0,05-0,5 mol/L) inhibirali su sintezu kolesterola za 10-15 %, ali su imali citotoksični učinak pri visokim koncentracijama (1,0-4,0 mol/L) (Yeh i Liu, 2001). 2002. godine proučavan je učinak ekstrakta svježeg češnjaka na potencijalno snižavanje triglicerida, odnosno aktivnost proteina za prijenos mikrosomskog triglicerida (MTP). Eksperiment je rađen na staničnim linija *in vitro* i kod štakora *in vivo*. Primijećena su smanjenja ekspresije gena za MTP pri dozi 3 g/L uz najveću inhibiciju (59%) u dozi od 6 g/L. *In vivo* rezultati izmjereni 3 sata nakon jedne oralne doze homogenata svježeg kvasca ukazuju na smanjenje ekspresije MTP-a crijeva, dok jetrene nisu pokazale značajnu razliku u usporedbi s kontrolnim štakorima (Lin i sur., 2002). 2001. godine objavljena je studija u kojoj je ispitivan potencijalni učinak svježeg ekstrakta češnjaka (1 g/L) na ljudsku skvalen monooksigenazu. Skvalen monooksigenaza katalizira rani korak biosinteze kolesterola (skvalen + NADPH + H<sup>+</sup> + O<sub>2</sub> ↔ (3S)-2,3-epoksi-2,3-dihidroskvalen + NADP<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O). Ispitivano je 16 spojeva kao potencijalnih inhibitora skvalen monooksigenaze. Značajnu inhibiciju pokazivali su selenocistin (IC<sub>50</sub> = 65 μmol/L), S-amilicistein (IC<sub>50</sub> = 110 μmol/L), aliin (IC<sub>50</sub> = 120 μmol/L), dialil trisulfid (IC<sub>50</sub> = 195 μmol/L) i dialil disulfid (IC<sub>50</sub> = 400 μmol/L). Kinetičkom analizom utvrđeno je kovalentno vezanje na enzim, točnije na sulfhidrilne skupine na proteinu zbog čega dolazi do spore i nepovratne inhibicije. Rezultati sugeriraju skvalen monooksigenazu kao potencijalnu metu djelovanja ekstrakta češnjaka (Gupta i Porter, 2001).

S ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti primjene češnjaka za poboljšanje lipinih parametara temeljene na provedenim studijama, objavljeno je nekoliko meta analiza. 1993. godine sustavni pregled 5 studija procijenio je smanjenje neto kolesterola koje se može pripisati češnjaku od 0,59 mmol/L. Tada dostupni dokazi sugerirali su da je dnevna primjena polovice režnja češnjaka smanjuje razinu kolesterola u serumu za oko 9 % (Warshafsky i sur., 1993). 2000.godine objavljena meta analiza 13 studija koja je uključivala ispitanike s kolesterolom

većim od 5,17 mmol/L pri čemu je češnjak smanjio ukupnu razinu kolesterola u prosjeku za 0,41 mmol/L. 6 studija je, s druge strane, pokazalo minimalan učinak na smanjenje vrijednosti kolesterola (0,11 mmol/L) pa se dovodi u pitanje učinkovitost češnjaka u hiperlipidemiji (Stevinson i sur., 2000). Nešto novija meta analiza publicirana 2013. godine uključivala je 39 ispitivanja učinka pripravaka češnjaka na lipidni profil. Rezultati su pokazali smanjenje ukupnog kolesterola u serumu za  $17 \pm 6$  mg / dL i lipoproteinskog kolesterola niske gustoće za  $9 \pm 6$  mg / dL u osoba s povišenom ukupnom razinom kolesterola ( $>200$  mg / dL), pod uvjetom da se češnjak koristi dulje od 2 mjeseca dok su utjecaji na HDL i TG neznačajni (Ried i sur., 2013). Primjena pripravaka češnjaka pokazala se sigurnom u gotovo svim ispitivanjima s minimalnom incidencijom nuspojava. 2018. godine objavljena je meta analiza koja procjenjuje hipolipemijski učinak češnjaka. Studija je uključivala 14 provedenih istraživanja na 1093 pacijenata s hiperlipidemijom podijeljenih u eksperimentalnu i kontrolnu skupinu. Studije su rađene u području Indije, Kanade, SAD i Južne Koreje. Ispitanici su koristili češnjak u dozi od 0,3 do 20 g/dan kroz 4 tjedna do 6 mjeseci. Češnjak kojeg su primjenjivali postojan je u obliku sušenog crnog češnjaka, ekstrahiranog ulja ili praškastog oblika. Pregledom rezultata meta analize nakon uzimanja pripravaka češnjaka u eksperimentalnoj i kontrolnoj skupini utvrđena je značajna djelotvornost istog. Primjenom češnjaka vrijednost ukupnog kolesterola u prosjeku je smanjena za 1,26 mg/dL, LDL-kolesterol za 1,07 mg/dL uz blago povećanje HDL-a od 0,50 mg/dL. Presjekom studija utvrđena je minimalna razlika u smanjenju TG u odnosu na kontrolu (0,16 mg/dL) (Sun i sur., 2018). Studije provedene na ljudima s normalnom razinom triglicerida sugeriraju postojane nepredvidivih, minimalnih promjena u razinama triglicerida. Pregledom svim meta analiza moguće je zaključiti pozitivne učinke češnjaka na smanjenje cirkulirajućeg kolesterola od oko 10 % u osoba s povišenim vrijednostima kolesterola (veći od 5,17 mmol/L). Heterogenost rezultata može biti posljedica različitih vrsta češnjaka u različitim ispitivanjima, razlika u dozi i trajanju ispitivanja koji mogu potencijalno utjecati na rezultate kao i osobine samih ispitanika.



#### 4.4. ARTIČOKA



**Slika 5.** *Cynara scolymus*; preuzeto iz Plantenweelde (<https://www.plantenweelde.nl/wp-content/uploads/2015/10/Cynara-scolymus.jpg>)

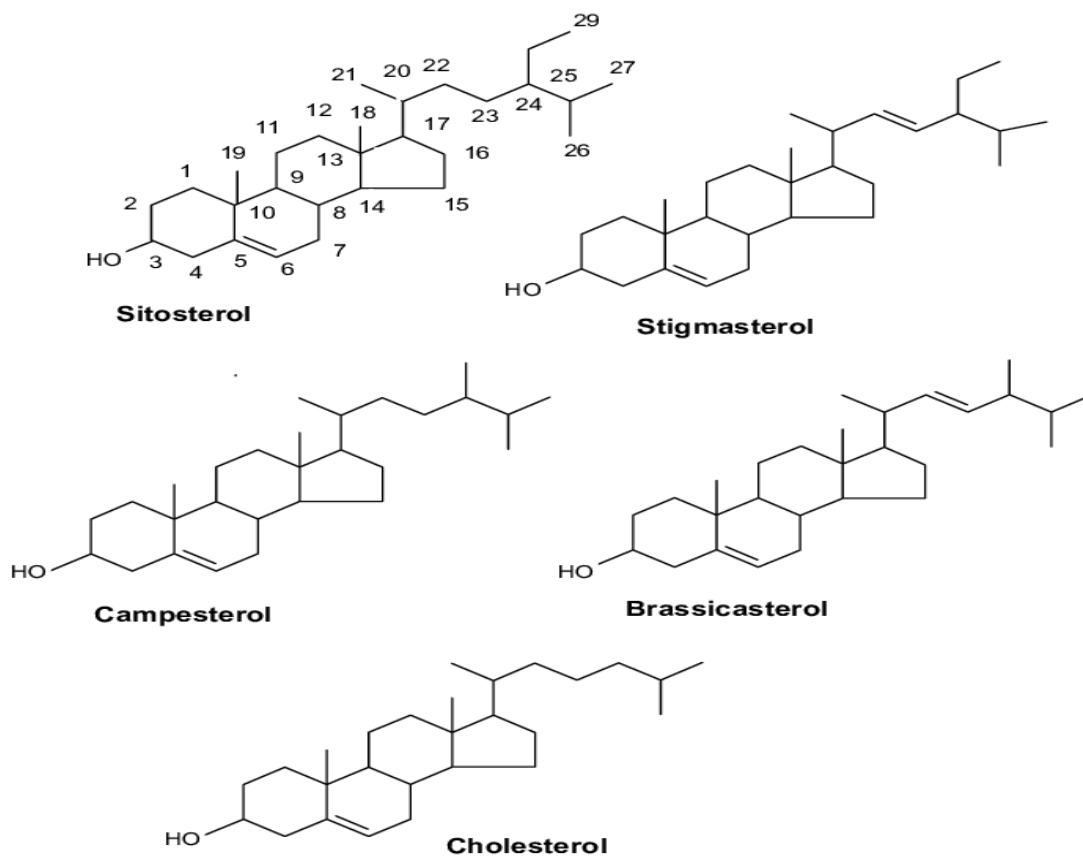
Artičoka (*Cynara scolymus*) zeljasta je trajnica koja pripada porodici Asteraceae. Biljka je čija se uspravna, nerazgranata stabljika penje i do visine od 2 metra. Na stabljiku se nadovezuju perasto razdijeljeni listovi duljine do 70 cm i plavoljubičasti cvjetovi sastavljeni u glavice s mesnatim ljuskama. Ovisno o prisutnosti, razlikujemo one s i bez ljubičastih trnova na listovima. Izvorno, artičoka dolazi iz područja Etiopije jer voli sunčana i vlažna podneblja, a danas se uzgaja uglavnom kao povrtna biljka. Primjena artičoke česta je u prehrani, ali i tradicionalnoj biljnoj medicini. Kao ljekovita biljka indicirana je kod probavnih tegoba, problema sa žučnim kiselinama i hiperkolesterolemije koju kao indikaciju navodi European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). Prema ESCOP-u, preporuka je primjena artičoke u dozi ekvivalentnoj 6 g suhe droge na dan, razdijeljenu u dvije do tri pojedinačne doze. Unutar navedenih preporučenih doza dobro se podnosi uz minimalne nuspojave. Oprez je potreban ukoliko postoje moguće alergijske reakcije na biljne vrste iz porodice Asteraceae, kod opstrukcije žučnih vodova ili konstipacije obzirom na koleretičko djelovanje artičoke ([www.inpharma.hr](http://www.inpharma.hr)). Srce cvijeta artičoke upotrebljava se u prehrani, dok se listovi i korijen koriste kao ljekoviti dijelovi artičoke. U ljekovite se svrhe koriste listovi brani prvu godinu nakon cvatnje. Artičoka sadržava osjetljive spojeve koji se sušenjem raspadaju djelovanjem enzima listova biljke. Od sastavnica, najzastupljeniji su derivati kaveoilkina kiselina, od kojih najviše ima klorogenske kiseline, i manje količine cinarina obzirom da sušenjem dolazi do njegove transesterifikacije i opadanja razine. Osim cinarina, u artičoki nalazimo flavonoide

(derivati luteolina-skolimozid, cinarozid, cinarotriolid) te seskviterpenske laktone koji joj daju gorki okus. Ekstrakt listova artičoke povećavaju volumen i lučenje fecesa uz povećano lučenje žuči. Povećano izlučivanje žučnih kiselina vodi do njihove de novo sinteze u jetri iz kolesterola što vodi smanjenju cirkulirajućeg kolesterola u plazmi. Uz povoljno djelovanje na povišene razine kolesterola pokazuju i hepatoprotektivni učinak (Saénz Rodriguez i sur., 2002). Mehanizam djelovanja artičoke zasnovan je i na njezinim sastavnim komponentama od kojih valja spomenuti antioksidativno djelovanje cinarina, klorogenske i kafeinske kiseline, terpene i flavonoide. Luteolin utječe na sintezu lipida stupajući u interakciju s HMG-CoA reduktazom, enzimom ključnim u sintezi kolesterola u hepatocitima. Nedostatkom kolesterola u hepatocitima aktiviraju se SREBP (sterol regulatory element-binding protein) koji povećavaju transkripciju gena za LDL receptor (ali i za PCSK9 protein) (Sahebkar i sur., 2018). Uz to, ekstrakt artičoke sprječava oksidaciju LDL u oLDL i smanjuje oksidativno djelovanje LDL na endotel krvnih žila. Osim prisutnosti polifenolnih spojeva, važnu fitoterapijsku ulogu imaju i fitosteroli (beta sitosterol i stigmasterol) iako su prisutni u relativno niskim dozama u samoj artičoki uspoređujući s fitosterolima iz ulja. Provedena istraživanja ukazuju na smanjenje profila lipida u rasponu od 8 do 49 mg/dL za LDL-kolesterol, 12 do 55 mg/dL za ukupni kolesterol i od 11 do 51 mg/dL za triglicerida. Učinak na snižavanja triglicerida još je uvijek upitan obzirom da je provedena i studija tijekom koje je došlo do povećanja vrijednosti triglicerida (Lupattelli i sur., 2004) dok dva bolje kontrolirana istraživanja nisu zabilježila nikakve promjene. U svim ispitivanjima uočeni su minimalni učinci na vrijednosti HDL-kolesterola (Santos i sur., 2018). Studija objavljena 2002. godine ispitivala je učinak ekstrakta lista artičoke na protok žuči i nastanak žučnih kiselina kod anesteziranih Wistar štakora nakon primjene ekstrakta dva puta dnevno tijekom 7 dana. Kao rezultat došlo je do snažnog povećanja stvaranja žučnih spojeva i smanjenja ukupnog kolesterola u plazmi (Saénz Rodriguez i sur., 2002). Ispitivanje objavljeno 2012. godine uključivalo je istraživanje učinaka artičoke na lipidne parametre na zlatnim sirijskim hrčcima. Hrčci su tijekom 6 tjedana, a ovisno koju skupine čine hranjeni prehranom koja sadrži ekstrakt lista artičoke. Nakon 6 tjedana u muških hrčaka uočeno je značajnije smanjenje TC (15%), LDL-kolesterola (30%) i triglicerida (22%) dok su vrijednosti u ženskih hrčaka bile nešto drugačije (15%/29%/29%) u usporedbi s kontrolnom grupom. Uz navedeno, primjetno je povećanje ukupne koncentracije sterola i žučnih kiselina u fecesu životinja (Qiang i sur., 2012). Proučavano je nekoliko studija s procjenom učinka artičoke na lipidni profil i s njime povezanih poremećaja. 2000. godine objavljena je studija na 143 pacijenta uključenih u dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje. Svi su pacijenti imali povišeni početni ukupni kolesterol >7,3

mmol/L. Tijekom 6 tjedana primjenjivali su 1800 mg suhog ekstrakta artičoke uz pozitivne rezultate na smanjenje ukupnog kolesterola (18,5 % u odnosu na 8,6 % placebo skupine), LDL-kolesterola (22,9 % i odnosu na 6,3 %) uz minimalno nuspojava. Omjer LDL/HDL smanjio se za 20,2% u odnosu na 7,2% placebo skupine. Studija je primarno htjela ukazati na potencijal artičoke u pacijenata s dislipidemijom kao dodatne terapije za prevenciju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (Englisch i sur., 2000). Studija publicirana 2004. godine željela je istražiti učinak soka artičoke na endotelnu funkciju u osoba s hiperkolesterolemijom. Istraživanju je podvrgnuto 18 umjereno hiperlipemijskih bolesnika (LDL kolesterol 130-200 mg/dl i/ili triglicerida 150 -250 mg/dl) oba spola i 10 hiperlipemičkih bolesnika, koji odgovaraju dobnim, spolnim i lipidnim parametrima. Tijekom 6 tjedana ispitanici su konzumirali hipolipemičku prehranu i sok artičoke u dozi od 20 ml. Rezultati su pokazali značajno smanjenje ukupnog i LDL-kolesterola uz povećanje triglicerida. Rezultati ukazuju i na pozitivne učinke na endotelnu funkciju koja je određivana vazodilatacijom posredovanom brahijalnim protokom (FMV) usko vezanom uz međustanične prijanjajuće molekule VCAM-1 i ICAM-1 (Lupattelli i sur., 2004). Sustavnu su analizu Wider i sur. (2009) proveli upravo s ciljem procjene učinkovitosti artičoke obzirom na prikupljena ispitivanja. Nakon selekcije studija, tri su istraživanja koja su uključivala ukupno 262 sudionika ispunila sve kriterije. U prvoj se studiji ukupna razina kolesterola pri primjeni ekstrakta lista artičoke smanjila za 4,2% (7,16 mmol/L na 6,86 mmol/L) nakon 12 tjedana dok se u placebo skupini povećala sa 6,90 (0,49) mmol/L na 7,04 (0,61) mmol/L. Sljedeće ispitivanje potvrdilo je smanjenje ukupne razine kolesterola za 18,5% (sa 7,74 mmol/L na 6,31 mmol/L) nakon 6 tjedana u odnosu na placebo (sa 7,69 mmol/L na 7,03 mmol/L). Daljnja studija navodi značajno smanjenje kolesterola u krvi u usporedbi s placebom u podskupini pacijenata s osnovnom ukupnom razinom kolesterola većom od 6 mmol/L s minimalnim nuspojavama. Uz pozitivan učinak na smanjenje „loših“ lipida, ekstrakt lista artičoke pokazuje potencijalno preventivni učinak na oksidativne procese zbog prisutnosti antioksidativnih spojeva. Ispitivanje provedeno na glodavcima s oštećenjima jetre ukazuje na potencijalni utjecaj ekstrakta lista artičoke na peroksidaciju lipida smanjenjem razine malondialdehida i povećanjem koncentracije superoksid dismutaze i glutaciona. Posljedično, dolazi do poboljšanja statusa jetrenih enzima aspartat transaminaze i alanin transaminaze uz smanjenje degeneracije jetrenog tkiva (Heidarian i Rafieian-Kopaei., 2013; Tang i sur., 2018). Klorogenska kiselina, cinarin i lutein iz ekstrakta u kultiviranim hepatocitima štakora zbog antioksidativnog djelovanja pokazuju pozitivno hepatoprotektivno djelovanje. Kavena kiselina, s druge strane, povećava aktivnosti antioksidativnih enzima i smanjuje koncentraciju reaktivnih kisikovih specija (Lattimer i Haub,

2010; Slavin, 2013; Holscher, 2017). Pozitivan učinak na smanjenje kolesterola pokazuje i srce artičoke, čije se djelovanje pripisuje prisutnosti vlakana i inulina. Preporučeni unos dijetalnih vlakana za muškarce iznosi 25 grama za žene i 38 grama za muškarce koja uključuju 2,5-10 grama topljivih vlakana. Od toga, dnevna potrošnja 3 grama topljivih vlakana pokazuje prednosti pri smanjenju vrijednosti LDL-kolesterola, što odgovara količini vlakana prisutnih u 100 grama srca artičoke (Santos i sur., 2018). Ta količina usporediva je s količinom vlakana prisutnim u zobi i psilijumu (Brown i sur., 1999). Topljiva vlakna iz artičoke pogodno djeluju na smanjenje kolesterola putem žučnih kiselina. S druge strane, primjena srca artičoke koja odgovara količini inulina u rasponu od 3 do 20 g dnevno, djeluje na enterohepatički ciklus s posljedično većom pretvorbom kolesterola u žučne kiseline posredovana CYP7A1 enzimom (prevodi kolesterol u prekursor 7-alfa-hidroksikolesterol). Kao takav, inulin je otporan na probavu u gornjem dijelu probavnog sustava, stiže do crijeva gdje se fermentira uz povećanje mikrobne biomase i izlučivanja žučnih kiselina (Flamm i sur., 2001). Do sada prikupljene informacije ukazuju na pozitivan učinak artičoke kao dodatne terapije za hiperlipidemiju. Dok primjena kuhanog srca artičoke iziskuje dnevnu primjenu od 100 grama, ekstrakt lista artičoke moguće je primjenjivati u obliku kapsula s daleko lakšom primjenom. Dnevna primjena ekstrakta lista artičoke u dozi 2-3 grama učinkovito djeluje na vrijednosti ukupni i LDL-kolesterol te trigliceride. Iako smanjenje loših lipida proporcionalno vodi smanjenju kardiovaskularnih rizika, potrebna su dugotrajna klinička ispitivanja da bi se sa sigurnošću mogao potvrditi pozitivan utjecaj artičoke na isti. Obzirom na minimalne nuspojave, artičoka, primjenjivana kao hrana ili dodatak prehrani, može se ponuditi kao dodatna potpora liječenju dislipidemije.

## 4.5. FITOSTEROLI



**Slika 6.** Struktura sterola; preuzeto iz ResearchGate ([https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-some-plant-sterols-sitosterol-campesterol-stigmasterol-and\\_fig1\\_30073136](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-some-plant-sterols-sitosterol-campesterol-stigmasterol-and_fig1_30073136))

Fitosteroli su skupina bioaktivnih spojeva koje nalazimo u namirnicama biljnog podrijetla. Kemijski, fitosteroli su policiklički alkoholi iz skupine triterpena s jezgrom sličnom jezgri kolesterola, najzastupljenijeg sterola u životinjskim stanicama. Jezgru čine 3 šesteročlana i 1 peteročlani prsten. Prisutni su vrlo često kao oblici esterificirani masnim kiselinama u većini biljnih stanica u kojima imaju strukturnu ulogu i pridonose stabilnosti membrane. Od kolesterola razlikuje ih bočni lanac vezan u položaju C-17 triterpenske jezgre (Poli i sur., 2021). Fitosterole dijelimo u dvije skupine. Ovisno o prisutnosti dvostruke veze u sterolnom prstenu razlikujemo sterole (s prisutnom dvostrukom vezom) i stanole (hidrogenizirani oblik sterola). Identificirano je više različitih molekula fitosterola od kojih su najčešće beta sitosterol, kampesterol, stigmasterol, odnosno od stanola sitostanol i kampestanol. Ljudski organizam, za razliku od kolesterola, nije u mogućnosti sintetizirati fitosterole već ih isključivo unosi egzogeno, hranom. Najveći su izvor fitosterola biljna ulja (uljana repica, pšenica, kukuruz), orašasti plodovi (pistacija, indijski oraščić), mahunarke i žitarice te u manjim količinama voće

i povrće (Gylling i Simonen, 2015). Njihovo je najvažnije svojstvo pozitivan učinak na smanjenje vrijednosti kolesterola djelujući na njegovu apsorpciju u tankom crijevu. Učinkovitost apsorpcije crijeva fitosterola u usporedbi s kolesterolom značajno je manja, oko 5 % pa je posljedično manja i njegova serumska koncentracija (Poli i sur., 2021). Obzirom na sličnost životinjskom kolesterolu, fitosteroli se apsorbiraju istim putem kao i kolesterol, ometajući na taj način njegovu apsorpciju. Mehanizam djelovanja zasniva se na natjecanju za crijevne micelle između fitosterola i kolesterola. Crijevne su micelle agregati žučnih kiselina, masnih kiselina, monoglicerida i fosfolipida, a djeluju kao nositelji kolesterola kroz barijeru enterocita preko apikalno lokaliziranog Niemann Pick C1 like transportera. Nakon ulaska u enterocite preko Niemann Pick C1 like receptora neesterificirani se kolesterol (tako i fitosteroli) može pumpati natrag u lumen crijeva heterodimernim efluksnim transporterima sterola ABCG5/ABCG8 ili prijeći preko bazolatelarne membrane gdje će služiti kao prekursor za sintezu HDL-a posredovanu ABCA1. Većina fitosterola izbacit će ponovo u lumen crijeva upravo preko efluksih pumpi (Gylling i Simonen, 2015; Li i sur., 2022). Zasnivano na kompeticiji za vezno mjesto u micelama, frakcijska apsorpcija kolesterola smanjit će s povećanjem koncentracije fitosterola u crijevima. Dnevni unos fitosterola od 300 do 400 mg dovest će do 2-3 %-tne inhibicije apsorpcije kolesterola, dok će veći unos fitosterola (1500-2000 mg/dan) dodacima prehrani ili fitosterolima obogaćenom hranom smanjiti apsorpciju kolesterola za prosječno 9 % (Poli i sur., 2021). Smanjena apsorpcija endogenog i egzogenog kolesterola dovest će povećane potrebe za sintezom istog. Potreba za sintezom kolesterola aktivirat će transkripcijski faktor sterolnog elementa koji veže protein 2 (SREBP-2), faktora ključnog za de novo sintezu kolesterola i LDL-receptora. Doći će do povećanog unosa cirkulirajućeg LDL-kolesterola i njegova smanjenja u plazmi. Učinkovitost biljnih sterola na LDL kolesterol ne ovisi o početnim koncentracijama LDL kolesterola. Učinkovit je kod ispitanika s niskom i visokom osnovnom razinom LDL kolesterola (Abumweis i sur., 2008). Ispitivanja provedena s ciljem utjecaja na vrijednosti HDL ukazala su na neučinkovitost fitosterola u normalizaciji vrijednosti HDL-kolesterola i minimalno značajnu učinkovitost na smanjenje koncentracije triglicerida (Demonty i sur., 2013). Iako nisu provedena ispitivanja vezanja uz ukupni kardiovaskularni rizik, pretpostavlja se da će smanjenjem ukupnog kolesterola proporcionalno doći i do smanjenja ukupnog rizika od kardiovaskularnih incidenata. Kao iznimka, navode se osobe s homozigotnim sitosterolemijom (nefunkcionalni efluks transporteri) u kojih će unos fitosterola povećati ukupni kardiovaskularni rizik. Sama suplementacija fitosterolima neće u svakog pojedinca jednako učinkovito djelovati. Učinak fitosterola na smanjenje koncentracije kolesterola ovisi o nizu individualnih faktora (dijabetes,

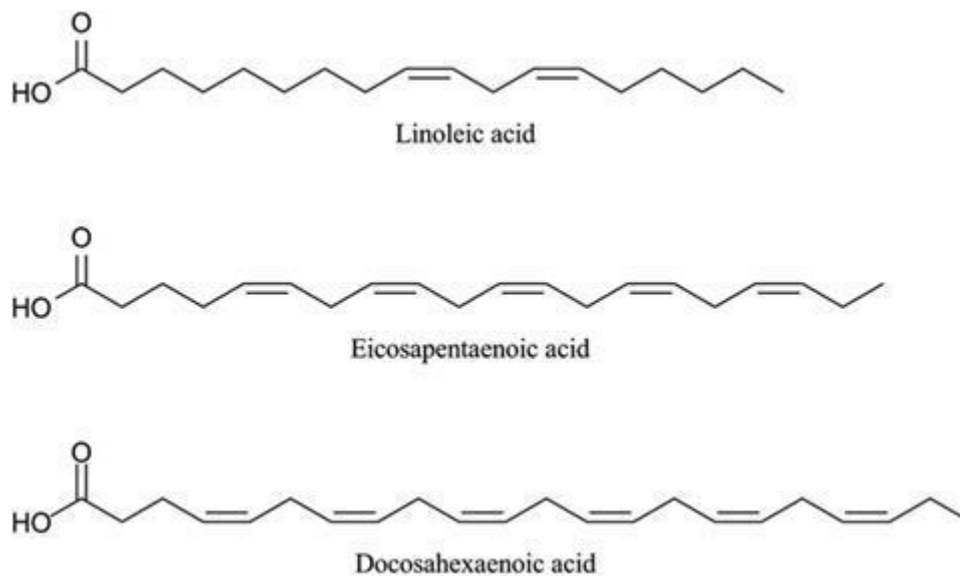
pretilost, polimorfizmi gena za Apo-E) (Poli i sur., 2021). Provedeno je i istraživanje utjecaja oblika u koji su uklopljeni fitosteroli na sam njihov učinak. Utvrđeno je da su razlike u djelotvornosti minimalne, iako jedan provedeni sustavni pregled ukazuje na bolju učinkovitost formulacija fitosterola s višim udjelom sitosterola i sitostanola. Varijacije mogu postojati ovisno i o dobu dana kada se primjenjuju pripravci fitosterola što se podudara s dnevnim ritmom metabolizma kolesterola. Sugerira se primjena fitosterola podijeljenog u dvije do tri dnevne doze uz ili nakon jednog od glavnih obroka dok se ne provedu daljnja istraživanja koja će pobliže objasniti povezanost mehanizma djelovanja sterola na LDL-kolesterol i cirkadijanog ritma sinteze kolesterola (Abumweis i sur., 2008). Definirana je primjena fitosterola u dozi od 1,5 do 2,4 grama dnevno s očekivanim smanjenjem kolesterola od 7 do 10 % i u dozi od 2,5 do 3 grama dnevno s 10-12 % smanjenja. Za postizanje zadovoljavajućeg učinka potrebna je redovna primjena fitosterola kroz 2 do 3 tjedna. Uz to, učinak na smanjenje vrijednosti kolesterola smanjit će se ubrzo nakon prestanka primjene fitosterola obzirom da se mehanizam temelji na kompetitivnoj inhibiciji (Poli i sur., 2021). 2008.godine provedena je studija u sjevernoj Švedskoj u kojoj se promatrao odnos između unosa biljnih fitosterola i koncentracije kolesterola u serumu kod 37150 muškaraca i 40502 žena u dobi od 29 do 61 godine. Nakon prilagodbe rezultata obzirom na dob, indeks tjelesne mase i status menopauze, muškarci s visokom unosom biljnih sterola imali su 0,15 mmol/L (2,6%) niži ukupni kolesterol u serumu i 0,13 mmol/L (3,1%) niži LDL kolesterol od muškaraca s niskom gustoćom biljnog sterola. Odgovarajuće brojke za žene bile su 0,20 mmol/L (3,5%) niži ukupni kolesterol u serumu i 0,13 mmol/L (3,2%) niži LDL kolesterol (Klingberg i sur., 2008). 2014. godine publicirana je sustavna meta analiza 124 studije kako bi se procijenila učinkovitost fitosterola u snižavanju LDL-kolesterola. Sumarno, rezultati pokazuju kako dnevni unos fitosterola u dozi od 0,6 do 3,3 grama smanjuje vrijednosti LDL-kolesterola u rasponu od 6 do 12 %. Fitosteroli primjenjivani kao steroli, odnosno stanoli postizali su usporedive učinke (Ras i sur., 2014). Usporedivost je utvrđena i meta analizom provedenom 2010. godine. Meta analiza uključivala je pregled 14 studija kojima je zaključeno kako biljni steroli i stanoli nemaju statistički značajne razlike u učincima na snižavanje ukupnog kolesterola, LDL i HDL-kolesterola ili triglicerida. Koji će se fitosteroli primjenjivati, ponajprije ovisi o potencijalnim razlikama u sigurnosnim parametrima uz potrebu za daljnjim ispitivanjima (Talati i sur., 2010). Provedene studije bazirale su se na primjeni hrane obogaćene fitosterola. S ciljem lakše primjene fitosteroli su formulirani u obliku kapsula i tableta. Učinkovitost takvih oblika utvrđivana je kroz nekoliko studija. Maki i sur. (2012) proveli su randomizirano, placebo kontrolirano, cross-over ispitivanje na 28 ispitanika s primarnom hiperkolesterolemijom koji su ovisno o skupini primjenjivali softgel kapsule s

esterificiranim biljnim sterolima /stanolima u dnevnoj dozi od 1,8 grama kroz 6 tjedana, nakon čega su zamijenjeni. Uz primjenu fitosterola držali su se terapijskog načina života preporučenog od strane Nacionalnog programa obrazovanja o kolesterolu (NCEP). Dobiveni rezultati ukazuju na značajno smanjenje za LDL-C (-9,2%), ne-HDL-C (-9,0%), TC (-7,4%), TC /HDL-C (-5,4%) i triacilglicerole (-9,1%). Učinkovitost je potvrđena u još dvije slične provedene studije (Maki i sur., 2010; McKenney i sur., 2014). U dvostruko slijepoj, randomiziranoj cross-over studiji publiciranoj 2013. godine nije došlo do značajnog smanjenja ukupnog ili LDL-kolesterola pri primjeni kapsula s 2 grama fitosterola nakon četverotjedne intervencije (Ottestad i sur., 2013). Procjena učinka fitosterola u obliku tableta ili kapsula sistematizirana je u studenom 2013. godine. Sistematizirano je 8 prihvatljivih kliničkih ispitivanja objavljenih od siječnja 1992. do travnja 2013. Ispitivanja uključuju dnevne doze od 1,0 do 3,0 grama kroz 4 do 6 tjedana nakon čega je provedena analiza rezultata. Analiza nije pokazala značajnu razliku između djelovanja dodataka za snižavanje LDL-kolesterola fitosterola (0,31 mmol/L) u odnosu na hranu obogaćenu fitosterolima (0,31 mmol/L). Zaključno, primjena fitosterola u različitim je oblicima prikladna za snižavanje razine kolesterola (Shaghaghi i sur., 2013). Meta analiza koju su razvili Han i sur. (2015) uključilo je 15 randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su procjenjivala učinak prehrane obogaćene fitosterolima u bolesnika koji su koristili statine. Dijeta obogaćena fitosterolima kao dodatna terapija statinima, u usporedbi sa statinima samima, dovela je do značajnijeg smanjenja ukupnog kolesterola (u prosjeku -0,30 mmol/L) i LDL-kolesterola (u prosjeku -0,30 mmol/L) s minimalnim učincima na HDL i trigliceride. Provedena meta analiza upućuje na potencijalan pozitivan učinak prehrane obogaćene fitosterolima u bolesnika liječenih statinima u svrhu postizanja ciljnim vrijednosti kolesterola.

Procjene učinka primjene fitosterola na smanjenje kardiovaskularnog rizika, endotelne funkcije i smanjenje C-reaktivnog proteina ispitivane su u nekoliko studija, no obzirom da su dobiveni različiti rezultati, potrebne su daljnje studije u svrhu preciziranja rezultata. Genser i sur. objavili su 2012. godine sustavnu meta analizu 17 studija (11 182 ispitanika) u kojoj nije evidentirana povezanost koncentracije fitosterola u serumu i razvoj kardiovaskularnih bolesti. Većina smjernica o liječenju dislipidemije preporučuje unos fitosterola u količini od približno 2 g/dan s ciljem smanjenja LDL-kolesterola za približno 10% s potencijalnim smanjenjem rizika od kardiovaskularnih bolesti bilo kao zasebni dodatak prehrani u pacijenata u kojih nije indicirana farmakoterapija ili kao prikladan pripravak za pomoć standardnoj terapiji.



#### 4.6. OMEGA-3 MASNE KISELINE



**Slika 7.** Linolna, eikopentaenska i dokozaheksaenska kiselina; preuzeto iz Royal Society of Chemistry (<https://www.chemistryworld.com/news/slime-bacteria-produce-an-alternative-to-fish-oil/6970.article>)

Omega-3 masne kiseline esencijalni su nutrijenti koje ljudski organizam kao takav ne može proizvesti samostalno. Spadaju u skupinu nezasićenih masnih kiselina. Glavni su prehrambeni izvor omega-3 masnih kiselina ponajviše plave ribe, plodovi mora, sjemenke i orašasti plodovi. Najvažnije su omega-3 masne kiseline dokozaheksaenska (DHA) i eikozapentaenska (EPA) kiselina ([www.vitamini.hr](http://www.vitamini.hr)). Apsorpcija DHA, odnosno EPA različita je ovisno o formulacijama. OM3CA (omega-3 masne kiseline u obliku slobodnih MK) u usporedbi s OM3MK etilnim esterima ima 4 puta veću bioraspoloživost (površina ispod krivulje c(AUC) i t(AUC) pri niskoj potrošnji masti jer bioraspoloživost etilnih estera uključuje hidrolizu djelovanjem lipaze gušterače. Aktivnost lipaze ovisi u unosu masti pa će isti utjecati na apsorpciju istih (Backes i sur., 2016). Posljednjih nekoliko godina raste interes za omega-3 masnim kiselinama kao dodacima prehrani zbog njihovog pozitivnog učinka na organizam. Najranija saznanja povoljnog učinka omega-3 masnih kiselina dolaze od Eskima čija prehrana uključuje velik udio primjene omega-3 s vrlo niskom incidencijom kardiovaskularnih bolesti, unatoč visokom unosu masti ([www.vitamini.hr](http://www.vitamini.hr)). Osim na kardiovaskularni sustav, brojni su pozitivni učinci DHA i EPA u razvoju kognitivnih sposobnosti u djece, prevencija ADHD-a,

na visoki krvni tlak i agregaciju trombocita kao i na upalne procese u organizmu. Osobito je važan utjecaj omega-3 masnih kiselina na snižavanje razina triglicerida. Mehanizam se zasniva na ugradnji omega-3 MK u membranske fosfolipide što rezultira povećanom sintezom eikozanoida. Eikozanoidi, derivati arahidonske kiseline koje nastaju djelovanjem ciklooksigenaza i lipooksigenaza, masne su kiseline s bitnom ulogom u regulaciji upalnog odgovora, agregaciji trombocita i vazodilatacije/vazokonstrukcije. Za vezna mjesta ciklooksigenaze i lipooksigenaze konkuriraju omega-3 i omega-6 MK stoga je bitan njihov omjer jer dok iz omega-3 MK nastaju protuupalne komponentne, metabolizmom omega-6 MK nastaju upalni eikozanoidi. Preporučeno je da njihov omjer ne bude veći od 5:1 na stranu omega-6 MK ([www.vitamini.hr](http://www.vitamini.hr)). Primjena omega-3 MK poželjna je u svrhu regulacije krvnog tlaka upravo zbog djelovanja posredovanog prostaciklinima i njihovom vazodilatatornom djelovanju. Bitniju ulogu u regulaciji tlaka ima DHA. Preporučena doza od 4 grama DHA pokazala značajno smanjenje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka (Mori, 2014.). Serebruany i sur. (2011) proveli su ispitivanje učinka omega-3 etil estera na agregaciju trombocita u kojem je zamijećeno smanjenje biomarkera trombocitne aktivnosti neovisno o dozi. Omega-3 MK dobivene iz 3 grama ribljeg ulja dnevno kroz neke su studije pokazale pozitivan učinak na srčane aritmije. Ugradnjom u stanične membrane, omega-3 MK povećavaju fluidnost membrane prevenirajući potencijalnu fibrilaciju atrijsa. Mehanizam kojim omega-3 MK snižavaju razine triglicerida još u potpunosti nije utvrđen. Smatra se da smanjuju koncentracije triglicerida smanjujući sintezu TG i njihovu ugradnju u VLDL uz povećanje njihova klirensa povećavajući ekspresiju lipoprotein lipaze (LPL). Pretpostavlja se da omega-3 MK smanjuju lipogenezu jetre inhibicijom ekspresije proteina koji veže sterol regulatorne elemente 1c (SREBP-1c) uz smanjenje ekspresije enzima u sintezi lipida (fosfatidna kiselina fosfataza i diacilglicerol aciltransferaza)(Le Jossic-Corcos i sur., 2005). Omega-3 MK povećavaju beta-oksidaciju masnih kiselina zbog čega masne kiseline nisu dostupne kao supstrat za sintezu triglicerida (Bays i sur., 2008). Jedan od potencijalnih mehanizama djelovanja je inhibicija proteina za prijenos kolesteril estera (CETP), transportnog proteina koji prenosi kolesterol iz HDL-a u VLDL ili LDL u zamjenu za trigliceride ([www.examine.com](http://www.examine.com)). Kako je uočeno da omega-3 MK smanjuju postprandijalnu koncentraciju TG provedena je studija utvrđivanja podloge tog smanjenja. 33 zdrava ispitanika kroz 4 tjedna primjenjivali su 4 g/dan etilnih estera. Rezultati su pokazali da omega-3 MK ubrzavaju klirens TG-hilomikrona povećanjem aktivnosti lipoprotein lipaze, pri čemu su EPA i DHA jednako učinkovite (Yongsoon i William S., 2003). Kao i kod djelovanja na krvni tlak veća se važnost pridaje DHA u usporedbi s EPA, iako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnili točni mehanizmi

i značaj razlika u njihovu djelovanju. U meta analizi objavljenoj 2011. godine proučavan je utjecaj EPA, odnosno DHA. U usporedbi s placebo, DHA je povećala razinu LDL-kolesterola za prosječno 7,23 mg/dL, dok EPA ima minimalni utjecaj na isti. U studijama izravne usporedbe, DHA je podigla LDL 4,63 mg/dL više od EPA. EPA i DHA smanjili su razine triglicerida u serumu iako se u ovom slučaju DHA pokazala značajnijom. Vrijednost HDL-kolesterola povećana je za 4,49 mg/dL pri primjeni DHA, dok je neznajna kod EPA (Wei i sur., 2011). 2009. godine provedena je sustavna analiza do tad provedenih ispitivanja. Konačna analiza uključivala je 47 studija na neliječenim ispitanicima. Dobiveni rezultati ukazali su kako primjena prosječne doze od 3,25 g EPA-e ili DHA značajno smanjuje TG (za 0,34 mmol/L u prosjeku) uz minimalni učinak na ukupni kolesterol (0,01 mmol/L) i minimalno povećanje HDL (0,01 mmol/L) i LDL-kolesterola (0,06 mmol/L). Smanjenje TG-a kolerira s unosom EPA ili DHA i početnim vrijednostima TG (Eslick i sur., 2009). Slični su rezultati bili sažeti u sustavnoj analizi provedenoj 1997. godine (W. S. Haris, 1997). Morton i sur. (2006) proučavali su učinak omega-3 MK na apolipoprotein CIII, prisutan na nekim HDL, LDL, VLDL česticama. ApoCIII potiče razvoj aterosklerotskih plakova, proizvodnju VLDL čestica i inhibira lipoprotein lipazu. U studiji su analizirani uzorci plazme iz ispitivanja EVOLVE (Epanova for lowering very high triglycerides-dvostruka slijepa studija na 399 ispitanika s vrijednostima triglicerida između 500 i 2000 mg/dL suplementiranih Epanovom ili maslinovim uljem kao placebo). Epanova sadrži EPA (50-60%) i DHA (15-25%) u obliku slobodnih masnih kiselina. Muškarci i žene podijeljeni u skupine kroz 12 tjedana uzimali su kapsule s omega-3 MK u dozama od 2/3/4 grama dnevno uz placebo skupinu koja je uzimala maslinovo ulje u dnevnoj dozi od 4 grama. Epanova je smanjila ukupni apoCIII za 11 % (2 g) i 17 % (4 g) u plazmi, apoCIII u HDL-u za 10 % (2 g) i 12 % (4 g) i LDL-u za 13 % (2 g) i 31 % (4 g) uz smanjenje TG za 34% (2 g) i 42% (4 g) u odnosu na maslinovo ulje. S ciljem procjene učinaka omega-3 MK Bays i sur. (2011) proveli su 2011. godine studiju u kojoj je 229 ispitanika s vrlo visokom razinom TG ( $\geq 500$  mg/dl) primjenjivalo AMR101 (sredstvo s EPA > 96% i bez DHA) kroz 12 tjedana u dozi od AMR101 4 g/dan, AMR101 2 g/dan ili placebo dozi. AMR101 4 g/dan smanjio je razinu triglicerida za 33,1% i AMR101 2 g/dan za 19,7%. Kod viših doza TG-a (>750 mg/dl), AMR101 4 g/dan smanjio je razinu triglicerida za 45,4% i AMR101 2 g/dan za 32,9%. AMR101 nije značajno povećao razinu LDL kolesterola pri 4 g/dan (-2,3%) ili 2 g/dan (+5,2%). AMR101 smanjio je razinu TG-a i druge lipidne parametre (LDL, apolipoprotein B, fosfolipazu A2, VLDL i TC) s minimalno nuspojava. Kako su razna ispitivanja pokazala pozitivne učinke EPA i DHA iz ribljeg ulja, istraživači su krenuli pronalaziti potencijalne druge izvore. Tako je 2012. provedena meta analiza učinkovitosti ulja algi kao izbora omega-3 MK. Provedena je analiza

randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenih između 1996. i 2011. godine. Srednja dnevna doza algi DHA iznosila je 1,68 g. Utvrđivanjem rezultata, oni su pokazali prosječno smanjenje TG za 0,2 mmol/L uz blago povećanje HDL (0,07 mmol/L) i LDL-kolesterola (0,23 mmol/L). Zaključno, omega-3 MK iz ulja algi potencijalno smanjuju TG seruma uz minimalno povećanje HDL- i LDL-kolesterola u osoba bez koronarne bolesti srca (Bernstein i sur., 2012). Preporučena dnevna doza omega-3 MK za snižavanje TG odgovara 4 grama. Kao pripravci, omega-3 MK općenito se dobro podnose. Odobrene su za učinkovito snižavanje triglicerida u dozi od 2 do 4 grama dnevno neovisno o obrocima. Karakteriziraju ih minimalne nuspojave, najčešće vezane uz gastrointestinalni trakt. Za razliku od farmakoterapijskih lijekova indiciranih u hipertrigliceridemiji (fibrati, niacin), omega-3 MK nemaju nikakve klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Nisu preporučljive u osoba s visokim vrijednostima LDL-kolesterola, ali su pogodni u kombinaciji s lijekovima ili dodatkom (npr. berberin) koji dokazano djeluje na smanjenje vrijednosti LDL-kolesterola. Obzirom na različite mehanizme djelovanja kao kombinacija mogu pružiti potencijalno jaču korist u odnosu na monoterapiju.

## 4.7. OSTALI BILJNI PRIPRAVCI

### 4.7.1. BERBERIN

Berberin prema strukturi spada u skupinu alkaloida. Nalazi se u korijenu, podanku, stabljici, plodu i kori različitih vrsta biljaka kao što su *Coptis* (*Coptis chinensis*, *Coptis japonica*), *Hydrastis* (*Hydrastis canadensis*) i *Berberis* (*Berberis aristata*, *Berberis vulgaris*, *Berberis croatica*) (Liu i sur., 2016). Karakterizira ga svojstvo inhibicije PCSK9. Posljedično vodi do ponovnog unosa postojećih LDL-receptora i smanjene razgradnje istih (Abidi i sur., 2005). Novija studija provedena na zlatnim hrčcima upućuje na djelovanje berberina i u domeni enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina. Povećavajući izlučivanje fecesa potiče izlučivanje kolesterola u svrhu nastanka žučnih kiselina. Liječenje berberinom tijekom 10 dana smanjilo je razinu TC, TG i LDL-C seruma kod hrčaka HFD-a za 44-70, 34-51 i 47-71%, a taj je učinak bio ovisan i o dozi i o vremenu (Li XY i sur., 2015). Osim navedenog, pretpostavlja se da berberin aktivira perifernu AMPK (AMP-aktivnu protein kinazu) povećanom fosforilacijom koja aktivira oksidaciju masnih kiselina i inhibira ekspresiju gena uključenih u metabolizam lipida (Kim i sur., 2009). Potencijalno, primjena berberina može smanjiti procese oksidativnog stresa u organizmu koji se očituju smanjenim lipidnim oksidativnim proizvodom, malonaldehidom (MDA) i upalnim čimbenicima, faktorom tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) i interleukinom 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Glavni nedostatak primjene berberina njegova je bioraspoloživost koja je niža od 1%. Izuzetno niska bioraspoloživost posljedica je slabe apsorpcije u lumenu crijeva, niske propusnosti molekule i metabolizma kojem podliježe (Li XY i sur., 2015). Studija iz 2012. godine s uključenih 130 ispitanika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji pokazala je smanjenje lipidnih parametara uz primjenu berberina u dozi od 600 mg dnevno uz primjenu standardne terapije. U grupi s primjenjivanim berberinom došlo je do značajnog smanjenja TG (26% naspram 13% kod kontrolne skupine, no razlika nije dosegla statističku značajnost zbog velikih među-individualnih varijacija) i LDL (24% naspram 17% kod kontrolne skupine) u usporedbi s placebo skupinom. Osim toga, obje su skupine pokazale smanjenje razina upalnih faktora (IL-6, MCP-1, hsCRP, ICAM-1, VCAM-1, MMP-9) (Meng i sur., 2012). Učinkovitost berberina u snižavanju lipida potvrđena je meta analizom koja je uključivala 27 kliničkih studija s 2569 sudionika. Rezultati su pokazali sniženje LDL-C za prosječno 0,65 mmol/L (25,14 mg/dL), TG za 0,39 mmol/L (34,5 mg/dL) uz povišenje HDL-C za 0,07 mmol/L (2,71 mg/dL). Smatra se da su ti rezultati nastali kao posljedica aditivnih učinaka statina i berberina s pozitivnim djelovanjem na metabolizam glukoze i krvni tlak (Lan J i sur. 2015). Vezano uz sigurnost, karakteriziraju ga blaže nuspojave vezane uz

gastrointestinalni trakt (proljevi, zatvor). Nisu otkrivene značajne razlike u razinama jetrenih alanin transaminaza i kreatinina u usporedbi s kontrolnim skupinama (Derosa i sur., 2012). Obzirom na potencijalne koristi u liječenju hiperkolesterolemije, berberin bi trebao postati meta istraživača kako bi se dodatno ispitaio sigurnosni profil molekule, bilo kao samostalna opcija ili u vezi s drugim hipolipemicima te razvili oblici s većom bioraspoloživosti i iskoristivosti.

#### 4.7.2. SOJA

Soja (*Glycine max*, Fabaceae) je biljka iz obitelji mahunarka uzgajana u Aziji gotovo 5000 godina. Uvedena je u Europu u 18. stoljeću, a zatim u Sjedinjene Američke Države u 19. stoljeću (Chatterjee i sur., 2018). Soja predstavlja bogat izvor visokokvalitetnih proteina sa svim esencijalnim aminokiselinama koje se nalaze u životinjskim proteinima bez kolesterola i s manje zasićenih masti. Studije provedene na soji potvrđuju potencijalne pozitivne učinke proteina iz soje na optimizaciju lipidnih komponenti. Pretpostavlja se da bioaktivni peptidi djeluju na više meta kojim postižu smanjenje razina kolesterola. Prvenstveno, smatra se da djeluju na ekspresiju faktora transkripcije SREBP-1 putem fosfatidilinozitol 3-kinaze/protein kinaze B/glikogenske sintaze kinaze-3 $\beta$  (PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ ) putova i i povećanjem unosa LDL u hepatocitea aktivacijom SREBP-2 (povećana ekspresija LDLR-a i klirens kolesterola iz krvi) (Lammi C i sur., 2014). Pri primjeni soje valja biti oprezan obzirom da kronična uporaba velikih količina izoflavona prisutnih u soji mogu ometati funkciju štitnjače i utjecati na plodnost. Uz navedeno, fitinska kiselina može utjecati na apsorpciju i iskoristivost unesenih minerala (kalcij, bakar, željezo, cink) kao što je potrebna i pravilna ravnoteža unosa pripravaka soje s drugim izvorima proteina (Cicero i sur., 2021). Učinkovitost soje analizirana je kroz meta analizu u kojoj je ukupno analizirano 35 studija. Trajanje liječenja kretalo se od 4 tjedna do 1 godine. Unos proizvoda od soje u prosječnoj dozi do 30 grama dnevno rezultirao je smanjenjem LDL-kolesterola u serumu za prosječno 4,83 mg/dl (od 3%), TAG za 4,92 mg/dl (4%) te koncentracije ukupnog kolesterola za 5,33 mg/dl. Pozitivan je i rast koncentracije HDL-kolesterola u prosjeku za 1,40 mg/dl (3%) uz prisutnu heterogenost među rezultatima studija. Zanimljivo je jače smanjenje LDL-a kada su se koristili cjeloviti proizvodi od soje (sojino mlijeko, soja i orašasti plodovi), za 11,06 mg/dl u odnosu na 'prerađene' ekstrakte soje za 3,17 mg/dl (Tokede i sur., 2015). Dodatak izoflavona ispitanicima nije imao utjecaja na profil lipida, ali postoje naznake izravnog pozitivnog djelovanja na endotelnu funkciju (Beavers i sur., 2012) i krutost arterija (Hazim i sur., 2016).

### 4.7.3.POLIKOZANOL

Polikozanol predstavlja smjesu prirodnih alifatskih alkohola dugog lanca (oktakožanol 64.5%, triakontanol 12.8%, heksakožanol 6.3%, dotriakontanol 5.4% ) (www.vitamini.hr). Dobivaju se procesom ekstrakcije iz biljnih voskova kubanske šećerne trske, *Saccharum officinarum* (Li i sur., 2020). Pretpostavlja se da polikozanol predstavlja potencijalnu alternativu za liječenje hiperlipidemije. Prema *in vitro* istraživanjima, polikozanol inhibira sintezu kolesterola u hepatocitima utišavajući ekspresiju HMG-CoA reduktaze, ne izravnom inhibicijom istog kako djeluju statini. Smanjenom sintezom kolesterola dovest će do povećanog unosa LDL-kolesterola putem osjetljivih LDL-receptora (Menendez i sur., 2001; McCarty, 2002). Standardna dnevna doza polikozanola iznosi 5-10 mg koja se uzima dva puta dnevno (www.examine.com). Provedene su brojne kliničke studije s procjenom učinka polikozanola na lipidne parametre. Ispitivan je učinak polikozanola na zdravim dobrovoljcima, ispitanika s hiperkolesterolemijom, dijabetičare ili žene u postmenopauzi. 2002.godine publiciran je Cochrane sustavni pregled u kojem je analizirana do tad objavljena literatura o placebo kontroliranim studijama za snižavanje lipida primjenom polikozanola. U dozama od 10 do 20 mg dnevno, polikozanol snizio je ukupni kolesterol za 17% do 21% i LDL-kolesterol za 21% na 29% i povišio HDL-kolesterol za 8% do 15% uz neznajni utjecaj na trigliceride. Zanimljivo, dnevne doze od 10 mg polikozanola pokazale su se usporedivima u snižavanju ukupnog ili LDL kolesterola s istim doza simvastatina ili pravastatina (Gouni-Berthold i Berthold, 2002). U dozama do ispitivanih 20 mg dnevno, polikozanol je siguran i u principu se dobro podnosi, što je utvrđeno u studijama provedenim kroz više od 3 godine terapije. Polikozanol ima dodatna korisna svojstva kao što su učinci na proliferaciju glatkih mišićnih stanica, agregaciju trombocita i LDL peroksidaciju (Li C i sur., 2020). Nedostaju detaljniji podaci o učinkovitosti, ali postoji pretpostavka smanjenja kardiovaskularnog rizika obzirom da smanjuju vrijednosti kolesterola. Obzirom na različitost rezultata, postoji potreba za provođenjem daljnjih ispitivanja kako bi se sa sigurnošću utvrdila učinkovitost polikozanola u liječenju hiperlipidemije temeljena na dokazima.

## 5.ZAKLJUČAK



Rastom proizvodnje i potrošnje OTC pripravaka za snižavanje lipida, svakodnevno se razvija tržište istih. Kao dodaci prehrani, ne mogu zamijeniti standardno prisutnu farmakoterapiju hipolipemicima, ali mogu predstavljati potpornu ulogu u normalizaciji lipidnih parametara, osobito u pacijenata s indiciranom miješanom hiperlipidemijom, odnosno pacijenata kod kojih je potrebno djelovati na više potencijalnih meta. Fitoterapeutici predstavljaju potencijalnu alternativu za regulaciju razina lipida u plazmi u bolesnika s blagom do umjerenom dislipidemijom, a niskim kardiovaskularnim rizikom u kojih uvođenje farmakoterapije nije nužno. Uz spomenuto valja istaknuti važnost primjene prirodnih pripravaka u pacijenata koji iz određenih medicinskih razloga nisu kompetentni primjenjivati temeljnu farmakoterapiju. Svaki potencijalno pozitivan učinak na optimizaciju vrijednosti lipida predstavlja napredak u postizanju medicinskih ciljeva. S druge strane, obzirom da se radi o dodacima prehrani, kao takvim, valja biti na oprezu pri njihovoj primjeni. Dodaci prehrani deklariraju se kao hranjive tvari kojima je svrha da dodatno obogate unos hranjivih sastojaka u uobičajenoj prehrani. Kao takvi, ne podliježu strogim kontrolama kvalitete, ne sadrže dozu standardiziranu na sastavnice koje ostvaruju učinak s posljedičnom upitnom učinkovitosti i sigurnosti pojedinih proizvoda. Moguće su varijacije pojedinih pripravaka, sukladno tome, i varijacije učinkovitosti i sigurnosti. Istraživanja proučavana u ovom preglednom radu ukazuju na pozitivne učinke crvene riže, češnjaka, beta-glukana, artičoke, fitosterola, omega-3 masnih kiselina kao i berberina, proteina soje te potencijalno polikozanola u normalizaciji lipidnih komponenti i postizanju referentnih vrijednosti, što u konačnici uz održavanje drugih ključnih čimbenika smanjuje rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrtnih događaja. Ukoliko se provjereno kvalitetni fitoterapeutici koriste sukladno smjernicama i u dogovoru s liječnikom, predstavljaju sigurnu pomoć pri postizanju ciljnih vrijednosti lipida. Obzirom na variranje podataka dobivenih u različitim ispitivanjima, valja istaknuti važnost provedbe daljnjih kako bi se dodatno utvrdila učinkovitost i rizik od nastanka eventualnih nuspojava. Kao novija alternativa, osobito u pacijenata s blago povišenim vrijednostima lipida i u pacijenata koji su zbog zdravstvenog stanja netolerantni na statine, sugerira se racionalna kombinacija fitoterapeutika s različitim mehanizmom djelovanja na snižavanje lipida. Pozitivno je što fitoterapeutici s različitim mehanizmima djelovanja mogu imati sinergijske učinke, djelujući na apsorpciju lipida iz crijeva i/ili povećavajući njihovo izlučivanje, pojačavajući unos jetre kolesterola, izazivajući izlučivanje LDL-kolesterola, inhibirajući enzim HMG-CoA reduktazu i ograničavajući hepatičku sintezu kolesterola, smanjujući oksidaciju LDL-a i povećavajući metabolizam lipida. Kombinacija fitoterapeutika prvenstveno će dovesti do veće sigurnosti primjene istih, obzirom da su u kombinacijama dovoljne niže doze pojedinih komponenti, a

proporcionalno tome, smanjenja mogućnost nuspojava. Zaključno, fitoterapeutici pružaju dodatnu opciju prevenciji i pomoć pri liječenju dislipidemije s ciljem smanjenja kardiovaskularnog rizika ukoliko nije postignut dovoljan napredak u postizanju ciljnih vrijednosti lipida, bili oni primjenjivani sami ili u kombinaciji sa standardnom farmakološkom terapijom. Svakako, fitoterapeutici nikad nisu opcija koja može zamijeniti primjenu konvencionalnih lijekova, određenih smjernicama za liječenje poremećaja lipida. Stoga je važna uloga liječnika, i ljekarnika, detaljno istražiti fitoterapeutske alternative koji postaju potencijalno snažan alat u borbi protiv povišenih vrijednosti lipida, koje se smatraju jednim od glavnih čimbenika razvoja kardiovaskularnih bolesti, sve češćih bolesti u Republici Hrvatskoj. Svakom pacijentu valja pristupiti individualno i sukladno njegovoj medikacijskoj povijesti upoznati ga u cijelosti s potencijalnim alternativnim mogućnostima i kroz konzultaciju pronaći najbolje rješenje s ciljem očuvanja njihova zdravstvena stanja.

## 6.POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

HDL high-density lipoprotein

HMG-CoA reduktaza 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reduktaza

hsCRP high-sensitivity C-reactive protein

ICAM-1 međustanična molekula prijanjanja-1

IL-6 interleukin 6

KV kardiovaskularni

LDL low-density lipoprotein

MCP-1 monocitni kemoatraktantni protein-1

(m)g (mili)gram (jedinica za masu)

mg/dL( $\mu\text{g/mL}$ ) miligram po decilitru (mikrogram po mililitru) (jedinica za masenu koncentraciju)

mmol/L milimolova po litri (jedinica za molarnu koncentraciju)

MMP-9 matričn metalopeptidaza 9

Omega-3 MK Omega-3 masne kiseline

OTC over the counter

PCSK9 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

TC total cholesterol

TG triglyceride

VCAM-1 molekula adhezije vaskularnih stanica-1

VLDL very-low-density lipoprotein

## 7.LITERATURA

Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, Liu J. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25, 2170–2176.

Abumweis SS, Jew S, Ames NP.  $\beta$ -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64, 1472-1480.

Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Re*, 2008, 52, doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.

Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 813-824.

Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJH. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113, 1494-1503.

Backes J, Anzalone D, Hilleman D, Catini J. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia., *Lipids Health Dis*, 2016, 15, 118.

Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, Fras Z, Kovanen PT, Latkovskis G, März W, Panagiotakos DB, Paragh G, Pella D, Pirillo A, Poli A, Reiner Ž, Silbernagel G, Viigimaa M, Vrablík M, Catapano AL. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl*, 2019, 39, 1-8.

Barbagallo CM, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. Role of Nutraceuticals in hypolipidemic therapy. *Front Cardiovasc Med*, 2015, 2, 22.

Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride

levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol*, 2011, 108, 682-690.

Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, 6, 391–409.

Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: a Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22, 182–191.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biokemija, Zagreb, Školska knjiga, 2013, str. 732-760.

Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr*, 2012, 142, 99-104.

Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69, 30–42.

Chatterjee C, Gleddie S, Xiao CW. Soybean Bioactive Peptides and Their Functional Properties. *Nutrients*, 2018, 10, 1211.

Childress L, Gay A, Zargar A, Ito MK. Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *J Clin Lipidol*, 2013, 7, 117-122.

Cholestagel, 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 8.07.2022

Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering

nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*, 2017, 75, 731-767.

Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels?. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23, 57.

Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovas Jour*, 2019, 15, 192-199.

Cortes VA, Busso D, Maiz A, Arteaga A, Nervi F, Rigotti A. Physiological and pathological implications of cholesterol. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19, 416-428.

Cox RA, García-Palmieri MR. Cholesterol, triglycerides, and associated lipoproteins, Boston, Butterworths, 199, Chapter 31.

Crvena riža u dodacima prehrani, <http://www.inpharma.hr/> , pristupljeno 7.05.2022.

Delaney B, Nicolosi RJ, Wilson TA, Carlson T, Frazer S, Zheng GH, Hess R, Ostergren K, Haworth J, Knutson N. Beta-glucan fractions from barley and oats are similarly antiatherogenic in hypercholesterolemic Syrian golden hamsters. *J Nutr*, 2003, 133, 468-475.

Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA. 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*, 2013, 52, 153–160.

Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12, 1113–1124.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed; *EFSA Journal*, 2014, 12, 3595.

Elaine M. Urbina, Stephen R. Daniels, Chapter 14 - Hyperlipidemia, Editor(s): Gail B. Slap, *Adolescent Medicine*, 2008, 90-96.

Engelisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50, 260-265.

Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2009, 136, 4-16.

Elanix, 2022., <https://halmed.hr>, pristupljeno 5.07.2022.

Flamm G, Glinsmann W, Kritchevsky D, Prosky L, Roberfroid M. Inulin and oligofructose as dietary fiber: a review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2001, 41, 353–562.

Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47, 7-12.

Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP. Introduction to Lipids and Lipoproteins, South Dartmouth, Endotext, 2021, 2000–. PMID: 26247089.

Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, 2019, 143, 1-16.

Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici, Patofiziologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 195-208.

Garlic, 2022., <https://examine.com>, pristupljeno 14.06.2022.



Gebhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids*, 1993, 28, 613-619.

Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, Deanfield J, Descamps OS, Rietzschel ER, Dias KC, März W. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012, 33, 444-451.

Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015, 240, 415-423.

Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015, 62, 635-643.

Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked Variability of Monacolin Levels in Commercial Red Yeast Rice Products: Buyer Beware! *Arch Intern Med*, 2010, 170, 1722–1727.

Gouni-Berthold I, Berthold HK. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *Am Heart J*, 2002, 143, 356-365.

Gupta N, Porter TD. Garlic and garlic-derived compounds inhibit human squalene monooxygenase. *J Nutr*, 2001, 131, 1662-1667

Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients*, 2015, 7, 7965-7977.

Han S, Jiao J, Xu J, Zimmermann D, Actis-Goretta L, Guan L, Zhao Y, Qin L. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2016, 6, 31337. doi: 10.1038/srep31337

Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(5), 1645-1654.

Hazim S, Curtis PJ, Schär MY, Ostertag LM, Kay CD, Minihane AM, Cassidy A. Acute benefits of the microbial-derived isoflavone metabolite equol on arterial stiffness in men prospectively recruited according to equol producer phenotype: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103, 694–702.

Hegele A. Robert, 7 - Lipoprotein and Lipid Metabolism, Editor(s): Reed E. Pyeritz, Bruce R. Korf, Wayne W. Grody, Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition), *Academic Press*, 2021, 235-278.

Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharmac Biol*, 2013, 51, 1104–1109.

Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, Jenkins AL, Vuksan V. The effect of oat  $\beta$ -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr*, 2016, 116, 1369-1382.

Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017, 8, 172–84.

Inclisiran, 2022/Lomitapid, 2016/Mipomersen, 2013., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 6.07.2022.

Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*, 2014, 8, 94-106.

Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. *Harvard University Press*, 1980, <http://dx.doi.org/10.4159/harvard.9780674497887>

Kim WS, Lee YS, Cha SH, Jeong HW, Choe SS, Lee MR, Oh GT, Park HS, Lee KU, Lane MD, Kim JB. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296, 812-819.

Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Hallmans G, Weinehall L, Andersson H, Winkvist A. Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87, 993-1001.

Kolesterol, <http://www.inpharma.hr>, pristupljeno 5.04.2022.

Lammi C, Zanoni C, Scigliuolo GM, D'Amato A, Arnoldi A. 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. *J Agric Food Chem*, 2014, 62, 7151-7159.

Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161, 69-81.

Lattimer JM, Haub MD. Effects of Dietary Fiber and Its Components on Metabolic Health. *Nutrients*, 2010 , 2, 1266–1289.

Le Jossic-Corcus C, Gonthier C, Zaghini I, Logette E, Shechter I, Bournot P. Hepatic farnesyl diphosphate synthase expression is suppressed by polyunsaturated fatty acids. *Biochem J*, 2005, 385, 787–794.

Lent-Schochet D, Jialal I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism, Treasure Island, StatPearls Publishing, 2022, PMID: 31985986.

Li C, Ding Y, Si Q, Li K, Xu K. Multiple functions of policosanol in elderly patients with dyslipidemia. *J Int Med Res.*, 2020, doi: 10.1177/0300060520936082

Li J, Kaneko T, Qin LQ, Wang J, Wang Y, Sato A. Long-term effects of high dietary fiber intake on glucose tolerance and lipid metabolism in GK rats: comparison among barley, rice, and cornstarch. *Metabolism*, 2003, 52, 1206-1210.

Li X, Xin Y, Mo Y, Marozik P, He T, Guo H. The Bioavailability and Biological Activities of Phytosterols as Modulators of Cholesterol Metabolism. *Molecules*, 2022, 27, 523.

Li XY, Zhao ZX, Huang M, Feng R, He CY, Ma C, Luo SH, Fu J, Wen BY, Ren L, Shou JW, Guo F, Chen Y, Gao X, Wang Y, Jiang JD. Effect of Berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters. *J Transl Med*, 2015, 13, 278.

Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0098611

Li YG, Zhang F, Wang ZT, Hu ZB. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 35, 1101-1112.

Lim MK, Ku SK, Choi JS, Kim JW. Effect of polycan, a  $\beta$ -glucan originating from *Aureobasidium*, on a high-fat diet-induced hyperlipemic hamster model. *Exp Ther Med*, 2015, 9, 1369-1378.

Lin MC, Wang EJ, Lee C, Chin KT, Liu D, Chiu JF, Kung HF. Garlic inhibits microsomal triglyceride transfer protein gene expression in human liver and intestinal cell lines and in rat intestine. *J Nutr*, 2002, 132, 1165-1168.

Liu L, Yeh YY. Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride syntheses in cultured rat hepatocytes. *Lipids*, 2001, 36, 395-400.

Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*, 2016, 109, 274–282.

Ljekovite biljke i kolesterol, <http://www.inpharma.hr/>, pristupljeno 5.04.2022.

Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008, 101, 1689-1693.

Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini AR, Trinca F, Gemelli F, Vaudo G, Mannarino E. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sci*, 2004, 76, 775-782.

Mach F, Baigent C, Catapano L, Koskinas C, Casula M, Badimon L, Chapman M J, De Backer G G, Delgado V, Ference B, Graham I, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen T, Riccardi G, Richter J, Sabatine M, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, 2020, 41, 111–188.

Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, Dicklin MR, Schild AL, Rains TM. Prescription omega-3-acid ethyl esters reduce fasting and postprandial triglycerides and modestly reduce pancreatic  $\beta$ -cell response in subjects with primary hypertriglyceridemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011, 85, 143-148.

Maki KC, Lawless AL, Reeves MS, Dicklin MR, Jenks BH, Shneyvas E, Brooks JR. 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.

Maki KC, Lawless AL, Reeves MS, Kelley KM, Dicklin MR, Jenks BH, Shneyvas E, Brooks JR. Lipid effects of a dietary supplement softgel capsule containing plant sterols/stanols in primary hypercholesterolemia. *Nutrition*, 2013, 29, 96-100.

McCarty M. Policosanol safely down-regulates HMG-CoA reductase- potential as a component of the Esselstyn regimen. *Med Hypotheses*, 2002, 59, 268.

McKenney JM, Jenks BH, Shneyvas E, Brooks JR, Shenoy SF, Cook CM, Maki KC. 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.

Menendez R., Amor A.M., Rodeiro I., Gonzales R.M., Gonzales P.C., Alfonso J.L., Mas R. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch Med Res*, 2001, 32, 8-12.

Meng S, Wang LS, Huang ZQ, Zhou Q, Sun YG, Cao JT, Li YG, Wang CQ. Berberine ameliorates inflammation in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39, 406-411.

Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, Yamaga M, Hayashi A, Ide K, Ide S, Kitamoto T, Sakamoto K, Hattori A, Ishikawa T, Kobayashi J, Maezawa Y, Kobayashi K, Takemoto M, Inagaki M, Endo A, Yokote K. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2021, 30, 424-435.

Mori TA. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. *Food Funct*, 2014, 5, 2004-2019.

Morton Allyson, Furtado Jeremy, Amerine William, Kling Douglas, Davidson Michael and Sacks Frank, The effect of omega-3 carboxylic acids on apolipoprotein CIII-containing lipoproteins in severe hypertriglyceridemia, *Jour Clin Lipidol*, 2006, 10, 1442-1451.

Omega-3 masne kiseline, 2017, <https://vitamini.hr/>, pristupljeno 17.06.2022.

Ottestad I, Ose L, Wenersberg MH, Granlund L, Kirkhus B, Retterstøl K. Phytosterol capsules and serum cholesterol in hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, 2013, 228, 421-425.

Park Yongsoon, Harris William S., Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance, *Jour Lip Res*, 2003, 44, 455-463.

Phelps S, Harris WS. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids*, 1993, 28, 475-477.

Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*, 2018, 150, 398-402.

Polikožanol, 2005., <https://vitamini.hr>, pristupljeno 15.06.2022.

Polikožanol, 2018., <https://examine.com>, pristupljeno 15.06.2022.

Qiang X, Xu L, Zhang M, Zhang P, Wang Y, Wang Y, Zhao Z, Chen H, Liu X, Zhang Y. Demethyleneberberine attenuates non-alcoholic fatty liver disease with activation of AMPK and inhibition of oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472, 603-609.

Qiang Z, Lee SO, Ye Z, Wu X, Hendrich S. Artichoke extract lowered plasma cholesterol and increased fecal bile acids in Golden Syrian hamsters. *Phytother Res*, 2012 Jul, 26,1048-1052.

Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022, PMID: 32809726.

Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*, 2014, 112, 214-219.

Red yeast rice, 2013, <https://www.nccih.nih.gov>, pristupljeno 29.06.2022

Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev*, 2013, 71, 282-299.

Rosemary K. Newman and Sarah Lewis and Clarence Walter Newman and Robert J. Boik and Robert T. Ramage, Hypocholesterolemic effect of barley foods on healthy men, *Nutr Rep Intern*, 1989, 39, 749-760.

Sahebkar A, Pirro M, Banach M, Mikhailidis DP, Atkin SL, Cicero AFG. Lipid-lowering activity of artichoke extracts: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58, 2549-2556.

Saézn Rodríguez T, García Giménez D, de la Puerta Vázquez R. Choloretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine*, 2002, 9, 687-693.

Santini A, Novellino E. Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. *Br J Pharmacol*, 2017, 174, 1450-1463

Santos HO, Bueno AA, Mota JF. The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Pharmacol Res*, 2018, 137, 170-178.

Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Lynch D, Jensen JK, Hallén J, Atar D. Early impact of prescription Omega-3 fatty acids on platelet biomarkers in patients with coronary artery disease and hypertriglyceridemia. *Cardiology*, 2011, 118, 187-194.

Shamim S, Al Badarin FJ, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Red yeast rice for dyslipidemia. *Mo Med*, 2013, 110, 349-354.

Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent--a meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond*, 1994, 28, 39-45.

Sima A, Bulla A, Simionescu N. Experimental obstructive coronary atherosclerosis in the hyperlipidemic hamster. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1990, 22, 1-16.

Sima P, Vannucci L, Vetvicka V.  $\beta$ -glucans and cholesterol (Review). *Int J Mol Med*, 2018, 41,1799-1808.

Sinning D, Landmesser U. Low-density Lipoprotein-Cholesterol Lowering Strategies for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Focus on siRNA Treatment Targeting PCSK9 (Inclisiran). *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22, 176.

Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*, 2013, 5, 1417–1435.



Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med*, 2000, 133, 420-429.

Sun YE, Wang W, Qin J. Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97, doi: 10.1097/md.00000000000010255

Talati R, Baker WL, Pabilonia MS, White CM, Coleman CI. The effects of barley-derived soluble fiber on serum lipids. *Ann Fam Med*, 2009, 7, 157-163.

Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc*, 2010, 110, 719-726.

Tang X, Wei R, Deng A, Lei T. Protective Effects of Ethanolic Extracts from Artichoke, an Edible Herbal Medicine, against Acute Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Nutrients*, 2017, 9, 1000.

Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djoussé L. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 2015, 114, 831-843.

Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18, 149-154.

Trautwein EA, McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 2020, 12, 2671

Tricor, 2021., <https://halmed.hr>, pristupljeno 5.07.2022.

Uredba Komisije (EU) 2022/860 od 1. lipnja 2022. o izmjeni Priloga III. Uredbi (EZ) br. 1925/2006 Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu monakolinâ iz crvene fermentirane riže (Tekst značajan za EGP) (OJ L 151 02.06.2022, p.37

Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J, Apers S, Van Royen P. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13, 178.

Vetvicka V, Vetvickova J. Physiological effects of different types of beta-glucan. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2007, 151, 225-231.

Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 119, 599-605.

Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, 13, 474-483.

Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 4, doi: 10.1002/14651858.CD003335.pub3.

Yeh YY, Liu L. Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. *J Nutr*, 2001, 131, 989-993.

Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Shishehbor MH, Liu MH, Peng DQ, Li YL. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 2004, 110, 915-920.

## 8.SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Dislipidemija označava patološko stanje koje se manifestira kao neravnoteža koncentracije lipida, odnosno povišene vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida i snižene vrijednosti HDL-kolesterola. Predstavlja jedan od glavnih čimbenika razvoja ateroskleroze i s njome povezanih kardiovaskularnih bolesti. Poremećene koncentracije lipida primjer su patološkog stanja nastalog kako lošim prehranbenim navikama, tako i lošim stilom života. U svrhu pronalaska potencijalnih fitopreparata za prevenciju i liječenje dislipidemije sa znanstveno potkrijepljenim dokazima, pretraživane su baze podataka PubMed, Cochrane i ScienceDirect. Fitoterapeutici proučavani u ovom diplomskom radu, crvena riža, češnjak, beta-glukani, artičoka, fitosteroli, omega-3 masne kiseline, berberin, soja i polikozanol, kroz pregledana istraživanja pokazala su pozitivne blagotvorne učinke na vrijednosti lipidnih parametara djelujući na više meta (inhibicija sinteze, inhibicija apsorpcije i povećano izlučivanje kolesterola) uz minimalne nuspojave ukoliko se primjenjuju sukladno preporukama. Osim na vrijednosti lipida, određeni fitoterapeutici pokazali su pozitivne učinke na sam kardiovaskularni sustav. Trenutni podaci iz istraživanja ukazuju na potencijalnu mogućnost primjene fitoterapeutika kao ključnog alata u poboljšanju koncentracija lipida u plazmi kod ispitanika s blagom do umjerenom dislipidemijom uz niski kardiovaskularni rizik, kao samostalni dodatak prehrani ili kao kombinacija sa standardnom farmakoterapijom te ih je kao takve potrebno dodatno istraživati kroz dobro dizajnirana klinička ispitivanja.

### SUMMARY

Dyslipidaemia is a pathological condition that manifests itself as an imbalance in the concentration of lipids. It includes increased values of total and LDL-cholesterol and triglycerides and decreased values of HDL-cholesterol. Dyslipidaemia is one of the main factors in the appearance of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Imbalance of lipid concentrations is an example of a pathological condition caused by both bad nutrition habits and unhealthy lifestyle. In order to find potential phytopreparations for the prevention and treatment of dyslipidemia with scientifically supported evidence relevant data-bases were searched (PubMed, Cochrane and ScienceDirect). The phytotherapeutics studied in this thesis, red rice, garlic, beta-glucans, artichoke, phytosterols, omega-3 fatty acids, berberine, soy and policosanol, through reviewed studies have shown positive beneficial effects on concentrations

of lipid parameters by affecting multiple targets (synthesis inhibition, inhibition of absorption and increased excretion of cholesterol) with minimal side effects if they were used according to recommendations. In addition to lipid values, certain phytotherapeutics have also shown positive effects on the cardiovascular system. Current research results indicate the potential possibility of using phytotherapeutics as a key in improving plasma lipid concentrations in patients with mild to moderate dyslipidemia with low cardiovascular risk, used as an independent dietary supplement or in combination with standard pharmacotherapy. Also, there is a need for new researches of potential phytotherapeutics through well-designed clinical trials.

**9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC  
DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija/Medicinska biokemija  
Zavod za farmakognoziju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Fitoterapijski pristup liječenju dislipidemije s ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti

**Simona Melnjak**

#### SAŽETAK

Dislipidemija označava patološko stanje koje se manifestira kao neravnoteža koncentracije lipida, odnosno povišene vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida i snižene vrijednosti HDL-kolesterola. Predstavlja jednog od glavnih čimbenika razvoja ateroskleroze i s njome povezanih kardiovaskularnih bolesti. Poremećene koncentracije lipida čisti su primjer patološkog stanja nastalog kako lošim prehrambenim navikama, tako i lošeg stila života. U svrhu pronalaska potencijalnih fitopreparata za prevenciju i liječenje dislipidemije sa znanstveno potkrijepljenim dokazima, pretraživane su baze podataka PubMed, Cochrane i ScienceDirect. Fitoterapeutici proučavani u ovom diplomskom radu, crvena riža, češnjak, beta-glukani, artičoka, fitosteroli, omega-3 masne kiseline, berberin, soja i polikozanol, kroz pregledana istraživanja pokazala su pozitivne blagotvorne učinke na vrijednosti lipidnih parametara djelujući na više meta (inhibicija sinteze, inhibicija apsorpcije i povećano izlučivanje kolesterola) uz minimalne nuspojave ukoliko se primjenjuju sukladno preporukama. Osim na vrijednosti lipida, određeni fitoterapeutici pokazali su pozitivne učinke na sam kardiovaskularni sustav. Trenutni podaci iz istraživanja ukazuju na potencijalnu mogućnost primjene fitoterapeutika kao ključnog alata u poboljšanju koncentracija lipida u plazmi kod ispitanika s blagom do umjerenom dislipidemijom uz niski kardiovaskularni rizik, kao samostalni dodatak prehrani ili kao kombinacija sa standardnom farmakoterapijom te ih je kao takve potrebno dodatno istraživati kroz dobro dizajnirana klinička ispitivanja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 64 stranice, 2 tablice, 7 slika, i 129 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: dislipidemija, hiperlipidemija, kolesterol, crvena riža, monakolin, češnjak, artičoka, beta glukani, fitosteroli, omega-3 masne kiseline, berberin, soja, polikozanol

Mentor: **Dr. sc. Maja Bival Štefan**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Bival Štefan**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Biljana Blažeković**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Ana-Marija Domijan**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: srpanj 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacognosy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Phytotherapy approach to the treatment of dyslipidemia with the aim of preventing cardiovascular diseases

**Simona Melnjak**

#### SUMMARY

Dyslipidaemia is a pathological condition that manifests itself as an imbalance in the concentration of lipids. It includes increased values of total and LDL-cholesterol and triglycerides and decreased values of HDL-cholesterol. Dyslipidaemia is one of the main factors in the appearance of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Imbalance of lipid concentrations is an example of a pathological condition caused by both bad nutrition habits and bad lifestyle. In order to find potential phytopreparations for the prevention and treatment of dyslipidemia with scientifically supported evidence were searched PubMed, Cochrane and ScienceDirect. The phytotherapeutics studied in this thesis, red rice, garlic, beta-glucans, artichoke, phytosterols, omega-3 fatty acids, berberine, soy and policosanol, through reviewed studies have shown positive beneficial effects on concentrations of lipid parameters by affecting on multiple targets (synthesis inhibition, inhibition of absorption and increased excretion of cholesterol) with minimal side effects if they are used according to recommendations. In addition to lipid values, certain phytotherapeutics have also shown positive effects on the cardiovascular system. Current research results indicate the potential possibility of using phytotherapeutics as a key in improving plasma lipid concentrations in patients with mild to moderate dyslipidemia with low cardiovascular risk, used as an independent dietary supplement or in combination with standard pharmacotherapy. Also, there is a need for new researches of potential phytotherapeutics through well-designed clinical trials

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 64 pages, 2 tables, 7 pictures and 129 references. Original is in Croatian language.

Keywords: dyslipidemia, hyperlipidemia, cholesterol, red yeast rice, monacolin, garlic, artichoke, beta-glucans, phytosterols, omega-3 fatty acids, berberine, soy, policosanol

Mentor: **Maja Bival Štefan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Bival Štefan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Biljana Blažeković, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ana-Marija Domijan, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022.