

# NUTRACÊUTICOS NO MANEJO DAS DISLIPIDEMIAS: TERAPIA BASEADA EM EVIDÊNCIA

## NUTRACEUTICALS IN DYSLIPIDEMIA: THERAPY BASED ON EVIDENCE

ALINE ANTUNES PICININ<sup>1</sup>, GISELY CRISTINY LOPES<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário Ingá; 2. Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá, Docente do Curso de Graduação em Farmácia do Centro Universitário Ingá.

\*Centro Universitário Ingá, Rodovia PR 317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510, [prof.giselylopes@uninga.edu.br](mailto:prof.giselylopes@uninga.edu.br)

Recebido em 04/10/2016. Aceito para publicação em 14/12/2016

### RESUMO

Esta revisão teve com o objetivo avaliar as evidências clínicas do uso de nutracêuticos no manejo das dislipidemias, sob os aspectos de eficácia e segurança. Foram selecionados 5 alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde, registrados junto à ANVISA, entre eles: óleo de peixe, óleo de cártamo, óleo de coco, lecitina de soja e fitosteróis. Após avaliação dos produtos selecionados, constatou-se que os nutracêuticos avaliados, atuam na redução dos níveis de colesterol e LDL-C, principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, contribuindo para o aumento da expectativa de vida da população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nutracêuticos, dislipidemias, fitoterapia.

### ABSTRACT

This review aimed to evaluate the clinical evidence the use of nutraceuticals in the management of dyslipidemia, under the aspects of efficacy and safety. Were selected five foods with function claims and / or health properties, recorded ANVISA between them, fish oil, safflower oil, coconut oil, soy lecithin and phytosterols. After evaluation of selected products, it was found that the nutraceuticals evaluated, promotes lowering cholesterol levels and LDL-C, the main risk factors for cardiovascular disease, contributing to the increase in life expectancy of the population.

**KEYWORDS:** Nutraceuticals, dyslipidemias, phytotherapy.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morbimortalidade no mundo ocidental, sendo responsáveis por mais de 30% de todas as mortes, seguidas pelo câncer e doença respiratória crônica<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, o aumento na incidência das doenças cardiovasculares tende a persistir agravando as condições de saúde dos países em desenvolvimento<sup>2</sup>.

As dislipidemias, alteração dos níveis de lipídeos ou de lipoproteínas circulantes, é causada por alterações no metabolismo das espécies moleculares de lipídes, apre-

sentam etiologia multifatorial, sendo normalmente atribuídos a fatores genéticos e/ou ambientais, dieta inadequada e/ou sedentarismo<sup>3</sup>.

A arteriosclerose uma doença inflamatória crônica, que ocorre em resposta à agressão endotelial, principalmente na camada íntima de artérias de médio e grande calibre, tem íntimo reflexo das dislipidemias. Diversos estudos têm demonstrado que a doença aterosclerótica surge na infância, de forma silenciosa, progredindo significativamente a partir da terceira década de vida, e que a elevação de lipoproteínas aterogênicas - como a Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), Lipoproteína de Densidade Intermediária (IDL), Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL) e remanescentes de quilomícron -, estão associadas à agressão ao endotélio vascular e ao início da formação de placas ateroscleróticas<sup>4</sup>.

Epidemiologicamente, estudos recentes documentam uma relação causal entre os níveis séricos de colesterol elevados e a gênese da doença cardíaca coronária. Assim, hábitos alimentares contribuem para o agravamento da doença, ou para a manutenção da saúde<sup>2</sup>. Neste contexto, aos alimentos funcionais, apresentam a capacidade de proporcionar benefícios à saúde, além daqueles conferidos pelos nutrientes neles contidos, proporcionando assim a fusão da dieta terapêutica convencional como uma conduta dietoterápica funcional<sup>5,6</sup>.

Atualmente não existe um consenso mundial, a respeito do que são os nutracêuticos. A definição mais corriqueira afirma, em linhas gerais que o termo nutracêutico define o alimento ou ingrediente alimentar que proporciona benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças<sup>7</sup>, ou seja, uma substância de ocorrência natural com evidente efeito benéfico à saúde, que faça parte, como ingrediente, de alimentos específicos, alimentos funcionais ou suplementos alimentares<sup>8</sup>.

Neste sentido, atualmente são inúmeros os representantes de nutracêuticos que são comercializados para os mais diversos fins, ligados a prevenção de doenças ou manutenção da saúde<sup>9-11</sup>.

Considerando-se que os nutracêuticos, são uma opção terapêutica no manejo das dislipidemias, o presente

trabalho tem por objetivo avaliar sua eficiência e segurança no tratamento de pacientes acometidos por essa patologia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), PUBMED (Us National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library), com o intuito de realizar uma análise interpretativa sobre o uso racional da *nutracêuticos* em dislipidemias.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Identificação e caracterização do problema

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 31% da taxa de mortalidade, sendo proporcionalmente maior em mulheres do que em relação aos homens<sup>12</sup>.

O desenvolvimento de doenças cardiovasculares está relacionado a alguns fatores de riscos, e estes podem ser modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco não modificáveis estão relacionados com a idade, gênero e história familiar. Os fatores de risco modificáveis estão relacionados aos hábitos de vida, e algumas co-morbidades, como hipertensão, diabetes e dislipidemias<sup>13</sup>.

Clinicamente, as dislipidemias podem ser classificadas em quatro categorias laboratoriais, de acordo com o quadro abaixo.

Classificação laboratorial
Hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total- CT e ou LDL-colesterol LDL-C)
Hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triglicérides-TG)
Hiperlipidemia mista (aumento do CT e dos TG)
Diminuição isolada do HDL-colesterol (HDL-C) ou associada a aumento dos TG ou LDL-C.

**Fonte:** III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Quanto à classificação etiológica, as dislipidemias podem ser primárias ou secundárias<sup>14</sup>. As dislipidemias primárias são devidas os fatores genéticos, onde algumas só se manifestam em função da influência ambiental (dieta inadequada e sedentarismo). As dislipidemias secundárias podem ser causadas por outras doenças (hipo-

tireoidismo, diabetes, hipertensão, obesidade), pelo uso de medicamentos (altas doses de diuréticos, anabolizantes, corticosteroides) e aos hábitos de vida não adequados (má-alimentação, sedentarismo, tabagismo entre outros)<sup>14</sup>. Os valores referenciais do perfil lipídico são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Valores de referência lipídica para adultos.

Lípides	Valores (mg/dl)	Categoria
Colesterol Total (CT)	<200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥240	Alto
LDL-C	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	<130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto

**Fonte:** III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Um em cada cinco brasileiros tem concentração de colesterol total acima de 200,0 mg dL, ou seja, cerca de 38,9 milhões tem colesterol classificado como limítrofe ou alto. Estes valores representam 21,6% da população brasileira e colocam o Brasil próximo dos Estados Unidos, onde 25% dos americanos apresentam colesterol acima de 200,0 mg dL<sup>15</sup>.

O tratamento das dislipidemias implica basicamente na redução do colesterol total e do LDL-alvo. Após, a determinação do perfil lipídico e da classificação do tipo de risco em que o paciente se encontra, é proposto o tratamento (farmacológico e/ou não farmacológico). No tratamento farmacológico o arsenal terapêutico conta com as estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina e pravastatina entre outros). O tratamento com estatinas é a base do manejo farmacológico das dislipidemias<sup>16</sup>.

A utilização de medidas não-farmacológicas (MNF) é, entretanto, um coadjuvante fundamental e sugere-se, que em alguns pacientes, possam ser suficientes para a obtenção da redução dos índices lipídicos<sup>17</sup>.

Medidas higienodietéticas devem ser incentivadas a todos os pacientes com dislipidemias. Entre as MNF, as modificações no estilo de vida, na alimentação e a prática de exercícios físicos são as ações mais favoráveis a longo prazo para a redução do risco cardiovascular<sup>18,19</sup>.

### Considerações sobre nutracêuticos utilizados como coadjuvantes em dislipidemias

Atualmente, há cerca de 958 alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde, registrados junto à ANVISA, sendo destes, 13% produtos utilizados em dislipidemias. Este valor sofre frequentes alterações, pois a realidade do registro é muito dinâmica, uma vez que a situação dos produtos é constantemente modificada. Diariamente, novos produtos são registrados, enquanto outros perdem o registro, seja por indeferimento da solicitação de renovação, cancelamento do registro anteriormente concedido, ou seja, por caducidade, que é a caracterizada pela não solicitação de renovação de registro dentro do prazo legal.

Dentre os nutracêuticos registrados como coadjuvantes em dislipidemias, encontramos:

### **Óleo de peixe**

O óleo de peixe é uma importante fonte de ômega 3 (EPA e DHA), ácido graxo essencial ao organismo humano. Como não pode ser sintetizado pelo nosso organismo, é necessário sua obtenção através de alimentos ou suplementos alimentares<sup>20</sup>.

Os ácidos graxos são encontrados em concentrações expressivas em lipídios de peixe e animais marinhos, especialmente aqueles procedentes de regiões frias, e são considerados de grande importância no metabolismo, pois exercem funções biológicas específicas. O óleo de peixe tem em sua composição o DHA Ácido docosahexanóico (12%) e EPA Ácido eicosapentanoico (18%), estas concentrações variam dependendo do tipo de peixe de água fria usado para a extração<sup>21</sup>.

A principal indicação do óleo de peixe é auxiliar na prevenção de doenças cardiovasculares. Vários relatos de literatura, sugerem que a ingestão de óleo de peixe, ajuda a regular o colesterol no organismo<sup>20-23</sup>. Isso ocorre devido aos altos níveis de ômega 3, cujos benefícios incluem, não apenas a redução do colesterol, mas também propriedades anti-inflamatórias e efeitos positivos na composição corporal.

A dose recomendada para adultos é de 1000 mg ao dia.

### **Óleo de cartamo**

O óleo de Cártamo é extraído de sementes oleaginosas que possuem elevados teores de ácidos graxos essenciais, principalmente o ácido linoleico (60-80%) e oléico (20-40%)<sup>24</sup>.

Estudos indicam que o óleo de Cártamo possui propriedades sobre a regularização do nível de colesterol LDL e triglicerídeos, com aumento da imunidade, e normalização do perfil metabólico de lipídeos e insulina, refletindo sobre o aumento da definição muscular, proteção antioxidante, auxílio na produção endógena de substância anti-inflamatórias<sup>25</sup>.

Por se tratar de um antioxidante natural, possui pro-

priedade que podem acelerar o metabolismo das gorduras, auxiliando assim, no controle da obesidade. Isso ocorre porque seus nutrientes conseguem inibir a ação de uma enzima específica (LPL- Lipase Lipoproteica)<sup>26</sup>. A enzima LPL tem como função transferir a gordura presente na corrente sanguínea para o interior das células adiposas, responsáveis por armazenar a gordura corporal e que compõem o tecido adiposo do corpo humano. Quanto maior e mais intensa a atividade desta enzima maior a quantidade de gordura é armazenada dentro das células adiposas. Portanto, os nutrientes do óleo de Cártamo tem a capacidade de bloquear a ação da LPL, o que obriga o organismo a utilizar o estoque de gordura já existente como fonte de energia, que leva a lipólise<sup>27</sup>.

A dose recomendada para adultos é de 2000 mg ao dia.

### **Óleo de coco**

Em sua constituição são encontradas diversas substâncias, principalmente os ácidos graxos essenciais e o glicerol<sup>28</sup>. O óleo de coco apresenta um alto índice de ácido láurico, ácido mirístico e ácido caprílico, entre outros. O ácido láurico é um ácido graxo de cadeia média, que é transformado em monolaurina no corpo humano. O óleo de coco é um alimento complementar coadjuvante na prevenção de lesões ateróticas<sup>29</sup>. Deve ser consumido diariamente para que o organismo obtenha uma reserva de ácidos graxos.

O óleo de coco foi avaliado, em relação ao seu conteúdo de gordura saturada, e os estudos indicam que a gordura saturada presente em sua constituição, diferentemente do que se pensava, ajuda a prevenir doenças cardíacas, derrame e endurecimento das artérias<sup>30</sup>. Sua gordura saturada é diferente da gordura encontrada na carne ou outras gorduras vegetais, e é idêntica a um grupo especial de gorduras encontradas no leite materno que foram mostrados para melhorar a digestão, fortalecem o sistema imunológico e protegem contra infecções bacterianas, virais e fúngicas<sup>31</sup>.

A dose recomendada fica entre 10 e 30 g ao dia.

### **Lecitina de soja**

A lecitina é uma fosfatidilcolina poli-insaturada, que contém componentes básicos para as funções energéticas e estruturais de todas as membranas biológicas. São indispensáveis para os mecanismos de diferenciação, proliferação e regeneração celular. A lecitina pode ser extraída dos grãos de soja, sendo uma mistura complexa de fosfolipídeos triglicéridos e outras substâncias derivadas dos processos de refinamento do óleo<sup>32</sup>.

A lecitina de soja endogenamente é produzida pelo organismo em pequenas quantidades, e tem como função ajudar o fígado a metabolizar gorduras, facilitando seu transporte pelo sangue. Estudos recentes, sugerem que a lecitina de soja, ajuda a evitar a formação de ateromas,

diminuindo o colesterol LDL, com aumento o colesterol HDL, contribuindo desta forma em quadro de dislipidemias primárias e secundárias<sup>33</sup>. Segundo Rahmati e colaboradores (2014)<sup>34</sup>, a lecitina de soja, por seu poder emulsificante, ajuda na fragmentação da gordura, aumentando a eficácia da digestão.

A lecitina apresenta vários papéis na saúde cardíaca, incluindo a redução dos níveis de colesterol total e LDL<sup>33</sup>. A colina fornecida pela lecitina pode ajudar a reduzir altos níveis de homocisteína no sangue, que podem estar associados a danos nas artérias<sup>35</sup>.

As capsulas de lecitina de soja são utilizadas em concentrações de 0,5 a 1g ao dia, podendo-se aumentar até 2 g ao dia, dependendo das necessidades do paciente.

### Fitoesteróis

Fitoesteróis são indicados na prevenção de doenças cardiovasculares. São comercializados em formas farmacêuticas ou incorporados em alimentos<sup>36</sup>. Atualmente, são associadas as estatinas para tratamento de quadros de dislipidemias<sup>17</sup>. Estudos sugerem que a associação é bastante positiva, visto que agem em sinergia sobre as espécies moleculares de lípidos. Além disso, os efeitos adversos e desvantagens da monoterapia medicamentosa são, em geral, amenizados nesses casos<sup>17</sup>.

Aspectos relacionados à eficácia, segurança, e relação risco-benefício do uso dos fitoesteróis vem sendo avaliados<sup>36-38</sup>. O uso dos fitoesteróis para a redução dos níveis de LDL, está pautado principalmente à redução da absorção do colesterol pela competição entre os fitoesteróis, colesterol da dieta e colesterol biliar, devido à semelhança estrutural entre as moléculas, a competição na formação das micelas, bile-colesterol, no intestino, impedem a incorporação do colesterol à lipoproteína LDL, que é responsável pelo transporte do colesterol para os tecidos e, conseqüentemente, acúmulo nas artérias<sup>39</sup>.

O uso de fitoesteróis com propósitos terapêuticos tem sido realizado através da ingestão de nutracêuticos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) preconiza o uso dos fitoesteróis como auxiliares na redução da absorção de colesterol, no entanto, orienta que o consumo de produtos que contenham estes compostos deve ser associado a uma alimentação equilibrada e a hábitos de vida saudáveis.

A dose recomendada é de 2000 mg ao dia.

## 5. CONCLUSÃO

A manutenção de níveis plasmáticos baixos de colesterol e LDL-C em humanos é importante, pois as dislipidemias são o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Assim, intervenções dietéticas e farmacêuticas vêm sendo utilizadas com a finalidade de manutenção dos índices lipídicos

ideais. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem, eficácia e segurança dos nutracêuticos na redução dos níveis de colesterol e LDL-C, principais fatores de risco para doenças cardiovasculares.

A análise geral dos estudos referidos neste trabalho evidenciou que os nutracêuticos comercializados no Brasil, como agentes hipocolesterolêmicos mostram-se eficientes de prevenção de doenças cardiovasculares, uma vez que promovem a redução dos níveis de colesterol e/ou LDL-C, quando usados isoladamente ou quanto em associação a outros agentes hipocolesterolêmicos, como as estatinas.

Em relação à segurança, não foram relatados efeitos adversos importantes provenientes do emprego desses compostos. No entanto, apesar dos resultados evidenciam que o uso é seguro, é preciso cautela, pois são necessárias maiores evidências clínicas que comprovem qual é a dose segura para a administração desses compostos.

Pela avaliação dos estudos realizados sobre estes compostos, é possível atribuir uma grande importância dos nutracêuticos no aumento da expectativa de vida da população, uma vez que o aparecimento de doenças crônicas como a arteriosclerose, obesidade, osteoporose, hipertensão, diabetes e o câncer vem sendo uma grande preocupação por parte da população e dos órgãos públicos de saúde, sendo as medidas preventivas, tais como alimentação adequada e atividade física, medidas simples e baratas e que causam grande impacto sobre a saúde da população.

Neste contexto, os nutracêuticos são considerados promotores de saúde pelo fato de estarem associados a diminuição dos riscos de algumas doenças crônicas, uma vez que são encontrados em alimentos naturais ou preparados, contendo uma ou mais substâncias funcionais relacionadas ao bem-estar e saúde. No entanto é importante conscientizar a população sobre a necessidade de mudanças do comportamento, incentivando práticas saudáveis, com mudanças dos hábitos de vida que corroboram com a diminuição da incidência de doenças crônico-degenerativas.

## REFERÊNCIAS

- [01] Cardoso APZ, Nogueira MS, Hayashida M, Souza L de, Cesarino EJ. (2011). Aspectos clínicos e socioeconômicos das dislipidemias em portadores de doenças cardiovasculares. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 21(2), 417-436.
- [02] World Health Organization (WHO). *World Health Statistics Report*. Genova; 2006.
- [03] Santos, Maria Gisele dos Pegoraro, Marina, Sandrini, Fabiano, & Macuco, Emílio César. (2008). Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 90(4), 301-308.

- [04] Cardoso APZ, Nogueira MS, Hayashida M, Souza L de Cesarino EJ. (2011). Aspectos clínicos e socioeconômicos das dislipidemias em portadores de doenças cardiovasculares. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 21(2), 417-436.
- [05] Paschoal V. Alimentos para a saúde. *Revista Sadia Light*.dez.São Paulo,2001.
- [06] Paschoal V. (2003) Nutrientes Funcionais – Qualidade de Vida e Redução do Risco de Ocorrência de Doenças. *Revista Nutrição Saúde e Performance*. p.8-9.
- [07] Ferrari CKB. (2005). Bioquímica dos Alimentos Funcionais, Nutrição e Saúde. *Revista Nutrição Profissional*, 1(1): p 21-28.
- [08] Kwak N, Jukes DJ. (2001). Functional foods. Part 1: the development of a regulatory concept. *Food Control.*, 2: p.99-107.
- [09] Bricarello LP, Costa RP. (2001). Nutrição nas Dislipidemias – Atualização. *Revista Nutrição Saúde e performance: Anuário de Nutrição Clínica*.trimetral. p.14 -17.
- [10] Elias MC, Ito MT, Sleiman J. Atualizações no Tratamento Dietoterápico nas Dislipidemias. *Revista Nutrição Saúde e Performance:Anuário de Nutrição Clínica*.a.3.n.13.out-nov.São Paulo, 2001.
- [11] Ishimoto EY.Utilização de Alimentos Funcionais e Nutracêuticos na Prática Clínica: O Grande Desafio. *Revista Nutrição Profissional*. a. 1, n.1, bimestral, maio-jun 2005, p 29-37.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. *Caderno de informações de Saúde*. São Paulo, 2007.
- [13] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Envelhecimento e saúde da pessoa idosa*. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.192 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos, Cadernos de Atenção Básica, n. 19).
- [14] III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.
- [15] Cláudia M dos S, Claudileide SS, Edvânia C de A, Ilma KG de A, Alcides da SD, Poliana CC. Perfil lipídico e glicídico de pacientes atendidos em ambulatório e sua correlação com índices antropométricos. *Rev. Port. Cardiol.*, v. 32, n. 1, p. 35-41, 2012.
- [16] Shao H, Chen L, Xu J. Treatment of dyslipidemia in the elderly. *J. Geriatr. Cardiol.*, v.8, n.1, p.55 – 64, Mar.2011.
- [17] Eussen S *et al.* Support of drug therapy using functional foods and dietary supplements: focus on statin therapy. *The British Journal of Nutrition*, Cambridge, v. 103, n. 9, p. 1260-1277, Mar., 2010.
- [18] Moghadasian MH, Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence. *The American Journal of Medicine*, v. 107, p. 588-594, Dec., 1999.
- [19] Naghii MR, Darvishi P, Ebrahimpour Y, Ghanizadeh G, Mofid M, Hedayati M, Asgari AR. Effect of combination therapy of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on cardiovascular risk factors in rat. *J Oleo Sci.* 2012;61(2):103-11.
- [20] Mori TA. Effect of fish and fish oil-derived omega-3 fatty acids on lipid oxidation. *Redox Report* 2004; 9(4): 193-197.
- [21] Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on forearm vascular reactivity of the microcirculation in hyperlipidaemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264–1269.
- [22] Holub DJ, Holub BJ. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*; 2004; 263: 217–225.
- [23] Li X, Steiner M. Fish Oil: A Potent Inhibitor of Platelet Adhesiveness. *Blood* 1990; 76 (5): 938-945.
- [24] Rudolphi S, Becker HC., Schierholt A., Witzke-Ehbrecht SV, 2012. Improved estimation of oil, linoleic and oleic acid and seed hull fractions in safflower by NIRS. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 89, 363-369.
- [25] Le-Le Z, Ke T, Zheng-Hai T, Xiao-Jia C, Zhao-Xiang B, Yi-Tao W, and Jin-Jian L. *The American Journal of Chinese Medicine* 2016; 44(2): 197-226.
- [26] C. Cox, J. Mann, W. Sutherland, A. Chisholm, M. Skeaff J. Effects of coconut oil, butter, and safflower oil on lipids and lipoproteins in persons with moderately elevated cholesterol levels. *Lipid Res.* 1995 Aug; 36(8): 1787–1795.
- [27] Sabitha P, Vaidyanathan K, Vasudevan DM, Kamath P. Comparison of lipid profile and antioxidant enzymes among south Indian men consuming coconut oil and sunflower oil. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2009;24(1):76-81.
- [28] Khaled MMK, Antihyperlipidemic activity of the medicinal plants among Kadazan and Dusun communities in Sabah, Malaysia: a review, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Volume 4, Issue 10, October 2014, Pages 768-779.
- [29] Munshi RP, Joshi SG, Rane BN. Development of an experimental diet model in rats to study hyperlipidemia and insulin resistance, markers for coronary heart disease. *Indian Journal of Pharmacology.* 2014;46(3):270-276.
- [30] Horton JD, Cuthbert JA, Spady DK. Dietary fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels. *Journal of Clinical Investigation.* 1993;92(2):743-749.
- [31] Khoramnia A, Ebrahimpour A, Ghanbari R, Ajdari Z, Lai O-M. Improvement of Medium Chain Fatty Acid Content and Antimicrobial Activity of Coconut Oil via Solid-State Fermentation Using a Malaysian *Geotrichum candidum*. *BioMed Research International.* 2013;2013:954542.
- [32] Moré MI, Freitas U, Rutenberg D. Positive Effects of Soy Lecithin-Derived Phosphatidylserine plus Phosphatidic Acid on Memory, Cognition, Daily Functioning, and Mood in Elderly Patients with Alzheimer’s Disease and Dementia. *Advances in Therapy.* 2014;31:1247-1262.
- [33] Lin X, Ma L, Racette SB, Anderson Sparie CL, Ostlund RE. Phytosterol glycosides reduce cholesterol absorption in humans. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2009;296(4): G931-G935.
- [34] Rahmati NF, Mazaheri Tehrani M. Influence of different emulsifiers on characteristics of eggless cake containing soy milk: Modeling of physical and sensory properties by mixture experimental design. *Journal of Food Science and Technology.* 2014;51(9):1697-1710.
- [35] Lichtenstein, A.H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 1998; 128(10):1589-92.
- [36] Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients.* 2015;7(9):7965-7977.

- [37] Kietsirirote N, Leelawattana R. Effects of pravastatin, phytosterols, and combination therapy on lipid profile in HIV-infected patients: an open-labelled, randomized cross-over study. *BMC Research Notes*. 2015;8:294.
- [38] Lin X, Racette SB, Lefevre M, et al. Combined Effects of Ezetimibe and Phytosterols on Cholesterol Metabolism: A Randomized, Controlled Feeding Study in Humans. *Circulation*. 2011;124(5):596-601.
- [39] Lin X, Racette SB, Lefevre M, et al. The Effects of Phytosterols Present in Natural Food Matrices on Cholesterol Metabolism and LDL-Cholesterol: A Controlled Feeding Trial. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(12):1481-1487.