

SİTOSTEROLEMİ (β-SİTOSTEROLEMİ)

İdris MEHMETOĞLU, Abdullah SİVRİKAYA

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fak. Biyokimya ABD, KONYA

ÖZET

Amaç: Sitosterolemi; fitosterolemi olarak da adlandırılan, artmış plazma ve doku sterol konsantrasyonuyla karakterize, çok nadir görülen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Erken koroner ateroskleroza eğilim gösteren, tendon ve tüberoz ksantomlarıyla karakterizedir. Bu makalede sitosterolemi hastalığı ile ilgili bilgiler derlenmiştir. **Ana Bulgular:** Sağlıklı kişilerde total plazma bitki sterol konsantrasyonu 1 mg/dl'den daha az olduğu halde, sitosterolemi hastalarında bu oran 12-40 mg/dL kadar yükselmektedir. Sitosterolemi hastalarında, bitki sterollerini olarak başta sitosterol ve kampesterol artmış olmasına rağmen, aynı zamanda stigmasterol, avenasterol, brassikasterol, kampestanol ve sitostanol da bulunur. Sitosterolemi'nin ABCG8 ve ABCG5 proteinleri için genlerin herhangi birinde mutasyonlardan kaynaklandığı belirlenmiştir. ATP-bağlayıcı kaset (ABC) transport proteinleri bitki sterollerini intestinal hücrelerde bağırsak lümeni içerisine geri pompalayarak, sterol absorpsiyonunu azaltırlar. **Sonuç:** Sitosterolemi hastalığının teşhis ve tedavisinde yanılmamak için, şüpheli kişilerde mutlaka sitosterollerin ölçülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Bitki sterollerini, sitosterol

Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 171-

SUMMARY

SITOSTEROLEMIA (β-SITOSTEROLEMIA)

Aim: Sitosterolemia -also known as phytosterolemia- is a rare autosomal, recessively inherited disease characterized by elevated plasma and tissue plant sterol concentrations. Sitosterolemia is characterized by tendon and tuberous xanthomas and by a strong propensity toward premature coronary atherosclerosis. In this article information concerning sitosterolemia disease are reviewed. **Main Findings:** In contrast to healthy subjects with total plasma plant sterols less than 1 mg/dl, patients with sitosterolemia have plasma phytosterol levels in the range of 12 to 40 mg/dl. The main plant sterols in patients with phytosterolemia are sitosterol and kampesterol but also elevated levels of stigmasterol, avenasterol, brassikasterol, kampestanol, sitostanol are found. Sitosterolemia has

Haberleşme Adresi : **Dr. İdris MEHMETOĞLU**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, KONYA

e-posta: **imehmetoglu@hotmail.com**

Geliş Tarihi: 05.06.2007 **Yayına Kabul Tarihi: 26.12.2007**

been shown to result from mutations in either of the genes for 2 proteins (ABCG5 or ABCG8). These ABC transporters preferentially pump plant sterols out of intestinal cells into the gut lumen, thereby decreasing sterol absorption. **Results:** We believe that it is important to measure blood sitosterol levels in suspicious patients in order to get correct diagnosis and treatment the sitosterolemia.

Key words: Plant sterols –sitosterol

Sitosterolemili; fitosterolemi olarak da adlandırılan, artmış plazma ve doku sterol konsantrasyonu ile karakterize, çok nadir görülen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (1).

Sitosterolemili hastalarında, bitki sterollerini başta sitosterol ve kampesterol artmış olmasına rağmen, aynı zamanda stigmasterol, avenasterol, brassikasterol, kampestanol ve sitostanol da bulunur (2-7). sitosterolemili çok nadir görülen bir hastalıktır. Bugüne kadar dünya çapında yaklaşık 50 ile 80 arasında sitosterolemili hasta olduğu tespit edilmiştir (1,2,8). Majör bitki sterolü sitosterol olduğu için bu hastalığa sitosterolemili adı verilmiştir. Sitosterollerden de en fazla artanı β -sitosterol olduğu için hastalığa β -sitosterolemili de denir (8,9).

Sitosterolemili ilk olarak Bhattacharyya ve Connor (10) tarafından bulunmuştur. Bu araştırmacılar, tendon ksantoması bulunan fakat plazma kolesterol düzeyleri normal olan iki kız kardeş üzerinde yaptıkları araştırmalarında, bu kardeşlerde fiziksel, mental ve biyokimyasal anomalilere de rastlamamışlardır. Kolesterol ölçümlerinde bu kardeşlerin ailesel hiperkolesterolemiye benzemedikleri sonucuna da varılmıştır. Daha sonra yapılan sitosterol ölçümlerinde kız kardeşlerin plazma β -sitosterol düzeyleri 27,1-17,7 mg/100ml, kampesterol düzeyleri 9,7-8,2 mg/100 ml ve stigmasterol seviyeleri 0,5-0,5 mg/100ml olarak bulunmuştur. Plazma β -sitosterol ve kampesterolünün yaklaşık %60'ının ester halde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan ileri tetkiklerde, sağlıklı kişilerde bitki sterollerinin normal absorpsiyonunun %5'ten az olduğu halde, bu hastalarda %24 ve %28 olduğu belirlenmiştir.

Sitosterolemili hastalarının kan ve çeşitli dokularında bitki sterollerini fazla miktarda biriktiği için, erken koroner ateroskleroza doğru bir

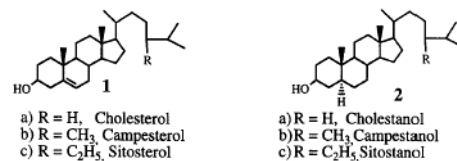
eğilim gösterirler. Tedavi edilemeyen bu durum morbidite ve mortalitede önemli bir artışa sebep olmaktadır. sitosterolemili otozomal genetik bir durum olduğu için cinsiyet ayırımı olmamakla birlikte erkeklerin sitosterolemili'nin ciddi komplikasyonlarına daha eğilimli olabileceği bildirilmiştir (11,12).

Plazmada bitki sterollerinin artmasıyla ksantomatozisli sitosterolemili ve serebrotendinöz ksantomatozis olmak üzere çok nadir görülen iki çeşit lipit depo hastalığı görülmektedir. Serebrotendinöz ksantomatozis'te şiddetli nörolojik disfonksiyon, katarakt, pulmoner anomaliler ve endokrin hipofonksiyon ortaya çıkmaktadır. Ksantomatozisli sitosterolemili ise artrit, artralji ve hemolitik bozukluklar oluşmaktadır (13,14).

SİTOSTEROLLERİN EMİLİMİ VE BİYOKİMYASI

Sitosterollerin kimyasal yapıları kolesterole çok benzemektedir (şekil 1). Yan zincir grubu farklılığıyla kolesterolden ayrılırlar. 40'dan fazla bitki sterolü tanımlanmıştır. İnsan vücudunda en çok bulunan bitki sterollerini, kolesterolün 24-metil ve 24-etil analogları olan kampesterol ve sitosteroldür (2,15).

Bitki sterollerini bitkisel yağ, tohum, fındık, ceviz ve bazı sebze ve meyvelerde bulunur (16). Sitosterol ve kampesterolün bitki membranlarında membran akışı ve permeabilitesini regüle ettiği, stigmasterolün ise hücre prolifere

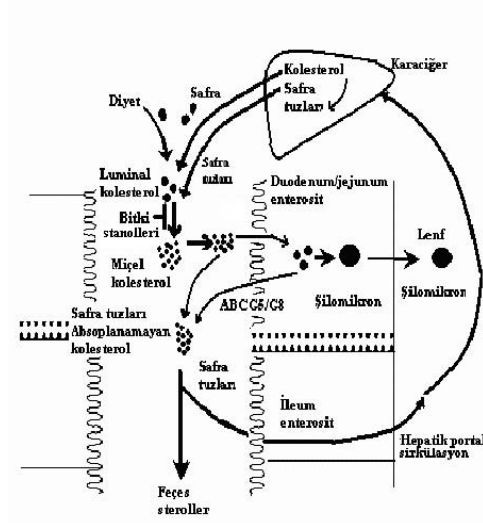


Şekil 1: (2)

rasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir (17).

Çeşitli populasyonlarda günlük olarak ortalama 167-437 mg bitki sterollerini alındığı bildirilmiştir. Daha fazla tüketildikleri zaman kolesterolün misel oluşumunu engelleyerek absorpsiyonunu inhibe ederler. Özellikle sitostanol barsırsaktan kolesterol emiliminin etkili bir inhibitörüdür. Genelde plazma kolesterol seviyelerini düşürmede diğer bitki sterollerinden daha etkili olduğuna inanılmaktadır. Bitki sterollerinin ağızdan ve parenteral alınımının her ikisi de plazma kolesterolünün konsantrasyonlarında azalmaya yol açmaktadır. Bu düşüş sadece barsakta kolesterol emiliminin inhibisyonuna değil, aynı zamanda hepatik ve barsak kolesterol metabolizmasının üzerindeki diğer etkilere de bağlı olmaktadır. Bitki sterollerini ile barsak kolesterol absorpsiyonunun inhibisyonu de novo hepatik kolesterol sentezini stimüle etmektedir (16,18). Sağlıklı kişilerde total plazma bitki sterol konsantrasyonu 1mg/dL'den daha az olduğu halde, sitosterolemili hastalarda bu oran 12-40 mg/dL kadar yükselmektedir (2).

Steroller gaz kromatografisi veya HPLC yöntemiyle analiz edilirler. sitosterolemili hastalarının ksantom biyopsileri, bitki sterollerinin artmış seviyelerini içermektedir. sitosterolemili'deki ksantomlar homozigot familial hi-



Şekil 2: Diyetle alınan bitki sterollerinin enterosit'e alınması

perkolesterolemi'den şikayeti olan hastalar-dakine çok benzemektedir (2,3,14,19,20).

Diyet bitki sterollerinin intestinal hücreye girişinin pasif yolla olduğu bildirilmiştir. Büyük bir miktarı sonradan ATP-bağlayıcı kaset (ABC) transport proteinler yoluyla barsak lümeni içine geri pompalanır (14) (Şekil 2). ATP bağlayıcı kaset proteinler aminoasit, lipid, protein, inorganik iyon, peptit, sakkarit, metal ve ilaçların taşınmasında rol alırlar. ATP'nin hidroliziyle açığa çıkan enerji ile bu substratlar taşınırlar. ABC çeşitli prokaryotik ve ökaryotik zar proteinlerinde mevcuttur. İnsanda yaklaşık olarak 50 adet ABC transport protein olduğu bildirilmektedir. sitosterolemili hastalığıyla ilişkili olanlar ABCG8 ve ABCG5 proteinleridirler (24).

Bitki sterollerini metabolize edilemediği için bunların plazma konsantrasyonları intestinal absorpsiyona bağlıdır (2). Diyetle alınan bitki sterollerinin tek kaynağıdır. İnsanlarda ve diğer memelilerde diyetle alınan kolesterol %40 oranında emilebilirken, bitki sterollerinin yaklaşık %5'i emilmektedir. Bu yüzden sağlıklı kişilerdeki bitki sterollerinin plazma seviyeleri çok düşüktür. sitosterolemili hastalarda ise sterollerin emilim oranı çok artar (5,8,12).

Absorpsiyon oranları bitki sterollerini arasında değişiklikler arz eder. Emilmemiş fitosteroller koprostanol ve koprostanon gibi metabolitler oluşturmak için barsak mikroflorası tarafından bakteriyal transformasyona uğrayabilirler (8,12,16).

Bitki sterollerini hayvanların karaciğerinde, adrenal bezde, ovaryumunda ve testisinde birikebilirler. Bu gözlemler, fitosterollerin steroid hormonların prekürsörleri gibi kullanılabilirliklerini düşündürmektedir (16).

Son yıllarda doymuş bitki sterollerini, kolesterol absorpsiyonunu düşürücü olarak margarinler içersine katılmaktadır. Avrupa'da sitostanol esteri ihtiva eden margarinler lipid düşürücü gıda olarak satılmaktadırlar (22). Yapılan çalışmalarda bitki sterollerinin kolon kanseri gelişimini de engellediği bildirilmektedir (23).

sitosterolemili hastalarında laboratuvar bulgusu olarak artmış bitki sterol seviyelerinin yanı sıra, normal, hafif ve orta derecede artmış plazma kolesterol seviyeleri, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bazı vakalarda kronik hemolitik anemi görüldüğü bildirilmektedir. β -sitosterol ve kampesterol ile zenginleştirilmiş diyetle beslenen ratlarda karaciğer mikrozomlarında artmış membran sertliği görülmüştür (2,16).

SİTOSTEROLEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Sitosterolemili hastalardaki metabolik defekt gastrointestinal yoldan sitosterollerin hiper absorpsiyonuna neden olur ve kolesterol sentezi değiştirilir. Bitki sterollerini sitosterolemili hastalar dahil olmak üzere sağlıklı kişilerde de endojen olarak sentezlenmeyip sadece diyetle alınırlar. Karaciğer, bitki sterollerini safraya atmada kolesterole göre daha çok tercih eder (2,11,14).

Sitosterolemili hastalardan akut miyokard infarktüsünden ölmüş bazı genç kişilerin otopsisinde, yaygın koroner ve aortik ateroskleroz bulunmuştur. En genç hasta 13 yaşında ölmüş bir erkek çocuğudur. Diğeri 17 yaşında angina pectoris gelişen ve egzersiz sırasında akut bir miyokard enfarktüsünün aniden gelişmesiyle ölen bir kişidir. Hastanın koroner arterlerinin histolojik araştırmasında sol ön inen koroner arterinde %60 oklüzyon olduğu tespit edilmiştir (16).

Genetik olarak değerlendirildiğinde hastalığın otozomal resesif bir bozukluk olduğu dikkat çekmektedir. Bu hastalık iki genli insan 2p21 kromozomu üzerindeki özel bir gen lokusu (STSL) üzerinde gösterilmiştir. Daha sonra ise sitosterolemiliye sebep olan ABCG8 ve ABCG5 transport proteinleri bulunmuştur. Bu iki protein birbirine komşu olarak 2p21 bandı üzerinde birbirine bitişik şekilde yer alırlar. ABCG5 ve ABCG8 transport proteinleri intestinal mukoza hücrelerinin apikal membranında ve hepatositlerin kanaliküler membranında ve safra kesesi epitel hücrelerinde bulunurlar. Bunlar barsakta esterifiye olmayan intraselüler sterollerini, kolesterol ve bitki sterollerini lümenin içine geri pompalar. Ka-

raciğerde sterollerini safra içine pompalarlar. Safra kesesinde ise bu proteinler aracılığıyla safranin sterol içeriğinin düzenlenmesi sağlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sitosterolemili'nin ABCG8 ve ABCG5 proteinleri için genlerin herhangi birinde mutasyonlardan kaynaklandığı belirlenmiştir. Pasif olarak absorbe edilen bitki sterollerinin bağırsak içine geri pompalama aktivitesi bozulmuştur. Böylece, bu sterollerin birikmesiyle karaciğer sekresyonu azalır. Karaciğerin bitki sterollerini safraya boşaltma yeteneği bozulur (1-3,7,9,25-27).

Fareler üzerinde ABCG5 ve ABCG8 protein yapısı bozularak, ABCG5 ve ABCG8 proteinlerinin öneminin araştırıldığı bir çalışmada, bu farelerin diyetel olarak bitki sterollerinin absorpsiyonunda 2-3 kat artış olurken, plazma sitosterol oranında da 30 katı bir artış görülmüştür (26).

İn vitro olarak yüksek β -sitosterol seviyeleri (0,7 mmol/L'ye kadar) insan göbek bağı veni endotelial hücrelerinde daralma meydana getirebilmektedir. Bu gözlemler β -sitosterolün çok yüksek plazma konsantrasyonlarının, muhtemel olarak sitotoksik etkilere sahip olabileceğini ve hücre fonksiyonlarına engel olabileceğini düşündürmektedir (16).

Safra kesesi epitel hücrelerinde bulunan ABCG5/G8 proteinleri safra sekresyonunun düzenlenmesinde bu organda önemli bir rol oynar. Safra kesesi bu proteinler aracılığıyla safranin sterol içeriğinin düzenlenmesini sağlar. Köpek safra kesesi epitel hücre kültürlerinde yapılan bir çalışma ile de bu bilgiler doğrulanmıştır (24).

Sitosterolemili hastalarda HMG-CoA redüktaz aktivitesi azalmış, hepatik LDL - reseptör sayısı da artmıştır. Safra asidi sentez enzimlerinin (sterol 27-hidroksilaz ve kolesterol 7 alfa-hidroksilaz) aktiviteleri homozigot sitosterolemili hastalarında inhibe olmaktadır(16).

Yapılan bir çalışmada, sitosterolemili iki kız kardeşin karaciğer biyopsileri ve ani ölüm sonucu ölen kişilerin karaciğer biyopsilerinden izole edilen mononükleer lökositlerde

sitosterolemili kızlarda HMG-CoA redüktaz aktivitesinin diğer gruba göre 7 kat daha düşük olduğu bulunmuştur. Enzimdeki azalmanın bu kardeşlerdeki kolesterol sentezindeki azalmayla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bir başka deyişle, düşük kolesterol sentezinin sitosterolemilik hücrelerde HMG-CoA redüktaz aktivitesindeki azalmadan kaynaklandığı belirlenmiştir (28).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sitosterollerin yüksek plazma konsantrasyonlarının üreme organlarında ters etkilere yol açabileceği belirtilmiştir. Sitosterollerin günde kg başına 0,5'den 5mg'a kadar subkutan uygulanmasının, ratlarda testis ağırlığında ve sperm sayısında önemli bir azalma oluşturduğu görülmüştür (16). Ratlarda üreme sistemine bitki stanol esterlerinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada da, %4,4 stanol esteri ilave edilmiş bir diyetle beslenme sonucu testislerin ağırlıklarında önemli bir artış bulunmuştur. Aynı zamanda sperm sayımlarında değişiklikler ve tedavi edilmiş gruplarda dişi ve erkek fertilité indeksinde artış görülmüştür (16).

Bitki sterollerinin Açil-CoA-kolesterol açiltransferaz ve Lesitin:kolesterol açiltransferaz ile yağ asidi esterifikasyonuna uğradığı ve sitosterolün C24 deki etil grubundan dolayı C24 safra asidine dönüşümünün engellendiği kaydedilmiştir. Bitki sterollerini karaciğer enzimleri ile karaciğerde C21 safra asitlerine metabolize edilebilmektedir (23).

Yapılan çalışmalarda zengin sitosterol diyeti verilen ratların plazma ve dokularında bitki sterol seviyeleri artmış ve felç eğiliminin yaşam süresini azalttığı bildirilmiştir. Pozitif aile öyküsü olan 26 sitosterolemili hasta ile aile öyküsü pozitif olmayan 27 hastanın plazma bitki sterol seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, pozitif aile öyküsü olan hastalarda plazma kampesterol %30 ve sitosterol %29 oranında daha yüksek bulunmuştur (2).

Salen ve ark (30) , sitosterolemili'li homozigot bir hasta, bu hastanın heterozigot annesi ve sağlıklı 3 kişide kampestanolün absorpsiyonunu araştırmışlardır. Bu amaçla, homozigot hastaya 2mg/gün kampestanol ihtiva eden

bir diyet, heterozigot anneye ve sağlıklı kişilere de 540mg/gün kampestanol ve 1,9mg/gün sitostanol diyeti vermişlerdir. Plazma kampestanol düzeylerini gaz-sıvı kromatografisi ile ölçmüşlerdir. Kampestanol seviyelerini homozigot'ta $0,72 \pm 0,03$ mg/dl, heterozigot'ta $0,09 \pm 0,04$ mg/dl ve sağlıklı kişilerde $0,05 \pm 0,03$ mg/dl olarak bulmuşlardır.

Hiperkolesterolemili 590 kişinin plazma kolesterol seviyelerini düşürmek için bitki sterolü verilmiş ve hastalarda total kolesterol düzeyinde ortalama %10' luk ve LDL kolesterol seviyelerinde %13'lük bir düşüş olduğu bulunmuştur (16).

Salen ve ark (11) heterozigot anne ve baba ve onların homozigot sitosterolemili kızları ve 5 kişilik kontrol grubu üzerinde yaptıkları araştırmalarında, bu kişilere günlük 500 mg kolesterol ve 100 mg sitosterol (24-etilkolesterol) alacak şekilde diyet uygulamışlardır. Homozigot hastada plazma kolesterol ve apolipoprotein B konsantrasyonlarını hafif yüksek, sitosterol seviyelerini ise heterozigot anne ve babadan 25-58 kez daha yüksek bulmuşlardır. Kolesterol absorpsiyonu kontrol grubunda %48 olduğu halde, heterozigotlarda %59-%84, homozigotta ise %62 olarak tespit edilmiştir. Homozigot sitosterol absorpsiyonu (%34), heterozigot anne ve baba'dan 2,3-2 kat, normal kontrolden ise 6,8 kat daha yüksek olduğu, ayrıca homozigotta kolesterol sentezinin önemli ölçüde baskılandığı görülmüştür.

Gylling ve Miettinen (31) postmenopozal hiperkolesterolemili 23 kadın üzerinde margarin ve tereyağı içerisine bitki sterollerinden belirli bir miktar ilave ederek kolesterol seviyelerinin nasıl etkilendiğini araştırmışlardır. Sitostanol esterce zengin margarin (kampestanol ile sitostanol oranı 1/11), kampestanol esterce zengin margarin (kampestanol ile sitostanol oranı 1/2), sitostanol esterce zengin tereyağı (kampestanol ile sitostanol oranı 1/13) ve normal tereyağını günlük 25 gr olarak hastalara vermişlerdir. Margarin periyodu 6'şar hafta devam ettikten sonra 8 haftalık ara verilmiştir. Tereyağı periyodu ise 5'er

hafta devam etmiştir. Sonuçta, serum trigliserid düzeylerinde normal ev diyeti ile margarin ve tereyağı uygulamasında önemli bir değişiklik görülmezken, serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri margarin periyodunda normal ev diyetine göre önemli düzeyde azalmış, HDL-kolesterol düzeyleri ise önemli ölçüde artmıştır. Sitostanol esterce zengin tereyağı periyodunda serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri normal tereyağı periyoduna göre önemli derecede azalırken, HDL-kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik bulunamamıştır.

SİTOSTEROLEMİ'NİN TEDAVİSİ

Sitosterolemi için en etkili tedaviler kolestiramin veya kolestipol gibi safra asidi reçineleri, düşük bir sterol diyeti veya ileum bypass cerrahisidir. Kolestiraminin (12g/gün.) 4 homozigot sitosterolemik hastaya uygulanmasıyla plazma sitostanol, kampestanol, sitosterol ve kampesterol seviyelerinde %40 ile %60'a kadar olan azalmalar meydana gelmiştir. Başka bir çalışmada kolestiraminin (günde 8'den 15gr'a kadar) tek başına veya düşük bir sterol diyetiyle beraber, sitosterolemili hastaların %50'si kadarında bitki sterolünün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bütün hastalar tedaviye aynı cevabı verememektedir. Bazı tedavi edilmiş hastalarda ksantoma derecesinde, angina pektoris sıklıdığında, artritik ataklarda iyileş-

meler görülmüştür. Kolestipol tedavisi ve diyetel düzenleme sonucu plazma kolesterol konsantrasyonunun %25 ile %30 'a kadar azaldığı, sitosterol konsantrasyonunun ise %12 (1,05'den 1,02mmol/L'ye) azaldığı bildirilmiştir (16,32).

Son zamanlarda sitosterolemili hastaları ezetimibe isimli bir ilaçla da tedavi edilmektedir. Bu ilacın bitki sterollerinin absorpsiyonunu azaltıp, serum konsantrasyonlarını düşürdüğü ve intestinal kolesterol absorpsiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Ezetimibe (molekül ağırlığı 409,4 kDa) hızlıca emilir ve barsakta glukuronidasyon'a uğrar. Daha sonra enterohepatik olarak sirkülasyona uğrar. İnsanlardaki yarılanma ömrü 24 saattir. Trigliserid ve yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonunu etkilemediği, bitki sterol ve stanollerinin ise yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonunu engelleyebileceği bildirilmiştir (1,2,18,29).

Sonuç olarak, sitosterolemi, tedavisi mümkün olan nadir bir genetik hastalıktır. Hastalığın bilinmesi, teşhis ve tedavisinin anlaşılması büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, bitki sterollerinin ve stanollerinin yağda çözünen vitaminlerin emilimi üzerinde de etkili olabileceği ve bu konunun da araştırılması gerektiği kaydedilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109(8):966-71.
2. Sudhop T, Bergmann KV. Sitosterolemia – a rare disease are elevated plant sterols an additional risk factor?. *Z Kardiol* 2004; 93:921–28.
3. Patel SB, Klett EL, Anh GS, Yu H, Chen J, Pandit B et al. Sitosterolemia; of mice and man. *International Congress Series* 2004; 1262:300-04.
4. Heimer S, Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Dean M, Beil FU et al. Mutations in the human ATP-binding cassette transporters ABCG5 and ABCG8 in sitosterolemia. *Human Mutation* 2002; 20(2): 151.
5. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nature genetics* 2001; 27:79-83.
6. Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC, Hobbs HH. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Human Mutation* 2000; 18(4):359-60.
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Comment In Science* 2000; 290(5497):1709-11.

8. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *American Journal Of Human Genetics* 2001; 69(2): 278-90.
9. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Current Opinion In Lipidology* 2001; 12(2):141-9.
10. Bhattacharyya AK, Connor WE. Sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J.Clin.Invest* 1974; 53(4):1033-43.
11. Salen G, Tint GS, Shefer S, Shore V, Nguyen L. Increased sitosterol absorption is offset by rapid elimination to prevent accumulation in heterozygotes with sitosterolemia. *Arteriosclerosis And Thrombosis* 1992; 12(5), 563-8.
12. Patel SB, Salen G, Hidaka H, Kwiterovich PO, Stalenhoef AF, Miettinen TA et al. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *The Journal Of Clinical Investigation* 1998; 102(5):1041-4.
13. Salen G, Horak I, Rothkopf M, Cohen JL, Speck J, Tint GS et al. Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis. *J. Lipid Res* 1985; 26: 1126-33.
14. Kuksis A. Plasma non-cholesterol sterols. *Journal of Chromatography A* 2001; 935(1-2): 203-36.
15. Igel M, Giesa U, Lutjohann D, von Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *Journal Of Lipid Research* 2003;44(3):533-8.
16. Moghadasian MH, Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence. *The American Journal of Medicine* 1999; 107(6): 588-94.
17. Schaller H. *Prog. Lipid Res* 2003; 42:163-75.
18. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Lippincott Williams & Wilkins* 2003; 14(3):233-40.
19. Sinsabaugh RL, Antibus RK, Jackson CR, Karpanty S, Robinson M, Liptak M et al. A Sitosterol Assay For Fine-Root Mass In Soils. *Soil Biol. Biochem* 1996; 29(1):39-44.
20. Hidaka H., Nakamura T, Aoki T, Kojima H, Nakajima Y, Kosugi K et al. Increased plasma plant sterol levels in heterozygotes with sitosterolemia and xanthomatosis. *J. Lipid Res* 1990; 31:881-88.
21. Dayal B, Ertel NH, Rapole KR, Asgaonkar A, Salen G. Rapid hydrogenation of unsaturated sterols and bile alcohols using microwaves. *Steroids* 1997; 62:451-4.
22. Jones PJH, Howell T, MacDougall DE, Feng JY, Parsons W. Short-Term Administration of Tall Oil Phytosterols Improves Plasma Lipid Profiles in Subjects With Different Cholesterol Levels. *Metabolism* 1998; 47:751-6.
23. Ling WH, Jones PJ. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57(3):195-206.
24. Stefkova J, Poledne R, Hubacek JA. ATP-Binding Cassette (ABC) Transporters in Human Metabolism and Diseases. *Physiol. Res* 2004; 53:235-43.
25. Klett EL, Lee MH, Adams DB, Chavin KD, Shailendra BP. Localization of ABCG5 and ABCG8 proteins in human liver, gall bladder and intestine. *BMC Med* 2004; Mar 24; 2(1): 5.
26. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, Von Bergmann K, Lutjohann D, Cohen JC et al. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* 2002; 99(25):16237-42.
27. Shulenin S, Schriml LM, Remaley AT, Fojo S, Brewer B, Allikmets R et al. An ATP-binding cassette gene (ABCG5) from the ABCG (White) gene subfamily maps to human chromosome 2p21 in the region of the Sitosterolemia locus. *Cytogenetics And Cell Genetics* 2001; 92(3-4): 204-8.
28. Nguyen LB, Shefer S, Salen G, Ness GC, Tint GS, Zaki FG et al. A Molecular Defect in Hepatic Cholesterol Biosynthesis in Sitosterolemia with Xanthomatosis. *J. Clin. Invest* 1990; 86:923-31.
29. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA et al. Effectiveness and Tolerability of Ezetimibe in Patients with Primary Hypercholesterolemia: Pooled Analysis of Two Phase II Studies. *Clin Ther* 2001; 23:1209-30.
30. Salen G, Xu G, Tint GS, Batta AK, Shefer S. Hyperabsorption and retention of kampestanol in a sitosterolemic homozygote: comparison with her mother and three control subjects. *Journal Of Lipid Research* 2000; 41(11):1883-9.
31. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol Reduction by Different Plant Stanol Mixtures and With Variable Fat Intake. *Metabolism* 1999; 48(5):575-80.
32. Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. *Cardiovascular Drug Reviews* 2002; 20(4):255-70.