





---

**Número d'expedient**

2005FI00487

---

**Paraules clau:** cal que esmenteu cinc conceptes que defineixin el contingut de la vostra memòria.  
Fitoesterols; Colesterol; EPIC; PREDIMED; cardiovascular.

---

**Data de presentació de la justificació**

9/02/2009

---

Nom i cognoms i signatura  
del/de la investigador/a

VERÓNICA ESCOBAR MARTÍNEZ

Vistiplau del/la responsable de la sol·licitud





---

**Resum del projecte:** cal adjuntar dos resums del document, l'un en anglès i l'altre en la llengua del document, on s'esmenti la durada de l'acció

---

**Resum en la llengua del projecte** (màxim 300 paraules)

**Introducció.** Els fitoesterols són components importants de la dieta Mediterrània. La seva ingesta augmenta les concentracions en sang i les concentracions elevades s'han relacionat amb un augment de risc cardiovascular. Però el síndrome metabòlic (SMet) s'associa a concentracions baixes de fitoesterols. En aquest treball hem investigat la relació entre fitoesterols del plasma i la dieta amb la presència de factors de risc cardiovascular, incloent el SMet, i malaltia cardiovascular. També s'han avaluat factors socioeconòmics que influencien els hàbits dietètics.

**Mètodes.** S'ha realitzat un anàlisi retrospectiu en l'estudi PREDIMED amb dades basals i a l'any d'una intervenció dietètica per avaluar la influència dels fitoesterols de la dieta en el perfil lipídic dels participants. En l'estudi EPIC d'Espanya s'ha realitzat un anàlisi transversal per analitzar factors socials i dieta, i un estudi cas-control per avaluar el risc de desenvolupar malaltia cardiovascular segons les concentracions plasmàtiques de fitoesterols.

**Resultats.** El consum de fitoesterols amb la dieta habitual s'ha relacionat amb la ingesta d'aliments saludables, amb una millora del perfil lipídic en els participants del PREDIMED i amb un increment dels fitoesterols plasmàtics. Aquest increment es va associar en l'estudi EPIC amb una millora dels factors de risc cardiovascular, una disminució del risc de patir malaltia cardiovascular o qualsevol component del SMet o el propi síndrome. Fa 10 anys la població espanyola seguia un patró de dieta mediterrània i era accessible a tothom independentment de la posició socioeconòmica.

**Conclusions.** Les concentracions de fitoesterols plasmàtics semblen ser marcadors fiables d'un risc cardiometabòlic menor i un menor risc de patir malaltia cardiovascular. Ja que aquests elements són abundants en els aliments que característicament es consumeixen a Espanya, és necessari evitar que siguin difícils d'aconseguir per un encariment en el mercat i es generin desigualtats en salut a causa de l'alimentació.

---

**Resum en anglès** (màxim 300 paraules)

**Introduction.** Phytosterols are important components of the Mediterranean diet. Phytosterol intake increases its concentration in plasma and higher phytosterol levels have been related with an increased cardiovascular risk. But Metabolic syndrome (MetS) is associated with low phytosterol levels. In the present work we have investigated the relationship between plasma and dietary phytosterols with cardiovascular risk factors, including MetS, and cardiovascular disease. Also socioeconomic factors that influence dietary habits have been analysed.

**Methods.** A retrospective analysis was performed in the PREDIMED study with data from baseline and 1-year of a dietary intervention to evaluate the influence of dietary phytosterols in lipid profile of PREDIMED participants. A cross-sectional analysis was done in the Spanish EPIC study in order to analyse social and dietary factors, and a case-control study to evaluate the cardiovascular disease risk related to phytosterol concentrations.

**Results.** Phytosterol intake with the habitual diet has been related with healthy food intake, with a lipid profile improvement in the PREDIMED participants and with an increase of plasmatic phytosterols. This increase was associated in the EPIC study with an improvement of cardiovascular risk factors, a decrease in the risk of suffering cardiovascular disease or any MetS component or the own syndrome. Ten years ago the Spanish population follow a Mediterranean diet pattern and food was accessible to





---

**Resum en anglès** (màxim 300 paraules) – continuació -.  
everybody independently of the socioeconomic position.

Conclusions. Phytosterol plasmatic levels seem to be reliable markers of a low cardiometabolic risk and a low risk of suffering cardiovascular disease. Because this elements are abundant in characteristically consumed food in Spain, is necessary avoid an increase in its price because they will be difficult to get and that this will generate health inequality because of food access.

---

**2.- Memòria del treball** (informe científic sense limitació de paraules). Pot incloure altres fitxers de qualsevol mena, no més grans de 10 MB cadascun d'ells.

## Introducció

Els esterols que ingerim amb els aliments es componen de colesterol d'origen animal i esterols vegetals o fitoesterols. Els fitoesterols són components importants dels cereals integrals, els fruits secs, les llavors i els olis derivats i, per tant, d'una dieta rica en vegetals. El sitosterol i el campesterol són les principals formes moleculars (1). Aquests compostos estan relacionats estructuralment amb el colesterol, però la seva molècula té un pes molecular major i és més hidrofòbica, característica que li confereix una major afinitat per les micel·les intestinals. Així doncs, el colesterol és desplaçat de les micel·les i es limita la quantitat disponible per ser absorbida (2). Malgrat és indiscutible que els fitoesterols redueixen l'absorció intestinal del colesterol, i per això s'utilitzen a dosis farmacològiques (1,5 a 2 g) com agents hipocolesteromiants (3), el mecanisme d'aquest efecte encara no està prou aclarit (4). El contingut de fitoesterols en la dieta habitual és similar al del colesterol (150-450 mg/dia) (5), però la seva absorció intestinal és menys eficient. Degut a la seva baixa absorció i la ràpida eliminació biliar, les concentracions fisiològiques de fitoesterols al plasma són de l'ordre de  $10^{-3}$  les del colesterol (6).

La baixa absorció de fitoesterols comparada amb la de colesterol s'atribueix a una resecretió activa al lumen intestinal, un procés que està mediat pels transportadors ABCG5 i ABCG8. Els defectes genètics en aquests transportadors (7) causen sitosterolemia, una estranya malaltia autosòmica recessiva que es caracteritza per hiperabsorció intestinal





d'esterols, augment de les concentracions de fitoesterols plasmàtics, xantomes i arteriosclerosi accelerada. Degut al suposat paper patogènic de la concentració elevada de fitoesterols a la sitosterolèmia, s'ha proposat que aquesta podria ser també aterogènica a individus no sitosterolèmics (3,8,9).

Les concentracions plasmàtiques de campesterol o sitosterol i els seus quocients amb el colesterol reflexen l'eficiència de l'absorció intestinal de colesterol (10), mentre que les de lathosterol, un precursor del colesterol, són un bon índex de la síntesi endògena de l'esteroide (11). Existeix una relació recíproca entre síntesi i absorció de colesterol, de manera que les persones que sintetitzen poc tendeixen a absorbir molt i viceversa (12), la qual cosa és coherent amb el precís control homeostàtic del metabolisme del colesterol. És ben conegut que la obesitat s'associa a un augment de la síntesi de colesterol (13), i això s'ha confirmat en estudis recents del grup de Miettinen (14). Aquests autors també han mostrat que el síndrome metabòlic (SMet), la diabetis i la resistència a la insulina es caracteritzen per una síntesi augmentada de colesterol (determinada per l'increment de les xifres plasmàtiques de lathosterol) junt amb una menor absorció de l'esteroide (determinada per unes concentracions plasmàtiques disminuïdes de fitoesterols) (15-17). Per tant, existeix una contradicció entre el presumpte risc cardiovascular de les concentracions moderadament elevades de fitoesterols i el que la situació oposada (concentracions baixes de fitoesterols) passi en el SMet, una entitat d'elevat risc cardiovascular. Per altra banda, el consum d'una dieta naturalment rica en fitoesterols i, per tant saludable, s'associa a increments modestos de les concentracions plasmàtiques de fitoesterols (11,18). A més, dos grans estudis transversals recents han mostrat una associació inversa entre la ingesta de fitoesterols amb la dieta habitual i les concentracions plasmàtiques de colesterol total i LDL (19,20), cosa que suggereix de nou que les concentracions moderadament elevades de fitoesterols s'associen a un menor risc cardiovascular i no a un major. Per intentar resoldre aquestes contradiccions hem investigat en dos estudis realitzats a Espanya, l'estudi *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) (21) i l'estudi *PREvención con Dieta MEDiterránea* (PREDIMED) (22), dos objectius principals. Un, si els fitoesterols naturals de la dieta (no suplementats) són bioactius per reduir el colesterol; i dos, si un augment de fitoesterols al plasma degut a un increment de la ingesta de fitoesterols es relaciona amb la presència de factors de risc cardiovascular, incloent el SMet i amb malaltia cardiovascular conseqüentment.

Per altra banda, no podem tenir en compte la dieta sense tenir en compte els hàbits dietètics i els elements que els influencien. És ben conegut que els hàbits dietètics juguen un paper clau en l'estat de la salut i que una dieta de baixa qualitat està associada a una salut pitjor. Aquests elements interaccionen amb la disponibilitat i el preu del menjar influenciant doncs la qualitat de la dieta habitual (23). Degut a que hi ha factors socials i econòmics que poden condicionar la dieta habitual, vam voler estudiar com a tercer objectiu de l'estudi EPIC, quina relació hi havia entre el nivell d'educació, com a mesura de posició socioeconòmica (24), el gènere i la ingesta de fitoesterols com a marcador de menjar saludable.





Així doncs, l'objectiu d'aquest treball és estudiar la relació dels fitoesterols amb la salut en la població espanyola des del punt de vista de l'epidemiologia cardiovascular i tenint en compte factors socials.

## Mètodes

### *Disseny i participants de l'estudi PREDIMED*

L'estudi PREDIMED és un assaig clínic per 5 anys multicèntric, randomitzat i controlat. Els criteris d'inclusió eren ser homes de 55 a 80 anys i dones de 60 a 80 anys que complissin com a mínim 1 o 2 criteris, diabetis tipus 2 ó 3 o més factors de risc: tabaquisme; hipertensió (pressió arterial  $\geq 140/90$  mm Hg o tractament amb drogues antihipertensives); colesterol-LDL  $\geq 4.14$  mmol/L o tractament amb drogues hipolipidèmiques; colesterol-HDL  $\leq 1.04$  mmol/L; índex de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; o història familiar de malaltia cardiovascular prematura. La dislipidèmia es va definir pel límit dels nivells de colesterol-LDL i/o els de colesterol-HDL definits prèviament i/o concentracions de triglicèrids  $\geq 2.24$  mmol/L. Els criteris d'exclusió van ser tenir història de malaltia cardiovascular, qualsevol malaltia crònica, addicció a drogues o alcohol, i història d'al·lèrgia o intolerància a oli d'oliva o nous. Es va publicar en estudis previs informació sobre l'estudi (22). Els participants es van aleatoritzar en 3 grups, dues dietes mediterrànies suplementades amb oli d'oliva verge (OOV) o fruits secs, o van ser aconsellats per seguir una dieta baixa en greix (BG). Els participants van omplir un qüestionari de freqüència d'aliments (QFA) validat de 137 ítems (25) i se'ls va realitzar mesures antropomètriques i venipuntura en el reclutament i després d'un any d'intervenció.

Aquest anàlisi inclou 106 participants escollits a l'atzar de llistes de dos centres de reclutament (Hospital Clínic, Barcelona i Hospital Sant Joan, Reus) entre aquells individus que havien proveït QFA i mostres de sang en el basal i a l'any i que no estaven utilitzant suplementes de fitoesterols. El reclutament va tenir lloc entre l'Octubre del 2004 i el Decembre del 2005.

Tots els participants van firmar el consentiment informat al protocol, que va ser aprovat pels comitès ètics i d'investigació clínica corresponents.

### *Dietes de l'estudi PREDIMED*

Dietistes entrenades van dur a terme la intervenció dietètica que es va basar en reunions individuals i grupals trimestrals. Les dietistes van donar consell per seguir les dietes Mediterrànies o dieta BG i van proveir material escrit amb descripcions dels menjars recomanats i llistes de compra de temporada i receptes. Com es descriu prèviament (22), les guies generals per la dieta Mediterrània era la utilització abundant d'oli d'oliva; consum diari de  $\geq 2$  racions de vegetals i  $\geq 3$  racions de fruita fresca; consum setmanal de  $\geq 3$  racions de llegums, fruits secs o llavors, i peix o marisc; escollir carns blanques (aviram o conill) en comptes de carns vermelles o processades; com a mínim un got de vi al dia pels bebedors habituals; i cuinar com a mínim un parell de vegades a la setmana amb salsa feta de tomàquet tallat, all i ceba cuits a foc lent en oli d'oliva. També es van donar instruccions de





limitar el consum de productes làctics rics en greix, begudes carbonatades, productes de pastisseria industrial, patates de bossa, i menjars precuinats fora de casa. Les recomanacions pel grup BG van seguir la mateixa guia excepte que es va dissuadir la utilització d'oli d'oliva i el consum de nous. Els participants dels grups de dieta Mediterrània van rebre provisions gratuïtes d'OOV (1L per setmana) o de fruits secs (30g per dia, com 15g de nous, 7.5g d'ametlles i 7.5 d'avellanes). Als participants del grup d'OOV se'ls va recomanar consumir un mínim de 50mL d'oli d'oliva al dia. L'excés es va proporcionar per millorar l'adherència, calcular per la necessitat de la família i permetre suficient oli d'oliva per fregir.

El consum de menjar es va derivar dels QFA. El consum d'energia i nutrients es va calcular de taules de composició espanyoles. La ingesta de fitosterols i els seus components es van estimar mitjançant una base de dades de menjar espanyola (26).

#### *Disseny i participants de l'estudi EPIC*

L'EPIC és un estudi prospectiu i de col·laboració entre 10 països europeus dissenyat per investigar els determinants dietètics del càncer (21). La població espanyola de l'estudi EPIC inclou 41.446 individus (27). Els participants eren voluntaris sans, principalment donants de sang, amb una edat de 29 a 69 anys en el moment del reclutament. Es van reclutar entre Octubre de 1992 i Juliol de 1996 a cinc regions, tres al nord (Astúries, Navarra i Gipúzkoa) i dos al sud (Múrcia i Granada). Mitjançant entrevistes personals, cada participant va proporcionar qüestionaris amb informació sobre característiques socio-demogràfiques; components de l'estil de vida, incloent consum d'aliments i hàbit de fumar; i història clínica, que comprenia el diagnòstic previ d'hipertensió, hiperlipidèmia, diabetis mellitus o malaltia cardiovascular i utilització de medicaments. De tots els participants es van obtenir mesures antropomètriques [alçada i pes, amb el càlcul de l'IMC en  $\text{kg}/\text{m}^2$ , i la circumferència de la cintura] mitjançant procediments estàndar i una mostra de sang en tubs amb citrat. La mostra de sang es va obtenir després d'un dejú nocturn en un 60% dels subjectes d'estudi.

Es va realitzar un estudi de casos i controls per establir una relació entre el consum de fitoesterols i els fitoesterols de la sang amb malaltia cardiovascular. Els casos es van definir com a participants que havien tingut un infart de miocardi fatal o no fatal o una angina que requerís un procediment de revascularització. Els participants que tenien un diagnòstic previ de malaltia cardiovascular validat van ser exclosos dels anàlisis ( $n=193$ ). Després d'un temps de seguiment mig de 10 anys dels participants, es van detectar 609 casos confirmats de malaltia cardiovascular, i es van escollir a l'atzar aproximadament la meitat ( $n=306$ ) per incloure'ls en aquest estudi. Es va aparellar cada cas amb dos controls per centre, sexe, edat (marge de 5 anys), i temps de reclutament (marge de 3 mesos).

Per estudiar la relació entre el SMet i els seus components amb els fitoesterols de la dieta i el sèrum vam analitzar aquestes alteracions en els 630 individus controls que es van aparellar amb els casos d'infart de miocardi. Degut a que a la cohort EPIC no es va determinar la pressió arterial en el moment del reclutament, per aquest estudi es va considerar una definició conservadora del SMet per la presència de 3 o més dels següents 4





criteris: obesitat visceral (circumferència de cintura  $\geq 88$  per dones i  $\geq 102$  per homes); triglicèrids en dejú (concentració  $\geq 150$  mg/dl); glucosa en dejú (concentració  $\geq 110$  mg/dl i/o presència de diabetis mellitus tipus 2); colesterol-HDL (concentració  $< 50$  mg/dl en dones i  $< 40$  mg/dl en homes) (28).

Finalment, per estudiar la relació entre el consum de fitoesterols de la dieta i la classe social (valorada a partir del nivell d'estudis assolit i categoritzada com: sense estudis, primària, secundària o universitat) i el gènere es va realitzar un estudi transversal en tots els participants de la branca espanyola de la cohort EPIC. L'estudi va incloure doncs 1,446 individus (25,812 dones i 15,634 homes).

Tots els participants van firmar el consentiment informat al protocol, que va ser aprovat pels comitès ètics i d'investigació clínica corresponents.

#### *Evaluació dietètica de l'estudi EPIC*

La informació sobre la ingesta de menjar durant l'any previ al reclutament es va recollir mitjançant un qüestionari validat d'història dietètica computeritzat. Es va estructurar per menjars, i es va registrar la freqüència de consum d'aliments tenint en compte la variació estacional; malgrat que el qüestionari era obert, contenia una llista dels aliments i receptes més comuns. Apart de la freqüència, es va registrar el mètode de preparació i la quantitat de cada aliment consumit; el tamany de la porció consumida es va calcular a partir de mesures de fotografies, unitats naturals i mesures familiars. La quantitat final de cada aliment consumit es presenta com ingesta diària en grams. La ingesta d'energia i nutrients es va estimar utilitzant una taula de conversió en una base de dades computeritzada recopilada especialment per l'estudi EPIC d' Espanya (29). La ingesta de fitoesterols totals i els seus components principals es va estimar a partir de la base de dades d'aliments espanyols desenvolupada per Jiménez-Escrig et al. (26).

#### *Anàlisis de laboratori*

Les mostres de plasma i cèl·lules sanguínies (buffy coat) es van codificar i es van remetre a un laboratori central per a la seva conservació a  $-80^{\circ}\text{C}$  fins al moment de l'anàlisi. La glucosa es va mesurar pel mètode de glucosa-oxidasa en les mostres en dejú. El colesterol i els triglicèrids es determinaren per procediments enzimàtics; els triglicèrids només es van mesurar en les mostres en dejú. El colesterol-HDL es va quantificar després de la precipitació amb àcid fofotúngstic i clorur magnèsic. La concentració de colesterol-LDL es va calcular com colesterol total menys colesterol-HDL menys triglicèrids/5 quan la concentració de triglicèrids era  $\leq 300$  mg/dL en les mostres en dejú, i pel mètode homogeni de Daiichi Pure Chemicals Company (N-geneous® LDL, Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA) quan els triglicèrids eren  $> 300$  mg/dL i en les mostres que no es recolliren en dejú. Les determinacions es van fer en un autoanализador ADVIA 1800 (Siemens Healthcare Diagnostics, Madrid, Espanya). Es va obtenir DNA genòmic per determinar el genotip de la apolipoproteïna E (apoE) mitjançant el mètode de Hixson i Vernier (30).





Les concentracions dels esterols no-colesterol es determinaren per cromatografia de gasos utilitzant una modificació del mètode de Heinemann et al. (31). Com estàndar intern es va afegir al plasma 0.1 mL d'epicoprostanol (2 µg). Després de la hidròlisi alcalina, extracció i derivació a trimetilsilil èsters, els esterols es quantificaren en una columna capil·lar no polar de 30-m (TRB-Esterol, Teknokroma, Barcelona) equipada amb detector d'ionització de flama en un aparell de cromatografia de gasos (AutosystemTM, Perkin Elmer, Norwalk, CT, EEUU). A cada sèrie es quantificaren el lathosterol, el campesterol i el sitosterol. Els esterols s'expressen com quocients de colesterol (µg/mg colesterol). Els coeficients de variació inter-intra-assaig van ser de 5.0% i 3.2% pel lathosterol, 1.9% i 1.6% pel campesterol i 2.0% i 1.8% pel sitosterol, respectivament.

#### *Anàlisis estadístics*

Les variables contínues es van descriure mitjançant la mitja i la desviació estàndar i les qualitatives com a número (%). Per analitzar les variables de laboratori, la mitja de dos mesures es va utilitzar com a valor final. Els valors amb una distribució esbiaixada es van transformar en el seu logaritme natural per l'anàlisi. Per estudiar les relacions entre variables contínues es va utilitzar el coeficient de correlació de Pearson.

En l'estudi PREDIMED per comparar les variables basals entre els 3 grups es va utilitzar l'anàlisi de la variança (ANOVA) o els tests Xi-quadrat. Els canvis a un any d'energia, ingesta de nutrients, lípids del sèrum i esterols no-colesterol es van analitzar mitjançant ANOVA ajustant per edat, sexe i pes basal. Per construir un model predictiu del canvi de colesterol-LDL es va utilitzar un anàlisi de regressió lineal múltiple.

En l'anàlisi de casos i controls de participants de l'estudi EPIC, la ingesta de fitoesterols i els fitoesterols i triglicèrids del plasma tenien una distribució esbiaixada i es van presentar com a medianes i rang interquartil. Els subjectes control es van categoritzar en tercils d'ingesta de fitoesterols i de fitoesterols ajustats per colesterol, i vam utilitzar ANOVA, Xi-quadrat i Kruskal-Wallis segons era apropiat, per calcular les proves de tendència per factors de risc cardiovascular. Les proves desaparellades T, Xi-quadrat o Mann-Whitney es van utilitzar per comparar variables entre casos i controls. El quocient de probabilitat (OR) i els intervals de confiança (CI) del 95% per calcular el risc de patir malaltia cardiovascular segons els quocients de fitoesterols plasmàtics es van calcular per regressió logística condicional utilitzant el procediment PHREG (software estadístic SAS, v. 9, SAS Institute, Cary, NC), estratificat pel set cas-control.

En l'anàlisi del SMet en els controls de l'estudi EPIC també es van presentar com a medianes i rang interquartil la ingesta de fitoesterols i els fitoesterols i triglicèrids del plasma. Es van estimar les OR ajustades del SMet i els seus components mitjançant un anàlisi de regressió logística.

En l'estudi dels fitoesterols i la classe social es va utilitzar ANOVA amb les proves post hoc Bonferroni per comparar les mitges de les variables contínues entre els diferents nivells d'educació assolits separats per sexe. Per construir models ajustats per sexe per avaluar



l'associació entre la ingesta de fitoesterols i l'estat socioeconòmic es va fer servir anàlisi de regressió lineal múltiple.

Les proves estadístiques es van realitzar amb SPSS, v 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) i la significació es va establir com  $P < 0,05$ .

## Resultats

### *Estudi PREDIMED*

El 85% dels subjectes de l'estudi tenien més de 60 anys i varis factors de risc cardiovascular. La dieta basal que seguien tots els individus era semblant a la dieta Mediterrània recomanada excepte per l'elevada ingesta de productes làctics i carn. La ingesta d'aliments concrets, energia i nutrients va ser similar entre els grups. A l'any, bàsicament va haver-hi un augment d'OOV i de fruits secs en els grups suplementats amb aquests aliments però els participants no van augmentar de pes. En quant als nutrients, a destacar l'increment en el consum de fitoesterols pels dos grups de dieta Mediterrània però no en el grup BG. A més, el grup suplementat amb fruits secs va augmentar el consum d'energia, fibra, greix i AGP. El grup BG va disminuir el consum de colesterol a l'any (dades no mostrades).

La **figura 1** mostra la contribució dels principals grups d'aliments a la ingesta de fitoesterols a l'any de la intervenció. Els màxim contribuïdors són els olis seguits pels vegetals i les fruites, mentre les llegums i els fruits secs (excepte en el grup suplementat) contribuïen de forma minoritària.

Les dietes Mediterrànies suplementades amb OOV o fruits secs es van associar amb reduccions significatives del colesterol-LDL (-4.2% and -6.8%, respectivament) i del quocient colesterol-LDL/HDL (-6.1% and -9.5%, respectivament), i el grup de fruits secs va mostrar un augment del colesterol-HDL (5.2%).

Els canvis en el colesterol total i LDL no es van correlacionar amb els canvis de la ingesta de fitoesterols, AGS, fibra o colesterol, però els canvis del sitosterol del sèrum es va correlacionar de forma negativa amb els canvis de colesterol total ( $r = -0.285$ ;  $P = 0.003$ ) i colesterol-LDL ( $r = -0.256$ ;  $P = 0.008$ ).

Finalment, es va utilitzar un anàlisi de regressió múltiple stepwise per construir un model predictiu de la resposta lipídica, amb el canvi de colesterol-LDL com a variable depenent i amb totes les variables basals i el seu canvi a l'any com a independents. Aquelles variables que es van associar de forma independent amb el canvi del colesterol-LDL ( $R^2$  ajustada = 0.22) van ser: colesterol-LDL basal [coeficient de regressió (B) = -0.236;  $P < 0.001$ ], canvi del quocient sitosterol/colesterol (B = -0.158;  $P = 0.011$ ), i l'ús d'estatines (B = -0.203;  $P = 0.032$ ).

### *Estudi EPIC*

El consum mig de fitoesterols de tota la cohort (n=899) va ser de 301 mg/d. Quan vam dividir la població control (n=592) en tercils de consum de fitoesterols el quocient de fitoesterols/colesterol incrementava (**Figura 2**). Les correlacions d'aliments i nutrients amb la ingesta de fitoesterols ajustades per sexe, edat i energia van mostrar relacions directes amb





aliments i nutrients saludables (fruita, llegums, cereals, fibra, proteïna vegetal i AGP; i negatives amb proteïna animal, AGS i colesterol.

Els subjectes control es van tornar a dividir en tercils però de sitosterol/colesterol i les concentracions més elevada d'aquest fitoesterol es van associar directament amb les concentracions de colesterol-HDL i la ingesta de fitoesterols, i inversament amb l'IMC, la circumferència de cintura i les concentracions de glucosa, triglicèrids, colesterol/cHDL i el quocient lathosterol/colesterol (**taula 1**).

L'anàlisi de casos i controls va desvetllar que, com era d'esperar, els casos tenien més factors de risc cardiovascular i un perfil lipídic pitjor en comparació amb els controls, però els fitoesterols de la sang no van ser diferents entre casos i controls.

En la **taula 2** podem observar com els ORs per desenvolupar malaltia coronària sense ajustar i ajustats per tercils dels quocients de sitosterol i campesterol van resultar protectors pels tercils superiors de sitosterol (disminució del risc del 41% pel tercil superior comparat amb l'inferior), mentre que no hi havia diferències significatives entre els tercils de campesterol.

En l'anàlisi del desenvolupament de SMet en els controls d'aquest estudi podem veure en la **figura 3** les OR ajustades pels components evaluats del SMet i el propi síndrome calculat pels criteris ATPIII (32) o IDF (33). Es pot observar com el sitosterol és protector pel desenvolupament de qualsevol dels components (excepte la hipertensió) o el propi síndrome i que el lathosterol segueix el patró contrari.

En l'anàlisi de tota la població espanyola de l'estudi EPIC vam analitzar els nutrients i fitoesterols de la dieta segons la posició econòmica calculada pel nivell d'estudis assolit en homes i dones per separat. Les diferències van ser mínimes i sense rellevància fisiològica (34). El model de regressió lineal ajustat de la ingesta de fitoesterols (**taula 3**) va mostrar una disminució en el consum dels subjectes que tenien un grau més elevat d'estudis en ambdós sexes. En el model ajustat els homes i dones sense educació formal consumien més fitoesterols comparats amb els d'educació universitària [8.7 mg/d (3.9 - 13.5) i 13.1 mg/d (9.7 - 16.4); respectivament]. Els homes consumien 13.9 mg/d (11.9 - 15.8) més fitoesterols que les dones quan es va analitzar tota la població i el sexe es va introduir a l'anàlisi de regressió.

## Discussió

En aquest projecte s'ha avaluat la relació dels fitoesterols de la dieta habitual amb la salut en dos estudis realitzats en població espanyola. El consum de fitoesterols de la dieta s'ha relacionat en ambdós estudis amb la ingesta d'aliments saludables que són característics de la dieta Mediterrània com ho són els olis vegetals, els cereals o les llegums. Un augment d'aliments rics en fitoesterols, com els fruits secs o l'oli d'oliva verge, es va relacionar en l'estudi PREDIMED amb una millora del perfil lipídic en persones d'avançada edat assintomàtiques però amb diversos factors de risc cardiovascular. Per altra banda, l'augment de la ingesta de fitoesterols amb la dieta habitual es va traduir en un increment dels fitoesterols a la sang en els dos estudis. En l'estudi EPIC a més, aquelles persones que





tenien concentracions més elevades de fitoesterols al plasma també tenien una ingesta major de fitoesterols amb la seva dieta en comparació a aquells que tenien concentracions més baixes. En els diferents estudis realitzats amb els participants de la branca espanyola de l'estudi EPIC podem extraure varies conclusions. Una, que un augment en les concentracions sèriques de fitoesterols es va relacionar directament amb concentracions elevades de colesterol-HDL i indirectament amb obesitat, obesitat visceral i concentracions elevades de glucosa o triglicèrids. Dos, que les concentracions elevades de sitosterol (principal fitoesterol en l'alimentació) es van associar a una disminució del 41% de risc de patir malaltia cardiovascular. I tres, que el risc de tenir qualsevol component del SMet o el propi síndrome es va relacionar amb tenir concentracions baixes de sitosterol i elevades de lathosterol (marcador de síntesi de colesterol). Per últim i com a dada important, l'anàlisi de dades de 10 anys enrere, ha mostrat que el patró de dieta mediterrània està prou instaurat en la població espanyola i és accessible, a diferència d'altres països europeus(6), a les persones independentment de la posició socioeconòmica que tinguin.

La ingesta de fitoesterols en matrius naturals com poden ser els fruits secs o l'oli d'oliva verge, produeix efectes beneficiosos en els individus que ho consumeixen. En l'estudi PREDIMED, les persones que van participar en el grup de dieta Mediterrània amb suplementació d'OOV o fruits secs van mostrar reduccions del colesterol-LDL després d'un any d'intervenció dietètica a expenses dels canvis en el consum d'AGS o fibra, dos determinants importants de la dieta de les concentracions del colesterol-LDL. Malgrat i el petit augment en el consum de fitoesterols en la dieta i el discret augment dels seus nivells en sang produït en conseqüència, aquesta disminució del colesterol-LDL segueix la relació descrita d'estudis clínics que han utilitzat dosis farmacològiques (35). Per això, la suposada aterogenicitat de l'augment dels fitoesterols del sèrum (8,9) hauria de ser qüestionada quan parlem de poblacions que consumeixen dietes riques en vegetals, fruits secs i olis vegetals com la dieta Mediterrània. Sembla ser doncs, que l'augment del consum de fitoesterols amb la dieta habitual té un efecte beneficiós i que petites quantitats són bioactives com a agents hipolipemiant.

La controvèrsia sobre si les concentracions elevades de fitoesterols del plasma són un factor de risc cardiovascular en individus no sitosterolèmics s'ha fet visible en diversos estudis epidemiològics amb troballes inconsistentes (36-42). En l'estudi de casos i controls dut a terme dins la branca espanyola de la cohort EPIC, els nostres resultats suggereixen que els fitoesterols estan associats amb un risc reduït de patir malaltia cardiovascular i concorden amb els resultats d'estudis recents (40-42).

Les concentracions de fitoesterols en sang incrementen amb l'augment del consum de fitoesterols de la dieta. Però hi ha altres factors que determinen les xifres d'esterols circulants com ho són l'adipositat excessiva i la resistència a la insulina associada, que s'acompanyen amb un augment de la síntesi de colesterol (reflexat per increment del lathosterol plasmàtic) i una reducció de la seva absorció (reflexat per una disminució de la sitosterolemia) (14-17). Hi ha evidències de que en la regulació de l'homeòstasi del colesterol existeix una sinèrgia per la qual els canvis en la síntesi resulten en una resposta oposada de l'absorció (12). En





concordança amb aquests conceptes i d'acord amb estudis previs (39), els nostres resultats mostren com el marcador plasmàtic d'absorció sitosterol s'associa directament amb el colesterol-HDL i inversament amb l'adipositat, glucosa, triglicèrids i el marcador de síntesi de colesterol, el lathosterol, mentre que el lathosterol plasmàtic mostra les associacions oposades. El fet de tenir una concentració elevada de sitosterol, que reflexa a la vegada un elevat consum de fitoesterols de la dieta i una taxa absorptiva elevada, disminueix entre un 58 i un 78% la probabilitat de ser portador dels components del SMet o del propi síndrome. En canvi, tenir una síntesi elevada de colesterol, que es relaciona amb una hipoabsorció intestinal de colesterol, obesitat visceral i resistència a la insulina, l'augmenta entre 2 i 3 vegades.

Els principals contribuents a la ingesta de fitoesterols en la dieta espanyola són els olis vegetals, els cereals, les fruites, les llegums i els vegetals. Tradicionalment, aquests aliments han estat àmpliament disponibles i abordables a Espanya. De fet, el seu consum ha estat elevat entre les persones amb situació socioeconòmica més precària. Els resultats del nostre estudi mostren com, contràriament a les evidències de països del nord d'Europa (43), en el moment de reclutament de l'estudi EPIC (1992-1996), les desigualtats socioeconòmiques no eren un obstacle per seguir un patró de dieta saludable a Espanya. Però en els països del nord d'Europa els aliments Mediterranis saludables són cars i difícils d'aconseguir, a més de tenir una qualitat i una palatabilitat limitada (44). Això explica en part l'observació de que en algunes poblacions del Nord d'Europa, on la ingesta d'aliments és menys homogènia entre grups socioeconòmics diferents (43), els grups més desavantatjats tenen una dieta més pobre i una pitjor salut en comparació amb els grups més rics (45). Malgrat això, evidències recents apunten a un canvi gradual en la dieta a Espanya cap a un patró de dieta més occidental (46). A més, recentment els aliments mediterranis característics han esdevingut més cars i per tant, menys accessibles (47).

En conclusió, els fitoesterols circulants no estan relacionats amb el risc de patir malaltia cardiovascular i fins i tot tenen un paper protector en la cohort espanyola de l'estudi EPIC. Concentracions elevades de fitoesterols al plasma estan associades amb un augment de fitoesterols de la dieta, la qual cosa reflexa la ingesta d'aliments saludables amb la dieta habitual. A més, són marcadors d'una absorció intestinal de colesterol eficient, que només augmenta els nivells de colesterol total de forma marginal però que està relacionat inversament amb les característiques del SMet. Llavors, els fitoesterols elevats en plasma assenyalen individus primis amb un risc cardiometabòlic baix.

Aquestes troballes senyalen cap a una reinterpretació de les concentracions de fitoesterols plasmàtics, ja que semblen ser marcadors fiables d'un risc cardiometabòlic menor i un menor risc de patir malaltia cardiovascular. Ja que aquests elements són abundants en els aliments que característicament es consumeixen a Espanya, és necessari i un repte de salut pública evitar que aquests aliments rics en fitosterols siguin difícils d'aconseguir per un encariment en el mercat i es generin desigualtats en salut a causa de l'alimentació.



## Bibliografia

1. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res.* 2002 Nov;41(6):457-500.
2. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol.* 2002 Jun;282(6):G1009-15.
3. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003 Aug;78(8):965-78.
4. Calpe-Berdiel L, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis.* 2008 Jul 6. [Epub ahead of print].
5. Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2002 Apr 4;22:533-49.
6. von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 4;96(1A):10D-14D.
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000 Dec 1;290(5497):1709-11.
8. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis.* 2006 May;186(1):12-9.
9. Chan YM, Varady KA, Lin Y, Trautwein E, Mensink RP, Plat J, Jones PJ. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev.* 2006 Sep;64(9):385-402.
10. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption: influence of body weight and the role of plant sterols. *Curr Atheroscler Rep.* 2005 Nov;7(6):466-71.
11. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol.* 1990 Jan;131(1):20-31.
12. Santosa S, Varady KA, AbuMweis S, Jones PJ. Physiological and therapeutic factors affecting cholesterol metabolism: does a reciprocal relationship between cholesterol absorption and synthesis really exist? *Life Sci.* 2007 Jan 16;80(6):505-14.
13. Angelin B, Backman L, Einarsson K, Eriksson L, Ewerth S. Hepatic cholesterol metabolism in obesity: Activity of microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J Lipid Res.* 1982 Jul;23(5):770-3.
14. Miettinen TA, Gylling H. Cholesterol absorption efficiency and sterol metabolism in obesity. *Atherosclerosis.* 2000 Nov;153(1):241-8.
15. Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jul;72(1):82-8.
16. Simonen PP, Gylling HK, Miettinen TA. Diabetes contributes to cholesterol





- metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1511-5.
17. Pihlajamäki J, Gylling H, Miettinen TA, Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *J Lipid Res*. 2004 Mar;45(3):507-12.
18. Sarkkinen ES, Uusitupa MI, Gylling H, Miettinen TA. Fat-modified diets influence serum concentrations of cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects. *Metabolism*. 1998 Jun;47(6):744-50.
19. Andersson SW, Skinner J, Ellegard L, Welch AA, Bingham S, Mulligan A, Andersson H, Khaw KT. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Oct;58(10):1378-85.
20. 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 Apr;87(4):993-1001.
21. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004 Mar;4(3):206-15.
22. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Aros F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G, Ros E (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006 Jul 4;145(1):1-11.
23. Beydoun MA, Wang Y. How do socio-economic status, perceived economic barriers and nutritional benefits affect quality of dietary intake among US adults? *Eur J Clin Nutr* 2008 Mar;62(3):303-13.
24. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Davey Smith G. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health*. 2006 Jan;60(1):7-12.
25. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):512-9.
26. Jiménez-Escrig A, Santos-Hidalgo AB, Saura-Calixto F. Common sources and estimated intake of plant sterols in the Spanish diet. *J Agric Food Chem*. 2006 May 3;54(9):3462-71.
27. González CA, Navarro C, Martínez C, Quiros JR, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo, M.J.; Agudo, A.; Chirlaque, M.D.; Amiano, P.; Ardanaz, E.; Pera, G.; Sanchez, M.J.; Berenguer, A. [The European Prospective Investigation on Diet, Cancer, and Health (EPIC) in Spain. Group EPIC of Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1994 May;102 (20):781-785.
28. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
29. Slimani N, Torrent M, Farriols N, Moreno I, Hémon B, González CA, Riboli E. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Food Composition Tables—Spain. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991.





30. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* 1990 Mar;31(3):545-8.
31. Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest.* 1993 Dec;23(12):827-31.
32. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735-2752 (Erratum in *Circulation* 2005;112:e297 and e298).
33. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
34. Escuriol V, Mari-Dell'Olmo M, Rohlfis I, Borrell C, Chirlaque MD, Buckland G, Rodriguez L, Sánchez MJ, Amiano P, Egüés N, Ros E. Plant sterol intake and education level in the Spanish EPIC cohort. Accepted for publication in *Nutrition* at December 8, 2008.
35. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 4;96(1A):15D-22D.
36. Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, Streicher P, Illig E, Vandegrift J. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism.* 1991 Aug;40(8):842-8.
37. Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1185-91.
38. Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism.* 2002 Dec;51(12):1519-21.
39. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Jan;16(1):13-21.
40. Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K, Elharchaoui K, Lutjohann D, Luben R, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-Norfolk Population Study. *J Lipid Res.* 2007 Jan;48(1):139-44.
41. Windler E, Zyriax BC, Kuipers F, Linseisen J, Boeing H. Association of plasma phytosterol concentrations with incident coronary heart disease. Data from the CORA study, a case-control study of coronary artery disease in women. *Atherosclerosis.* 2008 Jun 26. [Epub ahead of print]







42. Fassbender K, Lutjohann D, Dik MG, Bremmer M, König J, Walter S, Liu Y, Letièmbre M, von Bergmann K, Jonker C. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk—The LASA study. *Atherosclerosis*. 2008 Jan;196(1):283-8.
43. Irala-Estévez JD, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prättälä R, Martínez-González MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr*. 2000 Sep;54(9):706-14.
44. Papadaki A, Scott JA. The impact on eating habits of temporary translocation from a Mediterranean to a Northern European environment. *Eur J Clin Nutr*. 2002 May;56(5):455-61.
45. James WP, Nelson M, Ralph A, Leather S. Socioeconomic determinants of health. The contribution of nutrition to inequalities in health. *BMJ*. 1997 May 24;314(7093):1545-9.
46. Garcia-Closas R, Berenguer A, Gonzalez CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr*. 2006 Feb;9(1):53-60.
47. Schröder H, Marrugat J, Covas MI. High monetary costs of dietary patterns associated with lower body mass index: a population-based study. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Oct;30(10):1574-9.



Figura1. Contribució dels grups d'aliments a la ingesta diària de fitoesterols per persona en els tres grups d'intervenció de l'estudi PREDIMED.

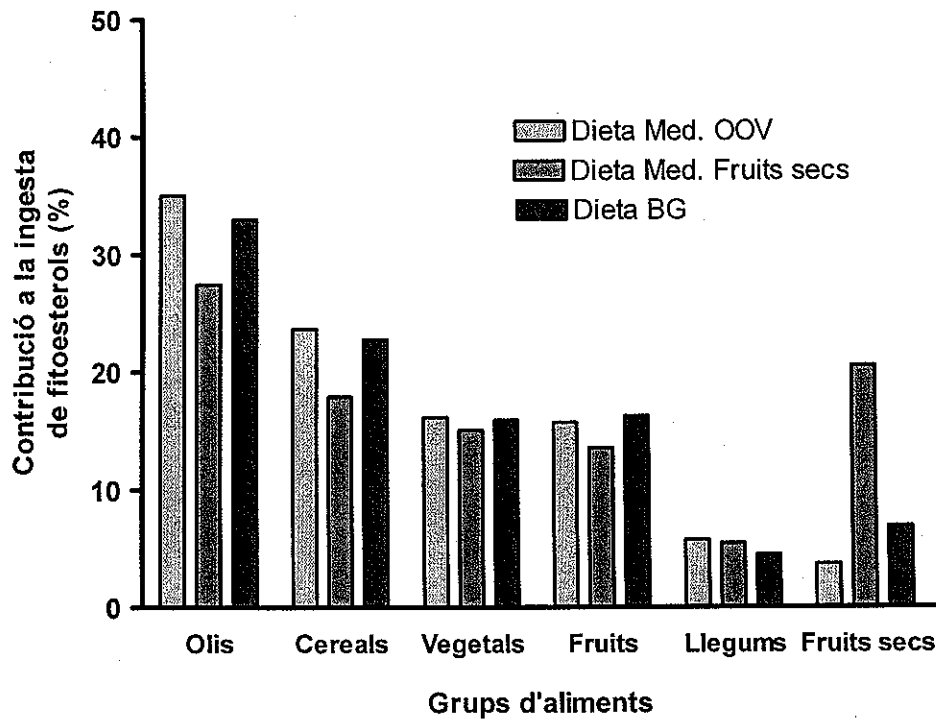


Figura 2. Concentració de sitosterol plasmàtic ajustada per colesterol (mediana i rang interquartil) segons els tercils d'ingesta de fitoesterols.

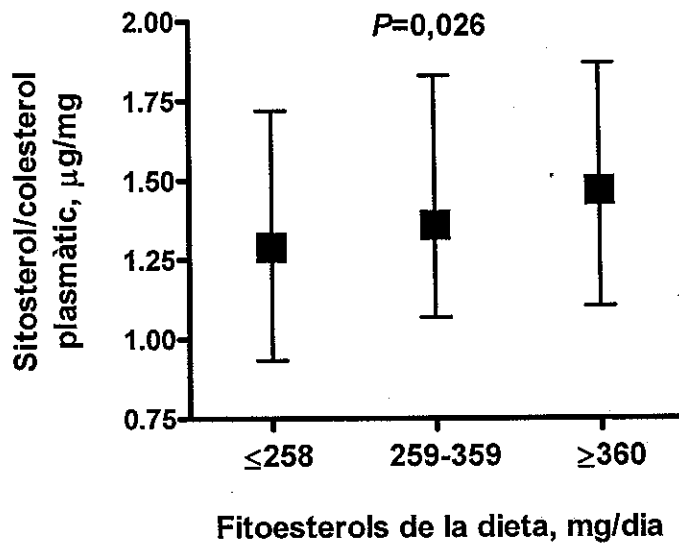
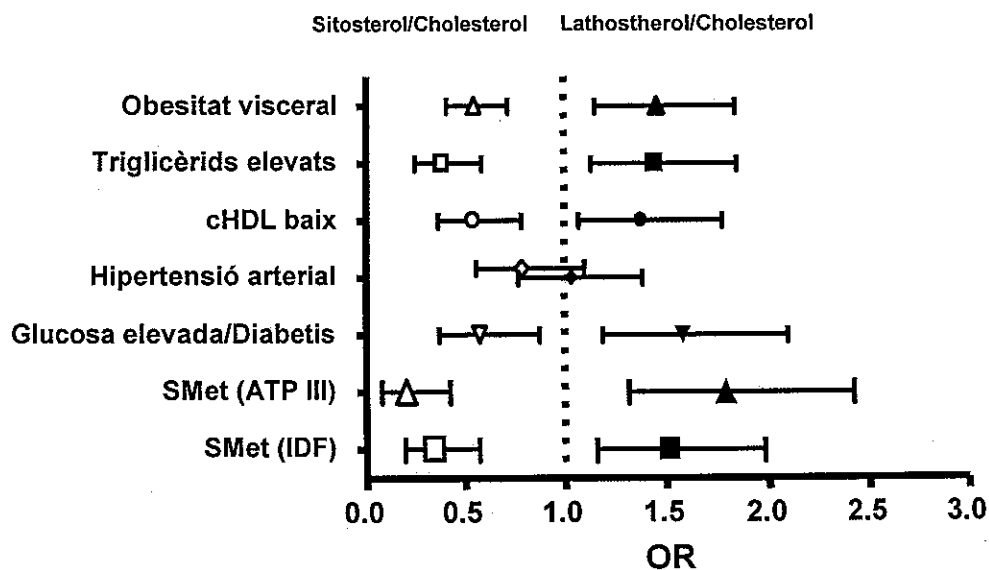


Figura 3. Odds pels components del SMet (criteri ATP III) i el propi síndrome (definicions ATP III i IDF) per un increment d'1 desviació estàndard en els quocients sitosterol/colesterol i lathosterol/colesterol en 361 subjectes sans de la cohort EPIC d'Espanya.



Taula 1. Distribució de factors de risc cardiovascular i ingesta de fitoesterols en funció dels tercils de sitosterol i lathosterol ajustats per colesterol en la població d'estudi.

Característiques	Quocient sitosterol/colesterol, µg/mg			P*
	Tercil 1 ≤1.16	Tercil 2 1.17-1.63	Tercil 3 ≥1.64	
N	198	196	198	
Edat, anys	60.9±7.1	60.6±7.7	59.9±7.7	0.368
Homes, n (%)	149 (75.3)	160 (81.6)	151 (76.3)	0.263
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30.1±4.2	28.4±3.1	27.5±3.2	<0.001
Cintura, cm	102.2±10.1	97.7±9.2	94.9±9.7	<0.001
Hipertensió, n (%)	47 (23.9)	54 (27.6)	43 (21.7)	0.394
Diabetis tipus 2, n (%)	17 (8.6)	10 (5.1)	14 (7.1)	0.386
Glucosa, mg/dl <sup>†</sup>	92±35	82±17	82±17	0.002
Lípids plasmàtics, mg/dl				
Colesterol total	219±35	216±32	223±36	0.087
Colesterol-LDL	141±31	139±28	145±36	0.170
Colesterol-HDL	50±12	52±12	57±15	<0.001
Triglicèrids mg/dl <sup>†</sup>	118 [84-187]	100 [74-129]	92 [72-122]	<0.001
Quocient colesterol/HDL	4.56±1.23	4.32±1.16	4.21±1.41	0.019
Genotipo ApoE, n (%) <sup>‡</sup>				
ApoE2	15 (8.7)	14 (8.2)	14 (7.7)	
ApoE3	130 (75.1)	122 (71.8)	141 (77.5)	
ApoE4	28 (16.2)	34 (20.0)	27 (14.8)	0.743
Ingesta de fitoesterols, mg/d				
Campesterol	28 [20-35]	34 [24-43]	31 [25-40]	0.003
Sitosterol	184 [132-225]	204 [149-252]	201 [154-255]	0.016
Lathosterol/colesterol, µg/mg	1.90 [1.35-2.36]	1.53 [1.19-1.96]	1.34 [0.99-1.74]	<0.001

Els valors són mitges±DE o xifres (percentatge). Els valors de triglicèrids, fitoesterols de la dieta i quocients d'esterols/colesterol són medianes [rang interquartil].

\*P calculada per t-test, test xi-quadrat o test Man-Whitney.

<sup>†</sup>Mesurat en 361 mostres en dejú (279 homes i 82 dones).

<sup>‡</sup>Determinat en 525 participants (408 homes i 117 dones) i classificat com ApoE2 (E2/2+E2/3), ApoE3 (E3/3) o ApoE4 (E3/4+E4/4), excloent a 10 subjectes amb el genotip E2/4.



Taula 2. ORs (IC 95%) per malaltia cardiovascular incident a través dels tercils de fitoesterols ajustats per colesterol del plasma.

	Casos		Controls		OR sense ajustar		OR ajustat	
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)		Model*	Model†	
<b>Sitosterol/colesterol</b>								
≤1.14	109 (36.3)	169 (30.1)			1	1	1	
1.15-1.59	103 (34.3)	186 (33.2)	0.846 (0.596-1.202)		0.918 (0.587-1.435)	0.938 (0.588-1.495)		
≥1.60	88 (29.3)	206 (36.7)	0.651 (0.456-0.927)		0.618 (0.391-0.977)	0.590 (0.365-0.953)		
					0.017	0.034	0.027	
	P de tendència							
<b>Campesterol/colesterol</b>								
≤1.29	103 (34.3)	175 (31.2)			1	1	1	
1.30-1.78	104 (34.7)	182 (32.4)	0.957 (0.674-1.357)		1.115 (0.722-1.722)	1.079 (0.683-1.706)		
≥1.79	93 (31.0)	204 (36.4)	0.743 (0.520-1.062)		0.897 (0.575-1.401)	0.787 (0.487-1.273)		
					0.099	0.617	0.321	
	P de tendència							

\*Ajustat per tabaquisme, IMC, diabetis, hipertensió, colesterol total, cHDL i genotip apoE.

† Ajustat addicionalment per ingesta d'energia, proteïna, fibra, AGS, AGP, AGM, alcohol, colesterol i fitoesterols.

Taula 3. Models de regressió de fitoesterols de la dieta (en mg/dia) a través dels nivells d'estudis en les dones i els homes de la cohort EPIC d'Espanya.\*

Ingesta de fitoesterols	Sense estudis		Primària		Secondària		R <sup>2</sup>
	CR	95% IC	CR	95% IC	CR	95% IC	
<b>Homes</b>							
Model 1	30.9	25.1-36.7	40.6	35.0-46.1	26.8	20.6-32.8	0.013
Model 2	8.7	3.9-13.5	7.6	3.1-12.1	2.4	-2.6-7.3	0.372
<b>Dones</b>							
Model 1	2.7	-1.4-6.7	18.1	14.1-22.2	9.1	4.1-14.0	0.007
Model 2	13.1	9.7-16.4	11.7	8.5-14.9	4.8	0.9-8.7	0.387

CR, coeficient de regressió. IC, interval de confiança.

\*El nivell d'estudis universitaris és la categoria de referència.

Model 1: Sense ajustar; Model 2: Ajustat per ingesta d'energia, edat i localització geogràfica.





**Agència  
de Gestió d'Ajuts  
Universitaris  
i de Recerca**

L'AGAUR inclourà a RECERCAT la memòria justificativa en versió digital. Per aquest motiu, us demanem el vostre consentiment per introduir a RECERCAT el contingut científic de la vostra justificació de recerca. Si esteu d'acord amb aquesta proposta, cal que llegiu la licència Creative Commons i ens envieu el document que us adjuntem imprès, omplert i signat a:

Programa de documentació científica  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca  
Via Laietana, 28 2na planta  
08003 Barcelona

**RECERCAT**

Les persones sotasignants en qualitat de beneficiàries i/o responsables de l'ajut de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), amb núm d'expedient 2005FI00487, manifesten el seu consentiment exprés per tal que la justificació presentada en el marc de l'esmentat ajut sigui introduïda al dipòsit digital RECERCAT del Consorci de Biblioteques Universitàries de Catalunya, d'acord amb els termes especificats a la licència Creative Commons de Reconeixement-No-Comercial-SenseObra Derivada.

Aquesta licència estableix que es permet copiar, distribuir i comunicar públicament l'obra sempre que se'n citi l'autor original i la institució que l'empara i no se'n faci cap ús amb finalitats comercials ni obra derivada. Per obra derivada s'entén aquell document que ha estat editat, traduït, combinat amb materials de tercers, canviat de format, o modificat de qualsevol altra forma.

- Sí, estic d'acord amb el text anterior.  
 No, no estic d'acord.

Barcelona, 9 de febrer de 2009

VERONICA ESCURRIE MAQUÍMEZ

Nom i cognoms i signatura  
del/de la investigador/a

FUNDACIÓ  
CLÍNIC  
Vilatorrada, 17C - 08006 BARCELONA

EMILIO ROS RAHOLA

Vistiplau del/ de la responsable de la sol·licitud

Aquelles persones o institucions que ho requereixin, amb una adequada argumentació, podran sol·licitar, si escau, un retràs màxim de dos anys per introduir la memòria justificativa a Recercat.

