

St Hubert Cholegram, une aide efficace dans la lutte contre le LDL-cholestérol

Sylvie BRETON

Affaires scientifiques et réglementaires,
St Hubert, 13-15 rue du Pont des Halles,
94526 Rungis Cedex, France
<sylvie.breton@sthubert.fr>

Les maladies cardiovasculaires : un fléau annoncé et actuel

Selon un rapport présenté dès 1998 par l'Organisation mondiale pour la Santé (OMS) sur : *La situation sanitaire mondiale et les tendances de 1995 à 2025*, les maladies cardiovasculaires représentent l'une des premières causes de mortalité mondiale : 7,2 millions de décès, liés à des cardiopathies ischémiques et 4,6 millions à des accidents vasculaires cérébraux sur un total de 52,2 millions de décès en 1997.

En outre, dans les prochaines années, la prévalence de ces affections devrait encore croître en raison de l'adoption d'un mode de vie à « l'occidentale » dans les pays en développement et du vieillissement des populations attendu dans les pays développés et ce, dès la fin des années 2010.

Aujourd'hui, en France, ces maladies représentent la première cause de mortalité, avec près de 180 000 décès annuels soit près de 32 % de la mortalité globale.

Les autorités sanitaires françaises ont reconnu depuis plusieurs années que la prévention des maladies cardiovasculaires devait faire partie des priorités de santé publique et c'est d'ailleurs l'un des objectifs fixé dans le PNNS (Plan National Nutrition Santé) et repris dans le deuxième Plan National Nutrition Santé : réduire de 5 % le taux de cholestérolémie moyenne.

Globalement, les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires peuvent être classés en deux catégories [1] :

- Les facteurs non modifiables tels que les antécédents familiaux, l'âge ou le sexe.
- Les facteurs modifiables tels que l'hyperlipidémie (LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et tri-

Abstract: Facing to the important health issue linked to the hypercholesterolemia, which is concerning more than 17 % of the French population today, dietary recommendations have to precede or to accompany every medicinal treatment. However, everybody knows that it is often difficult to respect these dietary recommendations which are perceived as a list of forbidden foods. Moreover, they have to be associated to supplementary efforts in order to improve more generally the quality of life (no smoking, physical activity...). In this context, the phytosterols are an original and efficient solution to fight against excessive cholesterol. When incorporated into foods like spread, they can be integrated very easily in a balanced diet. Moreover, the phytosterol present a supplementary benefit when they are consumed in association with a medicinal treatment.

Key words: cholesterol, hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, stanol, phytosterol

glycérides), le surpoids, la tension artérielle, le diabète, le syndrome métabolique, la sédentarité, le tabagisme, les facteurs de coagulation, le rythme cardiaque et l'alimentation en particulier les apports lipidiques déséquilibrés.

Le LDL-cholestérol : un facteur de risque majeur facilement modifiable

Dès le début des années 1970, le LDL et le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été identifiés comme étant des facteurs de risque cardiovasculaire en particulier dans les accidents ischémiques et la relation entre le taux de cholestérol plasmatique et la morbi-mortalité cardiovasculaire est aujourd'hui reconnue. En effet, de nombreuses études ont montré que le LDL-cholestérol est positivement corrélé avec le risque de survenue d'accident cardiovasculaire [2-8].

Or en France, près de 17 % de la population sont concernés par l'hypercholestérolémie (définie comme étant un taux de cholestérol total supérieur à 2,5 g/L). On estime qu'en 2030, c'est plus de 35 % des Français qui devront surveiller leur taux de cholestérol (*Livre Blanc du groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire en France*, 1999).

Parmi l'ensemble des facteurs de risque, tous, bien évidemment, ne sont pas accessibles à une modification des comportements ; l'âge ou les antécédents familiaux en sont des exemples. L'action sur certains autres, comme l'hypertension artérielle ou le diabète, est parfois complexe. Mais il est plus facile de lutter contre les facteurs de risques liés au mode de vie et plus particulièrement à l'alimentation, et donc de diminuer le taux de cholestérol.

Les bénéfices attendus quant à la prise en charge thérapeutique de la cholestérolémie

ont été bien établis mais les résultats des études de prévention des maladies cardiovasculaires ont établi également la nécessité et l'importance d'une prise en charge globale multifactorielle des patients hypercholestérolémiques [9, 10].

Les recommandations nutritionnelles, indispensables à toute prise en charge

L'épidémiologie des maladies cardiovasculaires et l'influence de divers facteurs nutritionnels dans l'athérogenèse ont fait l'objet de très nombreuses études et publications scientifiques.

Ainsi, la relation entre la quantité d'acides gras saturés, le risque cardiovasculaire et le cholestérol sanguin est aujourd'hui clairement démontrée [10-13] tout comme celui du cholestérol alimentaire, même si l'ampleur de son effet est variable [14, 15]. D'autres facteurs nutritionnels ont également été étudiés comme la consommation de céréales complètes [16] ou de fruits et de légumes [17, 18].

La limitation du cholestérol alimentaire est donc un des facteurs dans la prise en charge diététique des sujets hypercholestérolémiques. En effet, celui-ci traverse la paroi intestinale pour être transporté vers le foie où il est alors rapidement dégradé. Ce type de cholestérol représente environ 30 % du cholestérol total et joue un rôle qualitatif important du fait de la relation entre la consommation de cholestérol et le taux sanguin de LDL-cholestérol.

En outre, on connaît le rôle favorable de la baisse de la consommation en lipides totaux à moins de 35 % des apports énergétiques totaux, en acides gras saturés (moins de 30 %

des apports totaux en graisses) et surtout en acides gras *trans* dont l'effet athérogène a été reconnu.

Parallèlement, l'intérêt d'un apport suffisant et équilibré en acides gras essentiels et indispensables (acide linoléique ou oméga-6 et acide alphalinolénique ou oméga-3), avec conjointement un apport suffisant en vitamine E antioxydante est aujourd'hui parfaitement démontré.

Les experts nutritionnistes ont récemment révisé les *apports nutritionnels conseillés* [19] et ont montré que notre consommation en acides gras était déséquilibrée, avec un taux d'oméga-3 très nettement insuffisant. Nous ne consommons aujourd'hui que 20 à 30 % des apports recommandés en oméga-3 et le ratio oméga-6/oméga-3 est actuellement voisin de 14 alors qu'il devrait être inférieur à 5.

L'AFSSA, dans son rapport du 10 juillet 2003, a synthétisé l'ensemble des dernières recommandations concernant l'équilibre optimal en acides gras (acides gras saturés et polyinsaturés) contribuant au bon fonctionnement du système cardiovasculaire :

- Une teneur en acide gras oméga 3 suffisante (\geq à 15 % des ANC de l'homme adulte (ANC fixé pour l'acide alphalinolénique à 2 g/j pour 100 g, 100 mL ou 100 kcal de produit).
- Un rapport acide linoléique/acide alphalinolénique au maximum de 5.
- Une teneur en acides gras saturés inférieure à 30 % des acides gras totaux pour un aliment riche en lipides (calories lipidiques \geq à 33 % de l'apport calorifique de l'aliment).
- Une teneur en cholestérol \leq à 150 mg/100 g ou 100 mL.

L'intervention diététique des patients hypercholestérolémiques doit donc être proposée en première intervention dès que le taux de LDL-cholestérol dépasse 1,6 g/L (cas général) ou 1,3 g/L (pour les sujets présentant plusieurs facteurs de risque, ou en prévention secondaire). Cet accompagnement diététique peut être associé, ensuite et si nécessaire, à la mise en place d'un traitement médicamenteux.

Les principes généraux de cette prise en charge nutritionnelle promus par l'AFSSA sont les suivants :

- un rééquilibrage des apports en graisses : réduction des aliments riches en acides gras saturés comme le beurre, la charcuterie, les fromages ou les viandes grasses au profit des aliments riches en acides gras polyinsaturés tels que les poissons, les huiles et les margarines ;
- une augmentation de la consommation de fruits, de légumes, de féculents, de céréales, de sucres complexes et de fibres ;
- une consommation d'œufs limitée à deux par semaine ;
- un apport protéique et calcique suffisant.

Afin de garantir une compliance durable à ce type de régime, la prise en charge diététique doit, bien évidemment, obéir à certaines règles de base : elle doit être acceptable au quotidien et s'inscrire dans les habitudes alimentaires des patients, ne pas comporter d'interdit et être progressive.

Les phytostanols : une solution alimentaire efficace pour faire baisser le LDL-cholestérol

Dans ce contexte, la consommation de phytostanols constitue une approche diététique efficace qui s'intègre facilement dans la prise en charge globale des facteurs de risques cardiovasculaires. En effet, ces substances végétales, structurellement proches du cholestérol interfèrent avec son absorption digestive et entraînent une diminution du taux plasmatique de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Les phytostanols, après estérification, peuvent être incorporés dans divers aliments comme les matières grasses faisant ainsi de ces produits une arme efficace dans la prise en charge diététique de l'hypercholestérolémie.

Les phytostanols, des composés de structure proche de celle du cholestérol

Toutes les cellules, d'origine végétale ou animale, contiennent des molécules appelées stérols. Ces composés sont essentiels car ils interviennent dans la croissance, le développement et le fonctionnement cellulaire.

Dans les plantes, ces composés naturels sont appelés phytostérols. Ils présentent une analogie de structure avec celle du cholestérol, la différence portant sur la nature de la chaîne latérale (figure 1).

Insaturées, ces molécules sont appelées phytostérols. Les plus courantes sont : le β -sitostérol, le campostérol ou le stigmastérol. Saturés, ces composés prennent alors le nom de phytostanols. Ils deviennent alors plus liposolubles.

Ces composés sont différemment assimilés au niveau intestinal : les phytostanols ne sont pratiquement pas assimilés (< 1 %) contrairement à leurs analogues insaturés, les phytostérols (< 5 %), eux-mêmes moins bien que le cholestérol (35 à 70 %) [20]. Ainsi, après ingestion, ces composés végétaux sont principalement excrétés dans la bile et les fèces [21, 22].

Les phytostanols, des composés naturels issus de végétaux

La distribution des stérols et des stanols végétaux a fait l'objet d'une large documentation

scientifique. On les trouve naturellement dans les huiles de maïs, de soja, certaines graines et dans les fruits et les légumes, en quantités variables mais faibles. L'huile de pin peut contenir jusqu'à 20 % de sîstostanol [23, 24].

Un intérêt dans la baisse du cholestérol sanguin

L'effet hypocholestérolémiant des stanols végétaux est connu depuis les années 1950 [25]. Depuis lors, l'intérêt scientifique et les publications n'ont cessé de croître et toutes s'accordent à reconnaître qu'une consommation de 1 à 3 g de stanol par jour diminue le taux de LDL-cholestérol sanguin de 5 à 15 % [1, 26]. Par ailleurs, l'effet hypocholestérolémiant des phytostérols et des phytostanols a été comparé chez l'homme. Les phytostanols sont aujourd'hui reconnus clairement pour être plus efficaces pour limiter au cours du temps l'absorption du cholestérol [27, 28] alors que l'effet hypocholestérolémiant des stérols diminue après un mois de consommation [29].

Un mode d'action simple

L'absorption du cholestérol est un processus complexe, comprenant 3 étapes majeures :

- la solubilisation du cholestérol, présent dans la lumière duodénale par des micelles composées d'acides biliaires, de lysolécithine, de monoglycérides et d'acides gras ;
- la diffusion de ces micelles au travers de la paroi intestinale ce qui permet l'entrée du cholestérol ;
- enfin, l'estérification du cholestérol avant d'être incorporé dans les chylomicrons puis sa sécrétion dans la bile.

Du fait de leur structure chimique légèrement différente, l'affinité des phytostanols pour ces micelles est supérieure à celle du cholestérol, ce qui entraîne une diminution du contenu en cholestérol de ces transporteurs et donc une diminution de la quantité de cholestérol solubilisé et donc absorbable (figure 2). Compte tenu du fait que les phytostanols ne sont quasiment pas absorbés par la muqueuse intestinale, ils sont ensuite éliminés dans les fèces avec le cholestérol [31]. La consommation quotidienne d'au moins 1,6 g de stanol végétal permet ainsi une baisse d'environ 50 % de l'absorption du cholestérol alimentaire ce qui entraîne une baisse moyenne de près de 10 % du LDL-cholestérol.

En plus de cet effet hypocholestérolémiant, de récents travaux ont mis en évidence un effet bénéfique des stanols végétaux sur le fonctionnement des parois des vaisseaux sanguins [30].

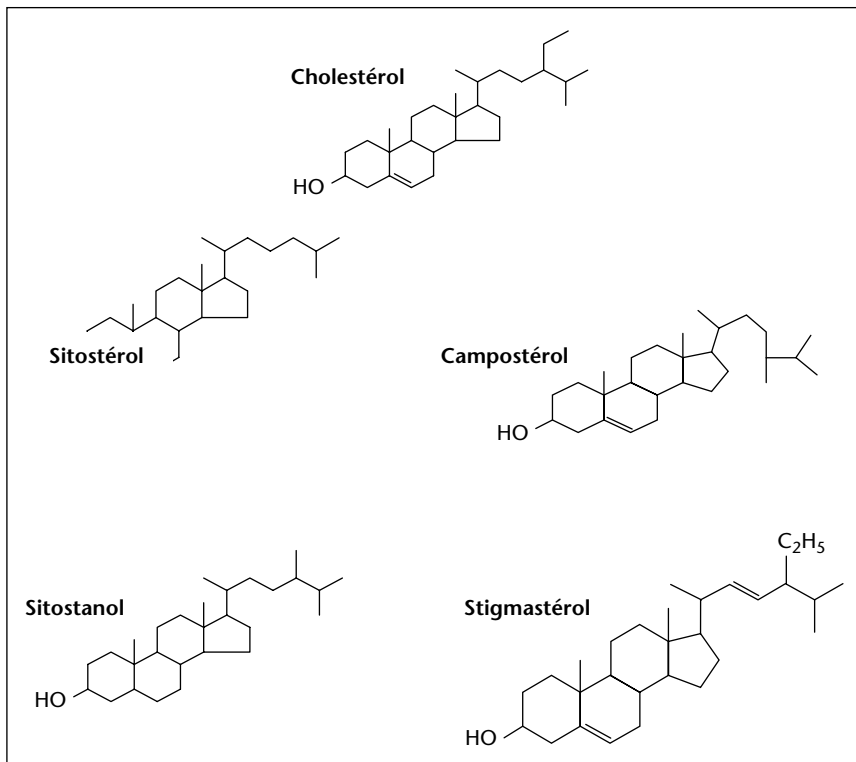


Figure 1. Structures comparées du cholestérol et des principaux stérols et stanols végétaux.

Une efficacité aujourd'hui reconnue et partagée

Une expérience clinique indiscutable

Depuis les premiers travaux mis en place, près de 30 publications internationales sont venues conforter l'intérêt de l'ester de stanol végétal chez les patients hypercholestérolémiques. Cependant, cette expérience clinique a porté sur des populations beaucoup plus variées :

adultes normolipémiques ou hypercholestérolémiques, présentant ou non des pathologies cardiovasculaires et avec ou sans traitement médicamenteux. Différents vecteurs alimentaires ont également été utilisés comme des margarines [32-35], des sauces salades type mayonnaises [36] ou des laits fermentés [37]. Toutes ces études s'accordent à montrer un effet hypocholestérolémiant (de 8 à 15 %) des phytostanols à partir d'une consommation de 1,6 g par jour.

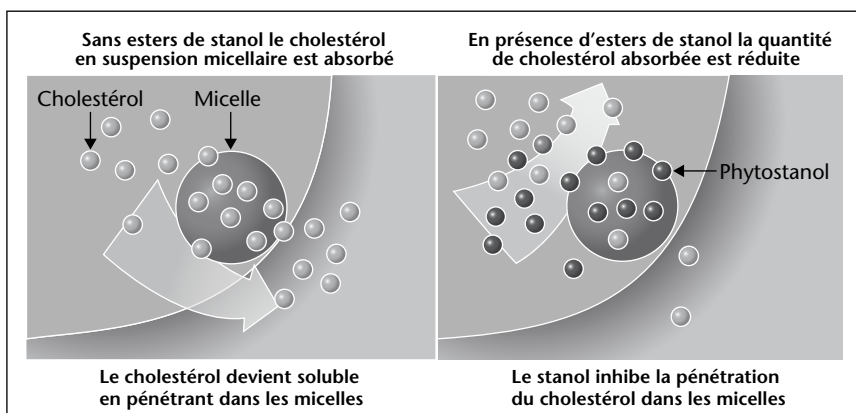


Figure 2. Compétition entre le cholestérol et les stanols pour l'incorporation dans les micelles.

Un atout supplémentaire : leur complémentarité avec les traitements médicamenteux

Un intérêt particulier des phytostanols réside dans la complémentarité de leur effet hypocholestérolémiant associé à un traitement médicamenteux (classes des statines ou des fibrates). Les résultats de ces études montrent toutes que la consommation simultanée de phytostanols et de statines ou de fibrates entraîne une réduction supplémentaire des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-cholestérol [38-40].

Un effet dose-dépendant

Des données issues de diverses études cliniques ont également montré un effet dose-dépendant des phytostanols [22, 25, 41]. Le seuil d'efficacité significatif est défini autour d'une dose de 0,8 g par jour de phytostanol, valeur pour laquelle on obtient un effet hypocholestérolémiant de 5 à 7 %, puis une zone linéaire comprise entre 1 et 2 g/jour. Au-delà de 2 g par jour, un plateau d'efficacité maximale est obtenu au-delà duquel aucune réduction supplémentaire du LDL-cholestérol n'est obtenue. D'ailleurs la limite supérieure de 3 g/j de phytostanols a été retenue par La Commission de régulation européenne [42].

Une stabilité à la chaleur (résultats non publiés)

Incorporés dans une matière grasse, les stanols résistent bien à différentes conditions de chauffage et de cuisson comme par exemple : 204 °C pendant 15 minutes, 163 °C pendant 30 minutes, 121 °C pendant 45 minutes.

Dans les trois conditions d'utilisation, aucune différence significative sur les quantités de phytostanol n'a été identifiée en comparaison avec un témoin non traité.

L'analyse de stanols dans des gâteaux avant et après cuisson au four a également montré que ces composés résistaient également à ce type de cuisson puisque près de 98 % des stanols sont retrouvés en fin de procédé.

St Hubert Cholegram, une aide originale et efficace dans la lutte contre le cholestérol

La marque St Hubert, initiatrice du marché des matières grasses allégées, s'est toujours préoccupée de la santé et du plaisir gustatif de ses consommateurs en répondant à leurs attentes grâce à des aliments – phares comme St Hubert 41, le Fleurier, Tournolive et enfin St Hubert Omega-3, matière grasse allégée riche en oméga-3 qui participe au bon fonctionnement cardiovasculaire et cérébral.

Limiter sa consommation en acides gras saturés, en remplaçant le beurre par exemple par des matières grasses végétales composées d'huiles non hydrogénées et riches en acides

gras polyinsaturés constitue une première étape dans la lutte contre l'excès de cholestérol.

Pour aller plus loin dans cette lutte et permettre de réduire, de manière significative, le taux de cholestérol, St Hubert a proposé St Hubert Cholegram. St Hubert Cholegram est une gamme de matière grasse allégée enrichie en stanol végétal qui fait baisser le taux de LDL-cholestérol d'environ 10 % dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Sa recette est naturellement riche en acides gras essentiels oméga-3 et en vitamine E et offre un rapport oméga-6/oméga-3 optimal (< 5) : sa formule est donc parfaitement bien adaptée pour réduire le cholestérol sanguin et pour participer au bon fonctionnement cardiovasculaire.

Conclusion

Face à l'importante problématique de santé publique représentée par l'hypercholestérolémie, qui concerne aujourd'hui plus de 17 % des Français, la prise en charge diététique des sujets hypercholestérolémiques doit précéder ou accompagner tout traitement médicamenteux.

Limiter sa consommation en acides gras saturés, en limitant voire supprimant la charcuterie et les produits au lait entier et en remplaçant le beurre par des matières grasses végétales composées d'huiles non hydrogénées et riches en acides gras polyinsaturés constitue les principales recommandations alimentaires dans la lutte contre l'excès de cholestérol.

Cependant, nous savons qu'il est très souvent difficile de faire respecter ces recommandations alimentaires qui sont malheureusement perçues comme une liste d'aliments interdits d'autant plus qu'elles doivent être associées à des efforts visant à améliorer plus généralement l'hygiène de vie (arrêt du tabagisme et reprise d'une activité sportive).

Dans ce contexte, les stanoles végétaux représentent une aide originale et efficace dans la lutte contre l'excès de cholestérol. En effet, incorporés dans divers produits alimentaires en particulier les matières grasses, ils s'intègrent très facilement à un régime alimentaire diversifié et équilibré. Ils présentent, en outre, un véritable bénéfice supplémentaire lorsqu'ils sont associés à un traitement médicamenteux.

C'est pourquoi, pour aller plus loin dans cette lutte et permettre de réduire, de manière significative, le taux de cholestérol, St Hubert propose St Hubert Cholegram, une matière grasse végétale, idéalement équilibrée en acides gras et dont le « principe actif », les phytostanoles représentent, aujourd'hui, une solution alimentaire innovante et efficace.

RÉFÉRENCES

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), 2002, Final report. *Circulation* 2002 ; 106 : 3143-421.
2. CULLEN P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 943-9.
3. DE BACKER G, AMBROSIONI E, BORCH-JOHNSEN K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representative of eight societies and by invited experts). *Ather* 2004 ; 173 : 381-91.
4. DESPRES JP, LEMIEUX I, DAGENAIS GR, CANTIN B, LAMARCHE B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk : the Quebec cardiovascular study. *Ather* 2000 ; 153 : 263-72.
5. FRISHMAN WH. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998 ; 104(6A) : 18S-27S.
6. JEPPESEN J, HEIN HO, SUADICANI P, GYNTEBERG F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. *Ather Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 1114-20.
7. ANDERSON KM, CASTELLI WP, LEVY D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1997 ; 257 : 2176-80.
8. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, et al. On behalf of the INTERHEART Study Investigators – Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet* 2004 ; 363 : 937-52.
9. ANDERSON KM, CASTELLI WP, LEVY D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1997 ; 257(16) : 2176-80.
10. STAMLER J, WENTWORTH D, NEATON JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; 256(20) : 2823-8.
11. KEYS A. Coronary heart disease in seven countries 1970. *Nutr* 1997 ; 13(3) : 250-2.
12. MATTSON FH, GRUNDY SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lip Res* 1985 ; 26 : 194-202.
13. SHEPHERD J, PACKARD CJ, GRUNDY SM, YESHURUN D, GOTTO AM, TAUNTON OD. Effects of saturated and polyunsaturated fat diets on the chemical composition and metabolism of low density lipoproteins in man. *J Lip Res* 1980 ; 21 : 91-9.
14. ILLINGWORTH DR, HATCHER LF, PAPPU AS, NEWCOM KC, CONNOR WE. Role of dietary cholesterol in the optimal diet for the treatment of hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 1995(Suppl G) : 115G-117G.
15. KULLER LH, SIM-SILVERMAN LR, WING RR, MEILAHN E, IVES DG. Women's healthy lifestyle project : a randomized clinical trial. Results at 54 months. *Circulation* 2001 ; 2/9 : 32-7.
16. LIU S, STAMPFER MJ, HU FB, et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease : results from the Nurses Health Study. *Am J Clin Nut* 1999 ; 70(3) : 412-9.
17. JOHNSON SP. Intake of fruit and vegetables and risk of stroke : an overview. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 ; 7(6) : 665-70.
18. NESS AR, POWLES JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease : a review. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26(1) : 1-13.
19. MARTIN A (coord.). *Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française*. 3^e Edition, Paris : Edition Tec&Doc.
20. OSTLUND RE, MC GILL JB, ZENG CM, et al. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytostanols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 ; 282(4) : E911-E916.
21. VAHOUNY GV, KRITCHEVSKY D. Plant and marine sterols and cholesterol metabolism. In : *Nutritional pharmacology*. New York : Anar R. Liss, Inc, 1981 : 31-72.
22. VANHANEN HT, KAJANDER J, LEHTOVIRTA H, MIETTINEN TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolemic subjects. *Clin Sci* 1994 ; 87 : 61-7.
23. WEIHRAUCH JL, GARDNER JM. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc* 1978 ; 1(73) : 39-47.
24. MOREAU RA, WHITAKER BD, HICKS KB. Phytosterols, phytostanols and their conjugates in foods : structural diversity, quantitative analysis and health-promoting uses. *Prog Lip Res* 2002 ; 41(6) : 457-500.
25. POLLAK OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953 ; 7(5) : 72-6.
26. HALLIKAINEN MA, SARKKINEN ES, UUSITUPA MJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependant manner. *J Nut* 2000 ; 130(4) : 767-76.

27. HEINEMANN T, KULLAK-UBLICK GA, PIETRUCK B, VON BERGMANN K. Mechanism of action of plant sterols in inhibition of cholesterol absorption : comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991 ; 40(suppl1) : S5-S63.
28. BECKER M, STAAB D, VON BERGMANN K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 292-6.
29. O'NEILL FH, BRYNES A, MANDENO R, *et al*. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004 ; 14(3) : 133-42.
30. RAITAKARI OT, SALO P, AHOTUPA M. Carotid artery compliance in users of plant stanol ester margarine. *Eur J Clin Nutr* 2007 ; (Sous presse).
31. IKEDA I, TANABE Y, SUGANO M. Effects of sitosterol and sitostanol on micellar solubility of cholesterol. *J Nut Sci Vitaminol* 1989 ; 35(4) : 361-9.
32. MIETTINEN TA, PUSKA P, GYLLING H, VAHANEN H, VARTIANEN E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1308-12.
33. MIETTINEN TA, VUORISTO M, NISSINEN M, JARVINEN HJ, GYLLING H. Serum, biliary and fecal cholesterol and plant sterols in colectomized patients before and after consumption of stanol ester margarine. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 : 1095-102.
34. HALLIKAINEN M, UUSITUPA ES. Effects of 2 low fat stanol ester containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 403-10.
35. NGUYEN TT. Recent trial evidence for the cholesterol lowering efficacy of a plant stanol ester spread in US population. *Eur Heart J* 1999 ; 1(Suppl S) : S73-S79.
36. VANHANEN HH, BLOMQUIST S, ENHOLM C, *et al*. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different ApoE phenotypes during dietary sitostanol ester treatment. *J Lip Res* 1993 ; 34 : 1535-44.
37. MENSINK RP, EBBING S, LINDHOUT M, PLAT J, VAN HEUGTEN M. Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations. *Atherosclerosis* 2002 ; 160 : 205-13.
38. GYLLING H, RADHAKRISHNAN R, MIETTINEN TA. Reduction of serum cholesterol in post-menopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester-margarine. Women and dietary sitostanol. *Circulation* 1997 ; 96 : 4226-31.
39. VUORIO AF, GYLLING H, TURTOLO H, KOMTOLA K, KETONEN P, MIETTINEN TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia Mutation. *Arterio Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 500-6.
40. BLAIR SN, CAPUZZI DM, GOTTLIEB SO, NGUYEN JM, CARTER NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low density lipoprotein with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000 ; 86(1) : 46-52.
41. WESTER I. Dose responsiveness to plant stanol esters. *Eur Heart J* 1999 ; 1(Suppl S) : S104-S108.
42. Commission Regulation (EC). N°608/2004, 31 mars 2004, concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols, phytosterols esters, phytostanols and phytostanol esters.