



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de CEU-Universidad San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Papel de la soja en la hipercolesterolemia y en otros factores de riesgo cardiovascular

Emilio Herrera Castellón

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular,
Universidad San Pablo-CEU, Madrid

El colesterol

El colesterol es uno de los lípidos que forman parte de nuestro organismo. Es sintetizado en el hígado, intestino y otros tejidos, y es transportado en sangre asociado a otros lípidos y a proteínas, en forma de lipoproteínas. El colesterol forma parte fundamental de las membranas celulares y es esencial para la síntesis de los ácidos biliares, que participan en la digestión intestinal de las grasas, en la de la vitamina D y en la de otros esteroides y hormonas, como la progesterona, los estrógenos y la testosterona (1).

El hígado sintetiza la mayor parte del colesterol que necesitamos. Sin embargo, numerosos componentes de la dieta contienen colesterol y las sustancias necesarias para que nuestro organismo lo sintetice. Aunque un exceso de esos componentes de la dieta pueden dar lugar a un incremento de los niveles de colesterol en sangre, estos niveles dependen principalmente de la cantidad de colesterol que sintetiza nuestro organismo y de la que captan los distintos tejidos y, en particular, el propio hígado (2, 3).

En aras a la simplicidad, se puede considerar que en sangre hay dos tipos de colesterol: el "bueno", representado por el de las lipoproteínas de alta densidad, denominadas HDL por las abreviaturas de su nombre en inglés (*high density lipoproteins*) y el colesterol "malo", representado por el de las lipoproteínas de baja densidad, denominadas LDL también por su nombre en inglés (*low density lipoproteins*). Las HDL transportan el colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado, donde se elimina por vía biliar, mientras que las LDL lo depositan en los distintos tejidos a través de unos receptores específicos, denominados receptores de LDL (4).

Precisamente debido a esa distinta función en el metabolismo del colesterol, mientras que las HDL reducen el colesterol de los tejidos y evitan su depósito en los vasos sanguíneos, protegiendo así del desarrollo de la aterosclerosis, las LDL contribuyen al depósito de colesterol en las arterias, facilitando el desarrollo de la placa ateromatosa.

Niveles plasmáticos de colesterol

Los niveles plasmáticos de colesterol aumentan ligeramente con la edad, y de una forma general, las mujeres en edad fértil tienen valores de HDL-colesterol superiores a los del hombre, por lo que están más protegidas para el desarrollo de aterosclerosis (5-9).

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta. En personas de 35 a 64 años de edad, el 18% tiene un nivel de colesterol en sangre igual o superior a 250 mg/dL, y el 58%, igual o superior a 200 mg/dL. De hecho, se considera hipercolesterolemia límite unas concentraciones de colesterol sérico entre 200 y 249 mg/dL, e hipercolesterolemia definida, a partir de cifras iguales o superiores a 250 mg/dL (10).

De todas formas, la importancia de los niveles de colesterol en relación al riesgo de padecer enfermedad cardiovascular no puede considerarse de forma absoluta, sino que debe tenerse en cuenta su distribución. De hecho, se aconseja que los valores de LDL-colesterol sean inferiores a 100 mg/dL y los de HDL-colesterol, superiores a 45 mg/dL en las mujeres y a 40 mg/dL en varones. A su vez, para establecer el riesgo coronario se utiliza el cociente entre colesterol total/HDL-colesterol, el cociente LDL-colesterol/HDL-colesterol y la presencia de otros factores de riesgo: niveles de triglicéridos, edad, antecedentes familiares, tabaquismo, obesidad, hipertensión y/o diabetes.

De hecho, puede ocurrir que alguien tenga niveles altos de colesterol y, sin embargo, un bajo riesgo cardiovascular, gracias a un bajo cociente LDL-colesterol/HDL-colesterol, a la ausencia de otros factores de riesgo o a la ausencia de historia familiar libre de enfermedad cardiovascular.

Causas de niveles altos de colesterol

Unos niveles altos de colesterol pueden tener una causa hereditaria. De hecho, hay familias que presentan niveles de colesterol muy altos, denominándose la enfermedad "hipercolesterolemia familiar". En algunos casos este componente familiar de hipercolesterolemia se asocia a una elevación de los niveles circulantes de triglicéridos, en cuyo caso se denomina "hiperlipidemia combinada" (11-13).

Existe una relación entre la dieta y los niveles de colesterol, lo que, unido a una indudable influencia genética, hace que dichos niveles varíen de unas poblaciones a otras, como por ejemplo ocurre en los países del norte de Europa, que lo tienen más alto que los del sur y mucho más altos que los de Asia.

Unos niveles altos de colesterol se asocian también a otras enfermedades, como por ejemplo el hipotiroidismo, enfermedades renales, diabetes y alcoholismo.

Placa de ateroma

Las enfermedades del aparato circulatorio son la primera causa de muerte en España, originando casi un 40% de todas las defunciones. A su vez, la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular representan cerca del 60% de la mortalidad cardiovascular total. De hecho, aunque comparativamente España presenta una mortalidad coronaria más baja que la mayoría de los países occidentales y una mortalidad media-baja entre dichos países, la tendencia de las tasas de morbilidad de las enfermedades del aparato circulatorio en los últimos años ha sido de un constante aumento en varones y en mujeres (14,15).

La formación de las placas ateromatosas y el bloqueo de las arterias no ocurren rápidamente, sino que tiene lugar a lo largo de muchos años de forma escalonada, mediante varios pasos, en los que el colesterol y otros compuestos grasos se van depositando en las paredes arteriales. En primer lugar, cuando el endotelio que reviste a la arteria sufre algún daño, las partículas que contienen colesterol se depositan, iniciándose la formación de la placa. Una vez iniciado, el proceso no se detiene, sino que progresivamente más colesterol y otras sustancias se van depositando en la placa, lo que, unido a la proliferación de tejido fibroso y el depósito de calcio, facilita su crecimiento y la reducción de la luz de la arteria. Ese crecimiento de la placa puede llegar a impedir el paso de la sangre por la arteria. Cuando este bloqueo del paso sanguíneo tiene lugar en las arterias coronarias, se produce dolor en el pecho (angina); si ocurre en arterias de una pierna, se produce también dolor en ella, y cuando ocurre en arterias que irrigan al cerebro (carótidas), se puede desencadenar un daño cerebral. Si la placa ateromatosa se rompe, se puede depositar un coágulo sobre ella (trombo), impidiendo completamente el paso de la sangre, lo que en el caso de las arterias coronarias da lugar al infarto de miocardio y en el de las arterias que irrigan al cerebro, a un accidente cerebrovascular (ataque de apoplejía).

La aterosclerosis puede desembocar en la ruptura de la placa y obliteración de las arterias, con el riesgo de producir un infarto de miocardio o un bloqueo de la circulación que llega al cerebro.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Como ya se ha comentado, unos niveles altos de colesterol en plasma, y en particular de las LDL, constituye sólo uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos de ellos son intrínsecos del individuo, como es el caso de los factores genéticos o el padecimiento de alguna enfermedad, como la diabetes o el hipotiroidismo, que debe ser tratada clínicamente de forma primaria antes de establecer alguna estrategia terapéutica para reducir los niveles de colesterol. Pero hay otros factores modificables, que fácilmente pueden ser evitados:

- El tabaco: mediante estudios epidemiológicos y de intervención, se ha demostrado que tanto hombres como mujeres fumadores tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular que los no fumadores. Este riesgo disminuye a los años de haber cesado de fumar.

- La dieta: hay dietas que facilitan el desarrollo de la hipercolesterolemia y constituyen un factor de riesgo modificable. Se aconseja eliminar dietas con alto contenido en colesterol, y de forma particular, con un alto contenido de grasas saturadas, que elevan los niveles de colesterol más que ningún otro componente dietético. Alimentos con un alto contenido de grasa saturada son las carnes (en particular la grasa de las carnes rojas y la piel de la carne de pollo), la leche entera y los productos derivados de la leche. En este sentido, se aconseja la denominada "dieta mediterránea", compuesta de pan y pasta, frutas, vegetales (como cereales y legumbres) y pequeñas proporciones de carne, pescado y aceite de oliva, acompañada de leche descremada o semidescremada y un máximo de dos huevos a la semana.
- Cantidades moderadas de bebidas alcohólicas, en particular de vino tinto, se ha demostrado que reducen los niveles de LDL-colesterol y aumentan los de HDL-colesterol. Sin embargo, cantidades altas de alcohol pueden producir hipertensión, daño hepático y otros efectos negativos.
- El ejercicio, incluso de forma moderada, puede reducir el desarrollo de enfermedad coronaria.
- El peso corporal es importante, en el sentido de evitar la obesidad y, en particular, la grasa que se deposita alrededor del estómago (abdominal).

Tratamiento farmacológico para reducir el colesterol

El tratamiento con fármacos capaces de reducir los niveles circulantes de colesterol debe establecerse siempre bajo asesoramiento médico. La primera estrategia a aplicar debe ser un cambio en el estilo de vida (dieta, ejercicio, reducción de peso, etc.), antes de iniciar cualquier tratamiento hipocolesterolemizante. Este criterio no es válido cuando se ha establecido ya una enfermedad cardiovascular y los niveles de colesterol permanecen elevados, en que está justificado el cambio de estilo de vida conjuntamente con el tratamiento farmacológico, ya que existen evidencias de que éste puede llegar a revertir la presencia de placa ateromatosa y, lógicamente, prevenir su posterior desarrollo.

Debe tenerse en cuenta que, a pesar de la existencia de fármacos muy eficaces para reducir los niveles circulantes de colesterol, no hay ninguno que esté exento en mayor o menor grado de efectos secundarios indeseables. Además, con frecuencia los efectos de estos tratamientos se producen cuando el fármaco está presente en el organismo, de forma que sus efectos desaparecen, y a veces hasta reversionen, cuando se dejan de aplicar. Ello, unido a la lentitud del desarrollo de la placa ateromatosa y, consecuentemente, su regresión, obliga a que una vez establecidos, los tratamientos farmacológicos tengan que ser muy prolongados, y a veces de por vida.

Efectos beneficiosos de las proteínas, isoflavonas y los fitosteroles de la soja en la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de enfermedad cardiovascular es más baja en Asia que en países occidentales, lo que, además de a factores genéticos, se ha achacado a factores dietéticos, y en particular, al elevado consumo de productos derivados de la soja. Un total de 38 estudios clínicos (16) han llevado a la conclusión de que dichos productos, y en particular la proteína de la soja, producen una reducción significativa del colesterol total del orden de un 9,3%, del LDL-colesterol, del orden del 12,9% y de los niveles plasmáticos de triglicéridos, del orden del 10,5%.

El mecanismo por el que se produce esa reducción de los lípidos con el consumo de productos de soja, se ha sugerido que sea consecuencia de un aumento de los receptores de LDL, lo que produce una más rápida salida de las LDL de la circulación y, consecuentemente, su disminución en sangre.

La soja, además de proteína, contiene isoflavonas, que son compuestos bifénólicos que se asemejan estructuralmente a los estrógenos. No se ha demostrado que las isoflavonas tengan directamente un efecto reductor del colesterol en sangre, pero precisamente su asociación con la proteína de soja puede incrementar los efectos de ésta reduciendo los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol (17-19).

Los efectos estrogénicos de las isoflavonas de la soja podrían incrementar sus efectos vasodilatadores. De hecho, se ha demostrado en mujeres perimenopáusicas que el consumo regular de isoflavonas de soja reduce la presión arterial sistémica. Por otro lado, las isoflavonas tienen efecto antioxidante sobre las LDL (20, 21). Puesto que la oxidación de las LDL es uno de los mecanismos de iniciación del depósito de colesterol en el proceso aterosclerótico, dicho efecto de las isoflavonas puede disminuir o retrasar este proceso.

La soja también contiene pequeñas cantidades de un ácido graso omega-3, el ácido α -linolénico (LNA), que puede transformarse dentro de nuestro organismo en los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, de conocidos efectos reductores de la presión sanguínea en sujetos hipertensos, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). Esa transformación de LNA en EPA y DHA es limitada y no se puede deducir que éste sea un mecanismo por el que la soja tenga un efecto directo sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha demostrado que cantidades altas de LNA pueden incrementar el efecto hipotensor del suplemento con EPA y DHA procedentes de pescado (22). Por ello, se sugiere que el LNA presente en el extracto de soja podría incrementar cualquier efecto de la proteína de soja sobre la presión arterial.

De todas formas, estudios directos encaminados a determinar el mecanismo ateroprotector de la soja han llevado a la conclusión de que este efecto se ejerce al reducir el depósito arterial de las LDL y facilitando su eliminación, más que por una acción mediada por su contenido en isoflavonas (19).

Fitosteroles y su acción hipocolesteremiante

Los fitosteroles son esteroides de origen vegetal, con una estructura semejante a la del colesterol. Numerosos trabajos han llevado a la conclusión de que el suplemento con fitosteroles en una cantidad de 2 g por día reduce los niveles de LDL-colesterol hasta en un 10% (23). Aunque, lógicamente, el efecto de la presencia de fitosteroles en la dieta sobre los niveles de LDL puede ser dependiente de la dosis, cantidades relativamente bajas en alimentos naturales, como es el caso de la soja, son efectivas en cuanto a producir un efecto significativo (24).

Mecanismo de acción de los fitosteroles

El mecanismo de acción de los fitosteroles es más complejo de lo que se pensaba en un principio, en que se consideraba que era un efecto simple de desplazamiento del colesterol de las micelas que se forman en el intestino durante el proceso de la digestión de las grasas, reduciendo la cantidad de colesterol disponible para su absorción. Este mecanismo sigue considerándose válido, pero se ha ampliado considerablemente con procesos que se han descubierto recientemente, tanto a nivel de las células del intestino (enterocitos), como en el hígado (24). El proceso se puede dividir en tres apartados diferentes y a la vez complementarios: 1) efectos fisicoquímicos en el propio lumen del intestino, 2) efectos de competitividad en los sitios de absorción del colesterol, y 3) efectos en el tráfico intracelular del colesterol.

Efectos fisicoquímicos en el lumen del intestino

La mayor parte de los fitosteroles del colesterol de la dieta se encuentran en forma esterificada con ácidos grasos, lo que, junto a los triacilglicéridos presentes también en la dieta, les hace relativamente solubles. Sin embargo, en el proceso de la digestión en el estómago y parte alta del duodeno, los fitosteroles quedan en forma libre por acción de las esterasas en el intestino, los triacilglicéridos son degradados a monoacilglicéridos y ácidos grasos libres, y los fosfolípidos, a lisofosfolípidos. Todo ello hace que se reduzca considerablemente esa solubilidad de los fitosteroles y el colesterol, facilitándose su co-cristalización, lo que reduce su accesibilidad para ser absorbidos.

Competitividad entre los fitosteroles y el colesterol en el proceso de absorción

Tanto los fitosteroles como el colesterol y otros componentes lipídicos derivados de la dieta son insolubles en agua. Por ello, un paso fundamental para su absorción intestinal es su incorporación a estructuras que puedan ser transportadas en un medio acuoso como el que circunda la membrana de las células intestinales. Esas estructuras están constituidas por el sistema de micelas, que contienen moléculas anfipáticas (con parte tanto hidrosoluble como liposoluble), tales como las sales de los ácidos biliares, fosfolípidos y el propio colesterol libre, derivados de la bilis, así como los productos de la hidrólisis enzimática de los componentes grasos de la dieta (monoacilglicéridos, ácidos grasos libres y lisofosfolípidos). El colesterol se incorpora a estas micelas, que constituyen el vehículo para el transporte de estos compuestos lipofílicos y anfipáticos a la pared intestinal.

Las micelas constituyen la principal vía de transporte del colesterol al interior de los enterocitos, y es precisamente donde los fitosteroles ejercen su acción, reduciendo la absorción intestinal del colesterol. Ello se produce porque las micelas formadas por los productos de la acción de las enzimas digestivas sobre los lípidos de la dieta y los productos biliares tienen una capacidad limitada para solubilizar moléculas lipofílicas, insolubles en medio acuoso. Por ello, la incorporación de fitosteroles en la dieta conlleva a una relación competitiva con el colesterol en cuanto a su solubilización micelar, y consecuentemente, a su disponibilidad para poder ser absorbido.

Se ha demostrado que en los enterocitos hay dos sistemas que controlan el tráfico de colesterol. Uno está constituido por la denominada "vía de la proteína que une al elemento respuesta de esteroides" (*sterol response-element binding protein pathway*), que controla la expresión (y síntesis) del receptor clásico de LDL y de la enzima que controla la síntesis del propio colesterol, la 3-hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa. El otro sistema está formado por el receptor nuclear X-retinoico, que controla la salida de esteroides a través del conjunto de proteínas que unen al adenosín-trifosfato (ATP) (*ATP-binding cassette proteins, ABC*). La vuelta a la luz del intestino de los fitosteroles que han sido captados por los enterocitos también se realiza a través de las proteínas ABC. Precisamente se ha demostrado que los fitosteroles interactúan con este sistema, incrementando la expresión de ese conjunto de proteínas que unen ATP (ABC), facilitando la vuelta al lumen del intestino del colesterol y de los propios fitosteroles (24, 25).

El mecanismo intrínseco por el que los fitosteroles inhiben la absorción intestinal de colesterol necesita de nuevas investigaciones, a fin de lograr completar el proceso. De cualquier forma, se ha demostrado en el hombre que el efecto de los fitosteroles reduciendo la absorción intestinal del colesterol incrementa la expresión del receptor LDL y de la 3-hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa en células mononucleadas de sangre periférica (12, 19, 26, 27). Este resultado objetiva la eficacia del efecto de los fitosteroles en la absorción del colesterol, ya que esos dos efectos (expresión del receptor de LDL y de la enzima 3-hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa) son inhibidos específicamente por el propio colesterol, y dicho incremento en su expresión es un reflejo de la reducción en la llegada de colesterol a esas células.

Conclusión

Aunque aún quedan aspectos por dilucidarse, recientemente se ha logrado un considerable avance en el conocimiento del papel beneficioso de los fitosteroles en el metabolismo del colesterol, habiéndose llegado a algunas conclusiones que merecen destacarse: 1) Los fitosteroles presentes en componentes dietéticos naturales, como es el caso de la soja, son efectivos en la reducción del colesterol plasmático. 2) El mecanismo por el que los fitosteroles ejercen su acción inhibitoria sobre la absorción intestinal del colesterol es más complejo de lo que se pensaba, con participación de las micelas intralumenales, los enterocitos, e incluso el propio hígado. 3) La absorción intestinal de los fitosteroles y su incremento en plasma tras su administración es escasa, pero ello no impide que mantengan su eficaz efecto sobre la absorción intestinal del colesterol.

Bibliografía

1. Herrera E. Metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares. In: Bioquímica: Aspectos estructurales y vías metabólicas, edited by Herrera E. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, p. 645-666, 1991.
2. Bayley T M, Alasmi M, Thorkelson T, Jones P J H, Corcoran J, Krug-Wispe S and Tsang R C. Longer term effects of early dietary cholesterol level on synthesis and circulating cholesterol concentrations in human infants. *Metabolism: Clinical and Experimental* 51: 25-33, 2002.
3. Merkens L S, Connor W E, Linck L M, Lin D S, Flavell D P and Steiner R D. Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res* 56: 726-732, 2004.
4. Herrera E. Las lipoproteínas; su papel en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y su metabolismo. *Rev Fac Med UNA; M* 322: 59-68, 1989.
5. Azizi F, Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M and Navab M. Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 13: 9-16, 2002.
6. Bruckert E, Czernichow S, Bertrais S, Paillard F, Tichet J, Galan P, Castetbon K and Hercberg S. Blood lipid and lipoprotein levels: relationships with educational level and region of residence in the French SU.VI.MAX study. *Prev Med* 40: 803-811, 2005.
7. Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 88: 9N-13N, 2001.
8. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, Kagamimori S and Nakagawa H. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women - The Oyabe study. *Stroke* 34: 863-868, 2003.
9. Zhang B, Bai H, Liu R, Kumagai K, Itabe H, Takano T and Saku K. Serum high-density lipoprotein-cholesterol levels modify the association between plasma levels of oxidatively modified low-density lipoprotein and coronary artery disease in men. *Metabolism: Clinical and Experimental* 53: 423-429, 2004.
10. Villar F, Mata P, Pérez I, Maiques A, Casanovas J A, Banegas L, Tomás I, Rodríguez Artalejo F and Gil F. Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. *Anales Sist Sanit Navarra* 23: 493-508, 2000.
11. Meijssen S, Derksen RJ, Bilecen S, Erkelens DW and Cabezas MC. *In vivo* modulation of plasma free fatty acids in patients with familial combined hyperlipidemia using lipid-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1576-1580, 2002.
12. Soro A, Jauhiainen M, Ehnholm C and Taskinen MR. Determinants of low HDL levels in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 44: 1536-1544, 2003.
13. Vakkilainen J, Jauhiainen M, Ylitalo K, Nuotio IO, Viikari JSA, Ehnholm C and Taskinen MR. LDL particle size in familial combined hyperlipidemia: effects of serum lipids, lipoprotein-modifying enzymes, and lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 43: 598-603, 2002.
14. Boix R, Cañellas S, Almazán J, Cerrato E, Meseguer CM and Medrano MJ. Mortalidad cardiovascular en España. Año 2000. *Boletín Epidemiológico* 11: 241-252, 2003.
15. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Control de la colesterolemia en España. 2000. *Clin Invest Arteriosclerosis* 12: 125-152, 2000.
16. Meyer B J, Larkin T A, Owen A J, Astheimer L B, Tapsell L C and Howe PRC. Limited lipid-lowering effects of regular consumption of whole soybean foods. *Ann Nutr Metab* 48: 67-78, 2004.

17. Blair R M, Appt S E, Bennetau-Pelissero C, Clarkson T B, Anthony M S, Lamothe V and Potter S M. Dietary soy and soy isoflavones have gender-specific effects on plasma lipids and isoflavones in golden Syrian F1B Hybrid hamsters. *J Nutr* 132: 3585-3591, 2002.
18. Faraj A and Vasanthan T. Soybean isoflavones: Effects of processing and health benefits. *Food Rev Int* 20: 51-75, 2004.
19. Wagner JD, Schwenke DC, Greaves KA, Zhang L, Anthony MS, Blair RM, Shadoan MK and Williams JK. Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low-density lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 2241-2246, 2003.
20. Engelman H M, Alekel D L, Hanson L N, Kanthasamy A G and Reddy M B. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 81: 590-596, 2005.
21. Fritz K L, Seppanen C M, Kurzer M S and Csallany A S. The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. *Nutr Res* 23: 479-487, 2003.
22. Djoussé L, Arnett D K, Pankow J S, Hopkins P N, Province M A and Ellison R C. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension* 45: 368-373, 2005.
23. Katan M B, Grundy S M and Jones P. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 78: 965-978, 2003.
24. Ostlund R E, Jr. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 15: 37-41, 2004.
25. Ostlund R E, Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 22: 533-549, 2002.
26. Goldstein M R. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis. *Am J Med* 109: 72, 2000.
27. Moghadasian MH and Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: Clinical and experimental evidence. *Am J Med* 107: 588-594, 1999.