



REVISIÓN

La utilización de los esteroides vegetales en la práctica clínica: de la química a la clínica



José Félix Meco López^{a,*}, Vicente Pascual Fuster^b y Rosa Solà Alberich^c

^a Medicina Interna, Advance Medical, Barcelona, España

^b Atención Primaria, Centro de Salud Palleter, Castellón, España

^c Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

Recibido el 20 de marzo de 2016; aceptado el 22 de abril de 2016

Disponible en Internet el 15 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Esteroides vegetales

Resumen En este trabajo se describe qué son los esteroides vegetales, la estructura química de los mismos para entender su mecanismo de acción hipocolesterolemizante, así como sus indicaciones y sus contraindicaciones en la práctica clínica.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Plant sterols

Using plant sterols in clinical practice: From the chemistry to the clinic

Abstract This paper describes what are plant sterols, the chemical structure to understand their mechanism of cholesterol-lowering action, and indications and contraindications in clinical practice.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Los esteroides vegetales

Los esteroides son sustancias que encontramos de forma natural en el mundo animal (por ejemplo, colesterol, que es el principal y el más importante), en el mundo vegetal (por

ejemplo, sitosterol) y en hongos y levaduras (por ejemplo, ergosterol)¹. Los esteroides que derivan de los vegetales los llamamos fitoesteroides. Los esteroides que derivan de los hongos y levaduras los llamamos micosteroides. Las bacterias no sintetizan esteroides, aunque los pueden incorporar a su estructura¹.

Los esteroides son constituyentes de las membranas celulares, sirven como precursores para una variedad de productos con actividades biológicas específicas (por ejemplo, las hormonas esteroideas) y también de ellos derivan los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfmeco@advance-medical.com
(J.F. Meco López).

ácidos biliares que actúan como detergentes de las grasas de la dieta en el intestino para que estas sean más fácilmente accesibles a las lipasas digestivas y continúe así el proceso de absorción¹.

Todos los esteroides vegetales tienen un núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno en su estructura química básica y presentan un grupo hidroxilo en el carbono 3, lo que les hace tener una estructura similar a la del colesterol, aunque aquellos incluyen un grupo metilo o etilo en el carbono 24 que los diferencian del colesterol².

Dentro de los esteroides vegetales se engloban 2 tipos: los esteroides y los estanoles, que se denominan fitoesteroides y fitoestanoles, respectivamente.

Ambos tienen una estructura química similar, con la diferencia de que los esteroides cuentan con un doble enlace en posición 5 y los estanoles no² (fig. 1). Así, los esteroides pueden ser convertidos en estanoles por hidrogenación química, mediante técnicas de laboratorio².

Además, los esteroides y los estanoles que se encuentran en la naturaleza son, en su mayoría, insaturados³, y se pueden saturar mediante esterificación por adición de ácidos grasos¹ (fig. 1). La esterificación produce sustancias más solubles en grasas, lo que mejora su biodisponibilidad. Asimismo, la esterificación de los esteroides vegetales facilita su inclusión en alimentos que contengan grasa como son las margarinas, pero también en alimentos con un bajo contenido en grasa⁴.

Los estanoles son mucho menos abundantes en los vegetales que los esteroides; por ello, cuando se habla de «esteroides vegetales» o de «fitoesteroides» se suele hacer referencia a estos últimos, aunque el término «esteroides vegetales» también puede hacer referencia a los esteroides y a los estanoles como conjunto, sin distinción entre ambos. Para simplificar la nomenclatura, en este documento a todos ellos se les denominará con el nombre de esteroides vegetales, salvo que se especifique.

Los esteroides vegetales están presentes de manera natural en los aceites vegetales (girasol, maíz, oliva) y, en menores cantidades, también en verduras, hortalizas, frutas, cereales y legumbres. Se han descrito más de 200 tipos diferentes de esteroides vegetales, siendo el más abundante el sitosterol (o beta-sitosterol), seguido por el campesterol y el estigmasterol⁵ (fig. 2). Los estanoles de estos son el sitostanol, el campestanol y el estigmastanol, respectivamente (fig. 2).

La cantidad de esteroides consumidos con la dieta varía entre las poblaciones estudiadas, pudiendo ser, en la sociedad occidental, de 167 a 437 mg diarios², aunque en las dietas vegetarianas puede alcanzar los 600 mg al día. La cantidad de estanoles que se ingieren es inferior, de 20 a 50 mg diarios^{6,7}.

Presentación de los esteroides vegetales para el consumo humano: alimentos funcionales

El consumo de esteroides vegetales se ha relacionado con la disminución de la colesterolemia, en especial el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), cuya reducción es el objetivo terapéutico para prevenir o tratar las enfermedades cardiovasculares, la causa más importante de enfermedad y muerte del mundo. Sin embargo, la ingesta

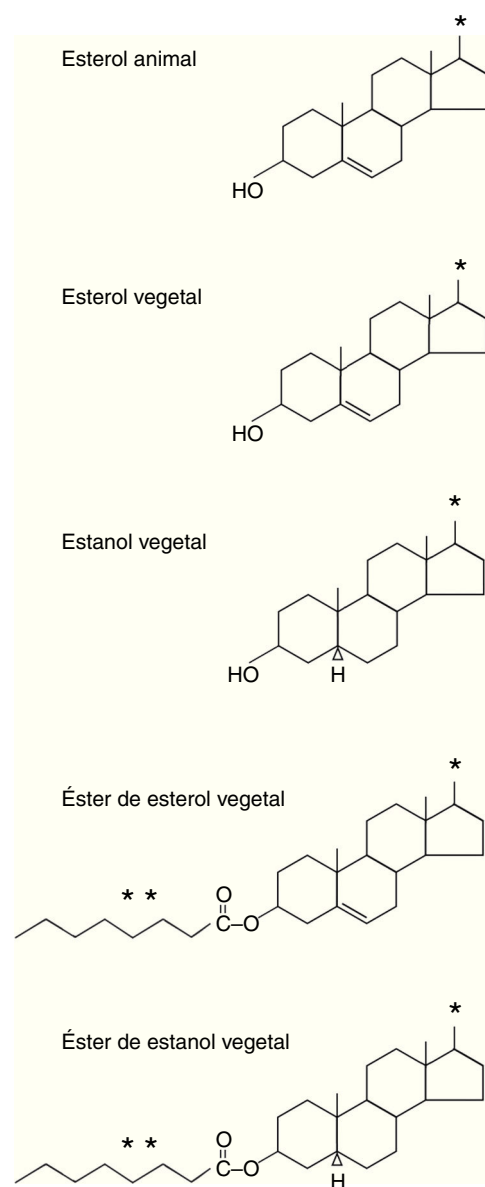


Figura 1 Estructuras químicas simplificadas de los esteroides animales (colesterol) y de los esteroides vegetales (esteroides y estanoles) y sus ésteres.

Nota: Todos los esteroides vegetales tienen un núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno en su estructura química básica, similar a la del colesterol. El asterisco (*) y los 2 asteriscos (**) de la figura indican la presencia de un grupo (o radical) químico que se añade a la estructura del esteroide o del estanol (por ejemplo, una cadena hidrocarbonada en el caso de un asterisco o un ácido graso en el caso de los 2 asteriscos) para dar el esteroide o el estanol específico o su éster: sitosterol, campesterol, estigmastanol, colesterol esterificado...

de esteroides y estanoles vegetales con la dieta habitual es insuficiente para que tenga efectos significativos en la colesterolemia⁸. Esta observación constituyó el punto de partida del desarrollo de alimentos funcionales orientados a la hipocolesterolemia y, por lo tanto, a la prevención de la enfermedad cardiovascular. Los esteroides y estanoles vegetales, en forma de ésteres, han sido incorporados en

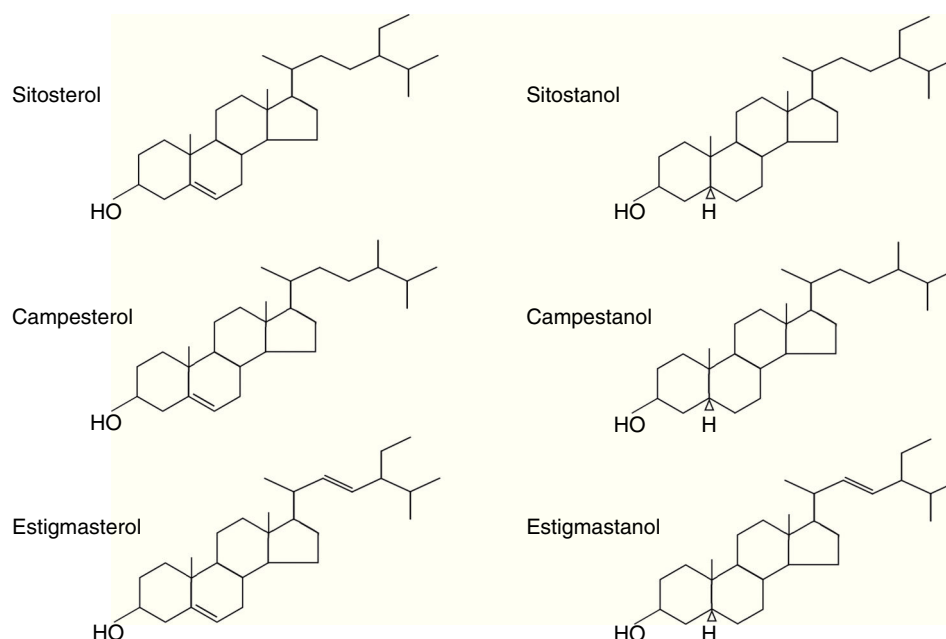


Figura 2 Esteroides y estanoles vegetales más comunes en la naturaleza.

diferentes productos alimentarios como margarinas, o en alimentos con un bajo contenido en grasa, como algunos productos lácteos⁴.

Los alimentos funcionales o bajo otras denominaciones parecidas (*foods for specific health use* o *specific health promoting foods*) corresponden al hecho de que algunos alimentos pueden afectar de forma precisa una o varias funciones del organismo cuando se consumen en una cantidad conocida durante un tiempo definido y, por ello, tener una acción beneficiosa que va más allá de los efectos tradicionalmente considerados en nutrición, contribuyendo así a mantener o a mejorar el estado de salud y bienestar o a reducir el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades⁹. Un producto alimentario puede ser funcional para la práctica totalidad de la población o solo para una mayoría de individuos de un subgrupo, por ejemplo los afectados de hipercolesterolemia, o a otro subgrupo de acuerdo a las indicaciones del uso del alimento. Los alimentos funcionales enriquecidos con esteroides y estanoles vegetales han adquirido gran interés en los últimos años debido a que estos productos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de colesterol¹⁰⁻¹³ sin presentar efectos adversos¹⁴⁻¹⁶ y convertirse así en una alternativa no farmacológica para el tratamiento de la hipercolesterolemia a la que el consumidor puede acceder libremente¹⁷. En este contexto, una de las tareas fundamentales de los médicos y de los profesionales de la salud es generar unos criterios con base científica para poder aconsejar a los potenciales consumidores de esteroides vegetales.

Efecto hipocolesterolemiante de los esteroides vegetales

Como se ha comentado con anterioridad, los esteroides vegetales tienen una estructura similar a la del colesterol, pero se diferencian de él en que incluyen un grupo metilo o etilo

en el carbono 24². Esta similitud estructural de los esteroides con el colesterol permite entender su mecanismo de acción sobre varias dianas (fig. 3) para conseguir la reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL y así llegar al objetivo terapéutico del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Los esteroides vegetales también disminuyen los triglicéridos plasmáticos en pacientes con concentraciones elevadas de ellos^{18,19}. Además, los esteroides vegetales parecen capaces de influir positivamente en el funcionamiento del sistema inmune²⁰.

Un punto clave en el efecto hipocolesterolemiante es el bloqueo que los esteroides y estanoles producen en la absorción intestinal de colesterol. En este bloqueo distinguimos 3 mecanismos de acción (fig. 3).

El *primer mecanismo* de acción de los esteroides vegetales es la reducción de la absorción intestinal de colesterol. Normalmente, entre un 35 y un 70% del colesterol, tanto del procedente de la dieta como del de origen biliar, se absorbe en el intestino delgado²¹. El colesterol de la dieta está en forma esterificada y, al llegar a la luz intestinal, por la acción de las lipasas pancreáticas —en concreto la enzima carboxil éster lipasa pancreática— se escinden los ácidos grasos que esterifican el colesterol y se forma colesterol libre (colesterol no esterificado) en la luz intestinal.

El siguiente paso es la solubilización del colesterol libre mediante la incorporación de este colesterol en las micelas que se han formado por acción de las sales biliares y la lecitina de la bilis en la luz intestinal. Se sabe que el colesterol es casi completamente insoluble en medios acuosos como el presente en la luz intestinal, mientras que las sales biliares y la lecitina que contiene la bilis se combinan físicamente con este colesterol libre para formar una solución coloidal —la micela mixta— que permite la solubilización del colesterol libre en el medio acuoso intestinal²².

El colesterol libre de estas micelas mixtas se absorbe ahora por el enterocito a través de un transportador activo denominado *Niemann-Pick C1-like protein 1* (NPC1L1),

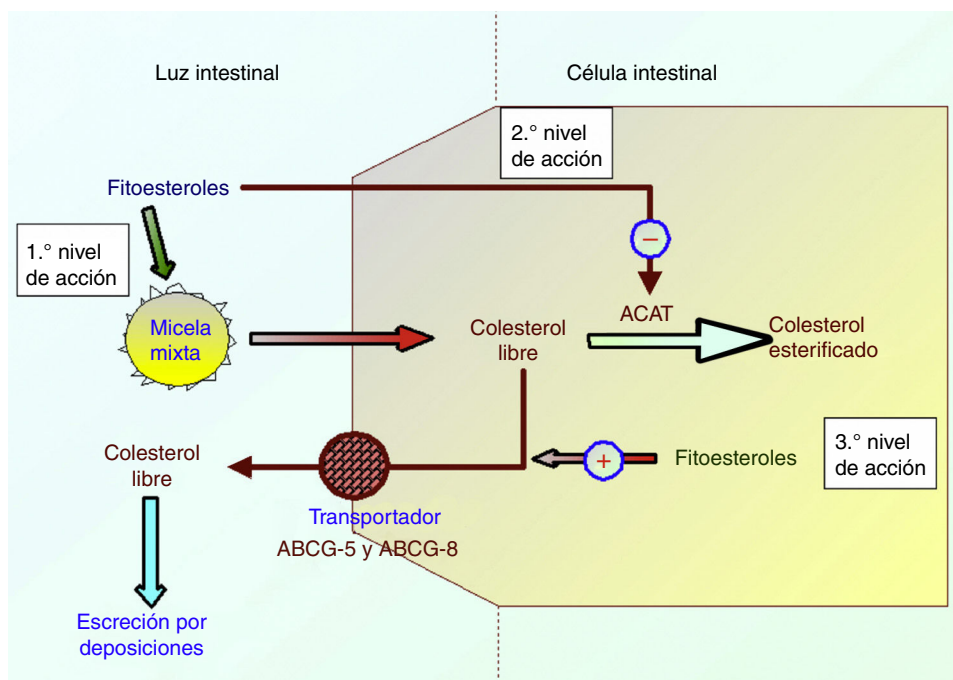


Figura 3 Niveles de acción de los fitoesteroles en la absorción, reesterificación y flujo de colesterol¹⁵. *Primer nivel de acción:* desplazan el colesterol desde la micela mixta, facilitando su excreción por las heces. *Segundo nivel de acción:* inhiben la esterificación enzimática del colesterol en las células intestinales. *Tercer nivel de acción:* facilitan el eflujo del colesterol al aumentar la síntesis de los transportadores.

presente en la membrana plasmática del ribete en cepillo¹⁹. Una vez en el enterocito, el colesterol libre se reesterifica de nuevo por acción de la enzima acil-coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT-2) para formar colesterol esterificado y ser incorporado en los quilomicrones que se están formando en el mismo enterocito^{19,22}. Los quilomicrones ya formados se verterán a la linfa y llegarán después a la circulación general.

Los esteroides vegetales, al ser más hidrofóbicos que el colesterol, pueden desplazar al colesterol de las micelas de absorción que se forman en la luz intestinal, y de esta manera se produce una disminución, de tipo competitivo, de la incorporación del colesterol en las micelas, y, en consecuencia, se reduce su absorción intestinal¹⁹ (fig. 3, *primer nivel de acción*). Cuantos más esteroides vegetales formen parte de las micelas, menos colesterol se encontrará en las mismas, y así una menor proporción del mismo llegará a nivel plasmático y mayor será el porcentaje que se elimine por vía fecal.

Un *segundo mecanismo* por el que los esteroides vegetales bloquean la absorción de colesterol intestinal se centra en la enzima ACAT-2¹⁹. La exposición de la ACAT-2 a los esteroides vegetales disminuye la acción enzimática de esterificación del colesterol libre (fig. 3, *segundo nivel de acción*) y, por lo tanto, una menor cantidad de colesterol se incorporará a los quilomicrones en formación²³.

El *tercer mecanismo* de los esteroides vegetales es conseguir una mayor eliminación del colesterol libre que llega al enterocito, de nuevo hacia la luz intestinal. Esto lo hace el enterocito a través de una serie de transportadores de esteroles, los llamados transportadores *ATP-binding cassette*

(ABC), tales como ABCA1, ABCG5 y ABCG8^{15,24}. Las micelas mixtas presentes en la luz intestinal enriquecidas con esteroles o con estanol son potentes inductores de la expresión del transportador ABCA1 en células caco-2, un modelo de laboratorio para el estudio de aspectos del metabolismo intestinal humano. El aumento de la expresión de los transportadores ABCA1 produce el eflujo o salida del colesterol desde el enterocito hacia la luz intestinal¹⁵ (fig. 3, *tercer nivel de acción*). Así, los esteroides vegetales aumentan la excreción de colesterol hacia la luz intestinal y, en consecuencia, el aumento de eliminación por heces.

En resumen, la suma de estos 3 mecanismos de acción de los esteroides y estanoles vegetales haría que la absorción neta de colesterol esté muy reducida en el enterocito. A dosis máximas de esteroides vegetales, la absorción de colesterol presente en la luz intestinal disminuye un 30-50%. A partir de no absorberse colesterol, su lugar lo podrían ocupar los esteroides, y entonces las concentraciones de esteroides y estanoles vegetales en sangre estarían elevadas. Sin embargo, contrariamente a esto, la absorción de los esteroides vegetales es muy baja —de un 5% o menor—, y aún es más baja para los estanoles^{25,26}. Además, como ya se comentó, los esteroides vegetales son sustratos poco eficaces para la actividad de la ACAT-2 intracelular y, en consecuencia, son escasamente esterificados cuando estos esteroides llegan al enterocito²⁷, por lo que no se incorporarán a los quilomicrones nacientes.

Por último, los esteroides vegetales absorbidos son rápidamente excretados en la bilis²⁵. Todo ello explica que la concentración de esteroides vegetales en plasma sea baja en condiciones de normalidad (inferior a 1 mg/dl)²⁸.

Asimismo, diversos estudios no han encontrado relación entre la ingesta de esteroides y la aparición de enfermedad cardiovascular^{29,30}, si exceptuamos los pacientes con fitosterolemia.

En la fitosterolemia, antes denominada sitosterolemia, los pacientes presentan una mutación de los genes que codifican los transportadores de ABCG5/ABCG8, lo que determina una pérdida de su función y provoca una elevación de las concentraciones plasmáticas de esteroides y estanoles en sangre procedentes de los vegetales y aceites ingeridos en la alimentación³¹. Las concentraciones de esteroides y estanoles en estos individuos pueden aumentar hasta 50 veces después del consumo de esteroides en comparación con individuos normales, y desarrollan arterosclerosis prematura y, en consecuencia, enfermedad cardiovascular³¹⁻³⁴.

Magnitud del efecto reductor de la colesterolemia producido por los esteroides vegetales

Los primeros datos sobre el efecto hipocolesterolemiante de los esteroides y estanoles vegetales en humanos fueron aportados por Pollak en 1953, al describir que el sitosterol reducía las concentraciones del colesterol plasmático en humanos por inhibición en la absorción del colesterol en el intestino³⁵. Tras estas observaciones se han publicado numerosos estudios clínicos confirmando la eficacia del consumo de esteroides vegetales en la reducción de la hipercolesterolemia. Ancel Keys³⁶ y Ann M. Lees³⁷ hicieron una revisión del tema en 1974 y en 1977, respectivamente.

Desde entonces nuevos estudios con alimentos enriquecidos con esteroides y estanoles vegetales fueron avalando su seguridad, lo que permitió su aparición en el mercado, en Finlandia, en 1995. En el año 1999 se comercializaron en Estados Unidos, y entre los años 1999 y 2000 en la mayoría de países europeos, incluida España.

Se han realizado después numerosos estudios clínicos de intervención que siguieron avalando la eficacia y la seguridad de los esteroides vegetales en la reducción del colesterol. En una revisión publicada en 2003 se analizaron 41 estudios; el metaanálisis de estos estudios mostró que la ingesta de 2 g diarios de esteroides o de estanoles reduce las concentraciones de cLDL, en promedio, un 9,7 y un 10,1%, respectivamente¹⁴. En 2009, un metaanálisis que incluyó 84 estudios encontró un descenso promedio del 8,8% cuando el consumo de esteroides o estanoles era de 2,1 g al día³⁸. Un metaanálisis de 114 estudios publicado el año 2011 concluyó que el consumo de 2 g de esteroides o estanoles al día reduce las concentraciones plasmáticas de cLDL de forma similar: un 8,2 y un 9,3%, respectivamente¹³.

Existe, además, una relación directa y continua entre la dosis de esteroides consumida y el descenso del cLDL conseguido^{14,18,38}. En un reciente metaanálisis del año 2014 se revisaron 124 estudios y se evidenció una relación gradual y directa entre la dosis de esteroides y estanoles ingeridos y la reducción del cLDL³⁹. El consumo de 2,1 y de 3,3 g al día conseguía un descenso en las concentraciones de cLDL del 8,4 y del 12,4%, respectivamente³⁹. Al analizar por separado los efectos de los esteroides y de los estanoles se observaron reducciones similares del cLDL³⁹. Sin embargo, en otro metaanálisis del año 2011, que incluyó 114 estudios,

los estanoles vegetales conseguían reducciones significativamente superiores del cLDL con respecto a los esteroides, aunque esta significación aparece al considerar los valores extremos del descenso de cLDL producidos por esteroides y estanoles¹³. Asimismo, la alegación de salud de la Comisión Europea de 2014 referente a las propiedades saludables de los esteroides y estanoles en la reducción del c-LDL manifiesta idéntica eficacia⁴⁰.

En el trabajo de O'Neill, que analiza 14 trabajos aleatorizados y controlados, los ésteres de esteroides y los ésteres de estanoles eran igualmente eficaces en la reducción del cLDL en los estudios a corto plazo, en los primeros 2 meses de tratamiento, pero los ésteres de esteroides vegetales parecen perder parte de su eficacia en los estudios a más largo plazo (más de 2 meses)⁴¹. Demonty et al.³⁸ no encontraron que la esterificación influenciase la eficacia de los esteroides y estanoles vegetales en la reducción del cLDL; los estudios incluidos no sobrepasaron los 6 meses de tratamiento con esteroides y la mayoría no tenían una duración superior a los 1-2 meses.

El período de consumo de esteroides vegetales necesario para observar el efecto hipocolesterolemiante, de acuerdo con el reglamento de la Unión Europea n.º 686/2014 de la comisión de 20 de junio de 2014, es «de una duración mínima de 2 a 3 semanas para obtener el efecto reductor de cLDL en sangre»⁴⁰.

En resumen, el consumo de 2 g diarios de esteroides o estanoles vegetales produce una inhibición de la absorción intestinal de colesterol y reduce las concentraciones séricas o plasmáticas de cLDL entre un 8 y un 10%^{15,39}.

La forma de administración de los esteroides vegetales ejerce influencia sobre la eficacia en la reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL. Así, no se observan diferencias en el porcentaje de reducción del cLDL plasmático conseguido por los esteroides y estanoles o sus ésteres si se administran una vez al día o más veces^{38,42}; sin embargo, sí deben ser ingeridos con una de las comidas principales, ya que de esta manera se observa una mayor reducción de la colesterolemia⁴³. La reducción del cLDL plasmático por los esteroides también se consigue si estos se administran con alimentos con bajo contenido en grasas⁴⁴.

En relación con los efectos hipotriglicéridemiantes de los esteroides^{45,46}, en el metaanálisis de Naumann et al.⁴⁷, que incluye 5 estudios, la ingesta de 2 g al día de estanoles disminuyó las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en función de sus valores basales: reducción del 1,0% si los triglicéridos basales estaban alrededor de 90 mg/dl; del 3,8% para una cifra de triglicéridos basales de 180 mg/dl, y del 4,7% si la cifra era de 260 mg/dl. En un metaanálisis de 12 estudios se observó que el consumo de 2 g al día de esteroides vegetales reduce significativamente las concentraciones de triglicéridos en un 6-9%¹⁸.

En referencia a los efectos de los esteroides sobre las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), Gylling y Miettinen⁴⁸ demostraron un incremento significativo del cHDL en varones con diabetes tipo 2 que los consumían.

Se han estudiado otros posibles efectos de los esteroides vegetales en el metabolismo lipídico. Así, hay algunos estudios que apuntan que los esteroides vegetales reducen el número de las aterogénicas partículas LDL pequeñas y densas^{49,50}.

Tabla 1 Impacto de los cambios específicos sobre el estilo de vida para reducir las concentraciones de colesterol y cLDL⁵⁵

	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia
Reducción de la ingesta de grasas saturadas	+++	A
Reducción de la ingesta de grasas <i>trans</i>	+++	A
Aumento de la ingesta de fibra	++	A
Reducción de la ingesta de colesterol dietético	++	B
Utilización de alimentos funcionales enriquecidos con esteroides vegetales	+++	A
Reducción del exceso de peso corporal	+	B
Uso de productos con proteína de soja	+	B
Aumento de la actividad física habitual	+	A
Uso de suplementos de arroz con levadura roja	+	B
Uso de suplementos de policosanol	—	B

Papel de los esteroides vegetales en la disminución del riesgo cardiovascular. Recomendaciones de las sociedades científicas

Las concentraciones séricas elevadas de cLDL son un conocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y la reducción de las concentraciones de cLDL es el objetivo terapéutico para la prevención de dicha enfermedad⁵¹⁻⁵⁴, por lo que el descenso de cLDL que produce la ingesta de esteroides vegetales podría asociarse a una disminución en el riesgo de desarrollar dicha enfermedad^{15,16,55}.

Sin embargo, en el momento actual no disponemos de ningún estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego —es decir, con las características de máxima calidad metodológica— que demuestre que la suplementación con esteroides y estanoles vegetales en la alimentación reduzca realmente el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular^{15,16,19}. No obstante, este hecho no nos debe impedir tener a los esteroides vegetales como medida terapéutica para reducir el colesterol de los pacientes, ya sea como estrategia única o conjunta con medidas farmacológicas^{15,16,55}.

En relación con las declaraciones de salud realizadas por distintas entidades, se dispone de la siguiente información:

En el año 2000, la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense autorizó una alegación de salud (o *health claim*) en los términos siguientes: «De acuerdo con la totalidad de la evidencia disponible públicamente, la FDA ha concluido que los ésteres de esteroides/estanoles pueden reducir el riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria»⁵⁶.

En el mismo sentido, en 2009, la Unión Europea autorizó la alegación de salud sobre la posible reducción del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria por parte de los esteroides vegetales: «Se ha demostrado que los fitoesteroides disminuyen/reducen de manera significativa la colesterolemia. Se ha demostrado que el descenso de la colesterolemia reduce el riesgo de cardiopatía (coronaria)»⁵⁷.

En 2001, el comité de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), un programa de prevención de la enfermedad cardiovascular sustentado por los *National Institutes of Health* estadounidenses, incluyó a los alimentos funcionales enriquecidos con esteroides vegetales por su efecto reductor del cLDL como parte de las estrategias de prevención cardiovascular⁵⁸.

La *American Heart Association* consideró los esteroides vegetales como una opción terapéutica para los individuos con elevadas concentraciones de colesterol en sus recomendaciones sobre el estilo de vida en 2006⁵⁹, aunque no los menciona en las directrices más recientes⁶⁰.

En 2011, la guía de la *European Atherosclerosis Society* (EAS) para el tratamiento de las dislipidemias apunta a los alimentos enriquecidos con esteroides y estanoles vegetales como una de las intervenciones dietéticas más efectivas para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de cLDL, otorgándole un nivel de evidencia A⁵⁵. En la [tabla 1](#) se muestran los cambios específicos en el estilo de vida para reducir las concentraciones de cLDL, que incluyen los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales, de acuerdo con la guía de la EAS⁵⁵. En 2014, el *EAS Consensus Panel* refuerza y define la indicación de los esteroides vegetales en el manejo de la dislipidemia y la prevención de las enfermedades cardiovasculares¹⁵, y lo mismo hace la adaptación española¹⁶.

Precauciones a tener en cuenta con el uso de los esteroides vegetales. Seguridad de los esteroides vegetales. Recomendaciones de las sociedades científicas

Desde el pionero estudio de Pollak³⁵, publicado en 1953, han aparecido en la literatura médica numerosos estudios clínicos que apoyan la seguridad del consumo de esteroides y estanoles tanto en sus formas libres como esterificadas^{15,30,61,62}. En la literatura médica se ha descrito la aparición de deficiencia de vitaminas liposolubles en los individuos que consumen esteroides vegetales y una posible relación de la mayor concentración de esteroides en plasma con la aparición de la enfermedad cardiovascular¹⁶.

Los beneficios y riesgos del consumo de esteroides y estanoles vegetales se describen cuando utilizamos dosis de 2 a 3 g al día, que superan en unas 2 a 5 veces los 400 a 600 mg diarios aportados por alimentos de una dieta habitual. Cuando los esteroides y estanoles vegetales se han utilizado en altas dosis (9 g/día) o durante tiempo prolongado (un año o más) se ha observado que estas sustancias interfieren con la absorción de las vitaminas solubles en grasa (vitaminas liposolubles), principalmente con los carotenos (pro-vitamina A), causando una reducción de las

concentraciones plasmáticas de estos, en promedio, de hasta un 10-20%⁶³⁻⁶⁵.

El descenso en plasma de otras vitaminas liposolubles como la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K no se observa en la mayoría de los estudios y su significado clínico es probablemente escaso^{14,61-63,66,67}. El principal interés clínico de la vitamina K estaría en los pacientes que son tratados con anticoagulantes como warfarina o acenocumarol. Sin embargo, no se ha demostrado ningún efecto de los esteroides vegetales en los parámetros de coagulación⁶⁸ ni alteraciones en la pauta de anticoagulación de estos pacientes⁶⁹.

Otros estudios han mostrado que los efectos de los esteroides vegetales sobre la reducción de las concentraciones de carotenoides son leves o prácticamente indetectables si se mantiene una dieta equilibrada^{62,70-72}. Por ello, se recomienda que los individuos que consumen alimentos funcionales enriquecidos en esteroides y estanoles vegetales lo hagan en el contexto de una ingesta diaria de 5 raciones de frutas y verduras^{15,16,55,58}.

Los estudios realizados hasta la fecha no han mostrado ningún efecto clínico desfavorable de los esteroides vegetales en los trastornos oncológicos e incluso podrían tener un efecto protector en la aparición de ciertos cánceres^{73,74}.

En relación con los episodios cardiovasculares, los estudios muestran tanto una asociación negativa, que significa que a mayores concentraciones de esteroides en plasma se observa una menor mortalidad total cardiovascular⁷⁵, como positiva, que indica que concentraciones elevadas de esteroides plasmáticos se asocian con un incremento de episodios coronarios⁷⁶, o neutra, es decir, que no se encuentra asociación entre el consumo de esteroides vegetales con la aparición de enfermedad cardiovascular⁷⁷.

Para aminorar las preocupaciones, en 2004 la Comisión Europea adoptó medidas específicas para regular el etiquetado de los alimentos con esteroides y estanoles añadidos, declarando que debía especificarse que «estos alimentos deben ser parte de una dieta equilibrada, que incluya un consumo regular de frutas y verduras para ayudar a mantener la concentración plasmática de carotenoides»⁷⁸. No obstante, algunos productos comercializados con esteroides y estanoles como la margarina enriquecida en esteroides vegetales también pueden contener suplementos de carotenos, que minimizarían o anularían el efecto reductor de carotenos en plasma.

La seguridad de estos compuestos ha sido reconocida por varios organismos oficiales. Así, el Comité científico de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority* [EFSA]) concluye en un documento de 2008 que «la ingesta de esteroides vegetales añadidos en la alimentación no superior a 3 g diarios es segura»⁷⁹. Aunque también indica que: «y, principalmente debido a su efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carotenos, se recomienda evitar que la ingesta de esteroides vegetales sea de más de 3 g por día»⁷⁹.

La FDA, en 2005, también avaló la seguridad de los esteroides vegetales para añadir como suplementos en los alimentos⁸⁰. Asimismo, la FDA ha considerado el estatus de «*generally recognized as safe*» (GRAS) a varias formas de presentación de los esteroides⁸⁰. En 2014 la Comisión Europea declaró las propiedades saludables relativas al efecto

de los fitoesteroides y fitoestanoles en la reducción del cLDL en sangre⁴⁰.

La seguridad del consumo de esteroides vegetales no está demostrada en situaciones en que los requerimientos de carotenos son ya de por sí más elevados como el embarazo, la lactancia y la infancia⁸¹. En estos grupos de población los esteroides vegetales podrían reducir aún más las concentraciones plasmáticas de carotenos⁸²⁻⁸⁵, aunque podrían ser seguros si incluimos abundantes frutas y verduras en la alimentación^{15,16}. Las recomendaciones que hacen las guías europeas y españolas serían las de evitar los alimentos enriquecidos en esteroides vegetales en niños menores de 6 años de edad (que incluiría a los niños con lactancia materna), aunque no se pronuncian sobre su consumo en el caso de mujeres embarazadas^{15,16,81}.

Indicaciones de los esteroides vegetales: grupos de población donde se ha demostrado su utilidad. Administración con otros hipocolesterolemiantes. Precauciones y contraindicaciones. Recomendaciones de las sociedades científicas

Los distintos grupos de población en que se ha demostrado el efecto hipocolesterolemiantes de los esteroides y estanoles vegetales son muy diversos y el descenso entre un 8 y un 10% del cLDL se produce en igual medida en las distintas poblaciones tratadas con estos productos: tanto en niños⁸⁶ como en adultos⁸⁴, en individuos sanos^{11,87} o con enfermedad coronaria previa⁸⁷⁻⁸⁹, en individuos con diabetes mellitus tipo 1⁹⁰ o con diabetes mellitus tipo 2⁴⁶, en individuos con hipercolesterolemia leve y moderada^{10,11} o con formas severas de hipercolesterolemia^{83,84}, así como en trasplantados renales⁹¹ o en las mujeres posmenopáusicas^{87,88,92}.

Merece destacarse la utilidad de los esteroides vegetales en niños menores de 12 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota, pues se trata de una terapia inocua y bien tolerada y que muestra resultados de efectividad similares a los de los adultos en la reducción de las concentraciones de colesterol^{12,84,93,94}. Sin embargo, como se comentó en un capítulo anterior, por el momento el uso de estos productos no se recomienda en niños menores de 6 años^{15,16}.

Los esteroides vegetales también serían eficaces en pacientes trasplantados renales, que con gran frecuencia desarrollan hipercolesterolemia secundaria al tratamiento inmunosupresor con ciclosporina⁹¹. Sin embargo, realmente hay muy pocos estudios que hayan explorado el tratamiento con esteroides vegetales en este grupo de pacientes, a diferencia de los muchos estudios que valoran el tratamiento con estatinas⁹⁵.

El efecto reductor del cLDL conseguido con la administración de esteroides vegetales es aditivo al conseguido con los cambios en el patrón de alimentación^{14,49,96}.

Con independencia de que todos los individuos que han tenido enfermedad cardiovascular deban ser tratados con estatinas⁹⁷ para alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL igual o inferior a 70 mg/dl o, como se ha propuesto recientemente en el estudio IMPROVE-IT, se reduzca el cLDL a 53,7 mg/dl (1,4 mmol/l)⁹⁸, se podría plantear la inclusión de esteroides vegetales como parte del tratamiento de estos

pacientes^{87,88,92}, fundamentada en que el efecto hipocolesterolemiante de los esteroides vegetales es aditivo al conseguido con estatinas^{14,99} y con ezetimiba^{100,101}.

En los individuos que están recibiendo estatinas y no alcanzan las concentraciones plasmáticas adecuadas de cLDL, si se añaden esteroides vegetales se consigue un efecto reductor adicional del cLDL de un 10-15% (unos -13 mg/dl)⁹⁹, que es superior al 6% de disminución del cLDL que se observa duplicando la dosis de la estatina^{14,99}.

En individuos hipercolesterolémicos que están tomando ezetimiba en monoterapia, cuando se añaden esteroides vegetales se observa una reducción de un 7% adicional de las concentraciones plasmáticas de cLDL¹⁰¹. Estos efectos se explicarían por los mecanismos de acción complementarios entre los esteroides vegetales, que sustituyen al colesterol en las micelas intestinales y bloquean otros pasos del proceso de absorción en el enterocito (comentados antes en este documento), y la acción de la ezetimiba, que se basa en el bloqueo del transportador NPC1L1¹⁰¹.

Una contraindicación del consumo de alimentos funcionales suplementados con esteroides o estanoles vegetales son los individuos con fitosterolemia^{15,16,81}, una enfermedad genética muy poco frecuente (menos de un individuo afecto por millón de individuos)^{31,34}. En la fitosterolemia la concentración de esteroides (no colesterol) en el plasma es elevada con la alimentación habitual, y este acúmulo de esteroides podría estar relacionado con la aterosclerosis grave y prematura que presentan estos individuos³¹⁻³⁴.

Un mal uso de estos alimentos funcionales lo encontramos cuando los esteroides vegetales son utilizados como un sustituto de los fármacos hipolipemiantes para reducir el cLDL y el paciente realmente precisa medicación para ello o ya la está tomando y se suspende. En este sentido, los esteroides y estanoles vegetales no son un sustituto y se continuará tomando cualquier medicación hipolipemiente junto con los cambios nutricionales, según lo prescrito por el médico del paciente. Es decir, los fármacos hipolipemiantes prescritos por un médico nunca deben ser sustituidos por alimentos enriquecidos con esteroides vegetales⁶¹.

Las guías de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y de la EAS sobre los esteroides vegetales consideran el consumo de estas sustancias en los siguientes casos^{15,16,55,58}:

1. En los individuos con concentraciones altas de colesterol y riesgo cardiovascular global intermedio o bajo pero que no precisen tratamiento farmacológico (en estos individuos se recomienda también la modificación de la alimentación y la adopción de un estilo de vida saludable; [tabla 1](#)). En los individuos con bajo riesgo cardiovascular se impulsará que se mantengan en esta categoría de bajo riesgo. Aunque el consejo sobre la mejora del estilo de vida se debe aplicar a todos los individuos, la intensidad de la implementación debería aumentar con el aumento de riesgo⁵⁵.
2. En los pacientes que reciben tratamiento farmacológico con hipolipemiantes y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de cLDL, la incorporación de esteroides aporta un efecto aditivo hipocolesterolemiante. En los pacientes que presentan intolerancia a estatinas, los esteroides ejercerán un efecto hipocolesterolemiante.

3. En adultos y niños de 6 o más años afectados de hipercolesterolemia familiar.

Así, el abanico de candidatos al tratamiento con esteroides vegetales es muy amplio, como se indica en el reciente documento de la SEA¹⁶: «La adición de esteroides vegetales como medida de intervención sobre el estilo de vida es útil en todos los escenarios de riesgo cardiovascular como estrategia única o conjunta para disminuir las concentraciones de c-LDL».

Las dosis de esteroides y estanoles vegetales recomendadas por la SEA, la EAS y el NCEP oscilan entre 2-3 g/día^{15,16,55,58,97}, junto con una modificación del estilo de vida que incluya un consumo regular de frutas y verduras^{15,16,55,58}.

Conclusiones

Los esteroides desarrollan su acción en la luz intestinal, donde dificultan la absorción del colesterol, y en el enterocito, impidiendo su esterificación y facilitando su vuelta a la luz intestinal. Con ello aumentan la eliminación del colesterol a través de las heces. El consumo diario de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales es una alternativa no farmacológica en la práctica clínica para disminuir la colesterolemia. Su ingesta en cantidades de 2 a 3 g/día consigue una reducción de un 8-12% en la concentración plasmática de cLDL, adicional a la conseguida tanto mediante una dieta saludable como con el tratamiento con estatinas y otros hipolipemiantes.

La utilización de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales puede ser considerada como un complemento de los cambios del estilo de vida en los individuos con concentraciones altas de colesterol plasmático y con riesgo cardiovascular global bajo que no precisen tratamiento farmacológico, y en individuos con riesgo cardiovascular alto que reciban estatinas y que con ellas no alcancen los objetivos terapéuticos de cLDL o que presenten intolerancia a las mismas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Los tres autores de esta revisión han contribuido en proporción similar en los siguientes puntos: 1) aportaciones a la idea y al desarrollo de los temas a tratar; 2) redacción del borrador del artículo y revisión crítica de su contenido, y 3) aprobación final de la versión a publicar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún interés con empresas relacionadas con la comercialización de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales. Los autores han sido invitados por Unilever para escribir un monográfico sobre esteroides vegetales y una sesión sobre esteroides vegetales; los autores no han recibido ningún tipo de contraprestación (incluida la económica) por dicha colaboración.

Bibliografía

- Structural Lipids in Membranes. Nelson DL, Cox MM, editores. Lehninger: Principles of Biochemistry. New York: W.H. Freeman and Company; 2008. p. 349–57.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:533–49.
- Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis.* 2006;186:12–9.
- Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R. Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on a high-fat diet. *Int J Food Sci Nutr.* 2008;59:357–67.
- Ostlund RE Jr, Racette SB, Okeke A, Stenson WF. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:1000–4.
- Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, Bhaniani A, Welch A, Bingham S, et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:695–703.
- Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Hallmans G, Weinehall L, Andersson H, et al. Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:993–1001. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):680.
- Lin X, Racette SB, Lefevre M, Spearie CA, Most M, Ma L, et al. The effects of phytosterols present in natural food matrices on cholesterol metabolism and LDL-cholesterol: A controlled feeding trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1481–7.
- Roberfroid MB. A European consensus of scientific concepts of functional foods. *Nutrition.* 2000;16:689–91.
- Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med.* 1995;333:1308–12.
- Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:334–43.
- Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:338–44.
- Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85:9–28.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:965–78.
- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232:346–60.
- Merino J, Masana L, Guisjarro C, Ascaso J, Lagares M, Civeira F. Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroides/fitoesteroides en el manejo de la hipercolesterolemia. *Clin Invest Arterioscl.* 2014;26:147–58.
- De los Muros García JL, Cámara Hurtado M. Nuevos alimentos: margarinas enriquecidas con esteroides vegetales. Caso de estudio: margarina Flora pro.activ. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2010;30:35–43.
- Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: A pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr.* 2013;52:153–60.
- Plat J, Baumgartner S, Mensink RP. Mechanisms underlying the health benefits of plant sterol and stanol ester consumption. *J AOAC Int.* 2015;98:697–700.
- Brüll F, Mensink RP, Steinbusch MF, Husche C, Lütjohann D, Wesseling GJ, et al. Beneficial effects of sitostanol on the attenuated immune function in asthma patients: Results of an in vitro approach. *PLoS One.* 2012;7:e46895.
- Dawson PA, Rudel LL. Intestinal cholesterol absorption. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:315–20.
- Digestion and absorption in the gastrointestinal tract. Guyton AC, Hall JE, editores. *Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 808–18.
- Chang CC, Chen J, Thomas MA, Cheng D, del Priore VA, Newton RS, et al. Regulation and immunolocalization of acyl-coenzyme A: Cholesterol acyltransferase in mammalian cells as studied with specific antibodies. *J Biol Chem.* 1995;270:29532–40.
- Calpe-Berdiel L, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis.* 2009;203:18–31.
- Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2000;151:357–79.
- Ostlund RE Jr, McGill JB, Zeng CM, Covey DF, Stearns J, Stenson WF, et al. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytostanols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E911–6.
- Field FJ, Mathur SN. Beta-sitosterol: esterification by intestinal acylcoenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) and its effect on cholesterol esterification. *J Lipid Res.* 1983;24:409–17.
- Chan YM, Varady KA, Lin Y, Trautwein E, Mensink RP, Plat J, et al. Plasma concentrations of plant sterols: Physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev.* 2006;64:385–402.
- Genser B, Silbernagel G, de Backer G, Bruckert E, Carmina R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:444–51.
- Silbernagel G, Genser B, Nestel P, März W. Plant sterols and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:12–7.
- Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290:1771–5.
- Miettinen TA. Phytosterolaemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: A case with high plant sterol absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest.* 1980;10:27–35.
- Gregg RE, Connor WE, Lin DS, Brewer HB Jr. Abnormal metabolism of shellfish sterols in a patient with sitosterolemia and xanthomatosis. *J Clin Invest.* 1986;77:1864–72.
- Salen G, Shefer S, Nguyen L, Ness GC, Tint GS, Shore V. Sitosterolemia. *J Lipid Res.* 1992;33:945–55.

35. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation*. 1953;7:702–6.
36. Keys A, Grande F, Anderson JT. Bias and misrepresentation revisited: 'Perspective' on saturated fat. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:188–212.
37. Lees AM, Mok HY, Lees RS, McCluskey MA, Grundy SM. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: Clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis*. 1977;28:325–38.
38. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009;139:271–84.
39. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112:214–9.
40. Diario Oficial de la Unión Europea L182/27. Reglamento de la Unión Europea número 686/2014 de la Comisión de 20 de junio de 2014 por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 983/2009 y (UE) no 384/2010 en lo que se refiere a las condiciones de uso de determinadas declaraciones de propiedades saludables relativas al efecto de los fitoesteros y fitoesteranos en la reducción del colesterol LDL en la sangre [consultado 22 May 2015]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0686&from=ES>
41. O'Neill FH, Sanders TA, Thompson GR. Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: Short-term and longer-term studies. *Am J Cardiol*. 2005;96:29D–36D.
42. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:671–7.
43. Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:325–33.
44. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkilä AT, Uusitupa MI. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:715–25.
45. Jones PJ, Demonty I, Chan YM, Herzog Y, Pelled D. Fish-oil esters of plant sterols differ from vegetable-oil sterol esters in triglycerides lowering, carotenoid bioavailability and impact on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations in hypercholesterolemic subjects. *Lipids Health Dis*. 2007;6:28.
46. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84:e33–7.
47. Naumann E, Plat J, Kester AD, Mensink RP. The baseline serum lipoprotein profile is related to plant stanol induced changes in serum lipoprotein cholesterol and triacylglycerol concentrations. *J Am Coll Nutr*. 2008;27:117–26.
48. Gylling H, Miettinen TA. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia*. 1994;37:773–80.
49. Lamarche B, Desroches S, Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner D, et al. Combined effects of a dietary portfolio of plant sterols, vegetable protein, viscous fibre and almonds on LDL particle size. *Br J Nutr*. 2004;92:657–63.
50. Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokefalou M, et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:843–8.
51. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 1980;46:649–54.
52. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365–74.
53. 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 screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823–8.
54. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
55. Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1–44.
56. Food and Drug Administration, HHS. Food labeling: health claims; plant sterol/stanol esters and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Interim final rule. *Fed Regist*. 2000;65(175):54686–739.
57. Diario Oficial de la Unión Europea L277/3. Reglamento de la Comisión Europea número 983/2009 de la Comisión de 21 de octubre de 2009 sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños [consultado 4 May 2013]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:277:0003:0012:ES:PDF>
58. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
59. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82–96.
60. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 25 Suppl 2:S76–99.
61. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000;320:861–4.
62. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: Mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol*. 2005;96:15D–22D.
63. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Retinol, vitamin D, carotenes and alpha-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis*. 1999;145:279–85.

64. Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, Ingram KA, Dicklin MR, Schaefer E, et al. Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:307–19.
65. Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanos FY. Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:681–92.
66. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem.* 2003;14:362–9.
67. Sialvera TE, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokafalou M, Micha R, et al. Phytosterol supplementation does not affect plasma antioxidant capacity in patients with metabolic syndrome. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64:21–7.
68. Plat J, Mensink RP. Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: Effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis.* 2000;148:101–12.
69. Nguyen TT, Dale LC. Plant stanol esters and vitamin K. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:642–3.
70. Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Jones PJ. No changes in serum fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations with the intake of plant sterol/stanol esters in the context of a controlled diet. *Metabolism.* 2002;51:652–6.
71. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McLnerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:79–86.
72. Colgan HA, Floyd S, Noone EJ, Gibney MJ, Roche HM. Increased intake of fruit and vegetables and a low-fat diet, with and without low-fat plant sterol-enriched spread consumption: effects on plasma lipoprotein and carotenoid metabolism. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:561–9.
73. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: A case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer.* 2000;37:140–4.
74. Ramprasath VR, Awad AB. Role of phytosterols in cancer prevention and treatment. *J AOAC Int.* 2015;98:735–8.
75. Strandberg TE, Gylling H, Tilvis RS, Miettinen TA. Serum plant and other noncholesterol sterols, cholesterol metabolism and 22-year mortality among middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2010;210:282–7.
76. 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 Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:13–21.
77. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL, et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1067–75.
78. Diario Oficial de la Unión Europea L97/44. Reglamento de la Comisión Europea número 608/2004 de la Comisión de 31 de marzo de 2004 relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos [consultado 14 Jun 2015]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/2004/097/L00044-00045.pdf>
79. European Food Safety Authority (EFSA). A Report from the Data Collection and Exposure Unit in Response to a Request from the European Commission. Consumption of Food and Beverages with Added Plant Sterols in the European Union. *EFSA Journal* 2008;133:1-21 [consultado 22 May 2015]. Disponible en: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/133r.pdf
80. Food and Drug Administration 2005: GRAS exemption claim for plant sterols and plant sterol esters in expanded food categories [consultado 22 May 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm268878.pdf>.
81. Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods. SCF/CS/NF/DOS/24 ADD 2 Final (15 April 2003) [consultado 16 Abr 2013]. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf
82. Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H, Rask-Nissilä L, Viikari J, Tuominen J, et al. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: The STRIP project. Special Turku Coronary Risk Factors Intervention Project. *J Pediatr.* 2000;136:503–10.
83. Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:500–6.
84. Amundsen AL, Ntanos F, Put Nv, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1612–20.
85. Laitinen K, Isolauri E, Kaipainen L, Gylling H, Miettinen TA. Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety. *Br J Nutr.* 2009;101:1797–804.
86. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, Mišl'anová C, Oravec S, Dukát A, et al. Effect of a plant sterol, fish oil and B vitamin combination on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic children and adolescents: A pilot study. *Nutr J.* 2013;12:7.
87. Cater NB, Garcia-Garcia AB, Vega GL, Grundy SM. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol.* 2005;96:23D–8D.
88. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: Women and dietary sitostanol. *Circulation.* 1997;96:4226–31.
89. Ras RT, Fuchs D, Koppol WP, Garczarek U, Greyling A, Keicher C, et al. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: Results of the Investigating Vascular Function Effects of Plant Sterols (INVEST) study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:733–41.
90. Hallikainen M, Kurl S, Laakso M, Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol esters lower LDL cholesterol level in statin-treated subjects with type 1 diabetes by interfering the absorption and synthesis of cholesterol. *Atherosclerosis.* 2011;217:473–8.
91. Sutton D, Davey T, Venkatraman G, Hart K. Can a functional food exert a cholesterol lowering effect in renal transplant patients? *J Ren Care.* 2009;35:42–7.
92. Gylling H, Rajaratnam RA, Vartiainen E, Puska P, Miettinen TA. Changes in serum level and metabolism of cholesterol with plant stanol esters in postmenopausal women with and without coronary artery disease. *Menopause.* 2006;13:286–93.
93. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1995;36:1807–12.
94. Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:41–8.
95. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1975–82.

96. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, Kendall CW, Faulkner D, Cermakova L, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;306:831–9.
97. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al., Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223:1–68.
98. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
99. Scholte JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr*. 2009;28:517–24.
100. Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, von Bergmann K, Kastelein JJ, Vissers MN. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res*. 2005;46:2692–8.
101. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Spearie CA, Steger-May K, et al. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism: a randomized, controlled feeding study in humans. *Circulation*. 2011;124:596–601.