



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



### RECOMENDACIONES CLÍNICAS

# Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroles/fitoestanoles en el manejo de la hipercolesterolemia<sup>☆</sup>



Jordi Merino<sup>a,b,\*</sup>, Luis Masana<sup>a,b</sup>, Carlos Guíjarro<sup>c</sup>, Juan Ascaso<sup>d</sup>, Manuel Lagares<sup>e</sup> y Fernando Civeira<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Vascular Medicine and Metabolism Unit, Research Unit on Lipids and Atherosclerosis, Sant Joan University Hospital, IISPV, Rovira i Virgili University, Reus, España

<sup>b</sup> Spanish Biomedical Research Network in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM), Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

<sup>d</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Departamento de Medicina, Universitat de València, CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Valencia, España

<sup>e</sup> Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>f</sup> Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), Zaragoza, España

Recibido el 14 de febrero de 2014; aceptado el 6 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Fitoesteroles;  
Fitostanoles;  
Hipercolesterolemia;  
Riesgo cardiovascular

**Resumen** Las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol LDL (cLDL) son un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. A pesar de las diversas recomendaciones internacionales sobre el manejo de la hipercolesterolemia, el porcentaje de pacientes con cLDL superior a sus objetivos terapéuticos según su riesgo cardiovascular global es alto, por lo que es necesario utilizar todas las estrategias terapéuticas disponibles. El consumo de alimentos enriquecidos con fitoesteroles (FER) y fitoestanoles (FEN) reduce los niveles de cLDL en torno a un 10%. El uso de FER/FEN se recomienda como parte integral de los cambios dietéticos dirigidos al control y reducción de los lípidos plasmáticos, sin embargo debe recordarse que estos alimentos mantienen su efecto de descenso adicional de los niveles de cLDL cuando se administran junto a tratamientos farmacológicos hipolipidémicos. En esta revisión, se resumen las últimas evidencias clínicas del consumo de alimentos enriquecidos con FER/FEN con relación a la modificación de las concentraciones de cLDL cuando se administran solos o asociados

<sup>☆</sup> Adaptación del documento del grupo de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jordi.merino@urv.cat](mailto:jordi.merino@urv.cat) (J. Merino).

**KEYWORDS**

Phytosterols;  
Phytostanols;  
Hypercholesterolaemia;  
Cardiovascular risk

a fármacos hipolipidemiantes, así como las últimas recomendaciones internacionales sobre su papel en el manejo clínico de la hipercolesterolemia.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

**Recommendations for clinical use of food enriched phytosterols/phytostanols handling hypercholesterolemia**

**Abstract** Raised low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) plasma concentration is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Despite international recommendations on hypercholesterolemia management the percentage of individuals with LDLc plasma concentration above goals according to their global cardiovascular risk remains high, and additional therapeutic strategies should be evaluated. Consumption of functional foods enriched with phytosterols (PSRs) and phytostanols (PSNs) reduces LDLc concentrations by 10% as average. Although recommended as part of any lipid-lowering diet in the first intervention step, PSRs/PSNs maintain their LDL reduction capacity when administered with lipid-lowering drugs; therefore, they can be also considered in some cases as an adjuvant to drug therapy. In this document we summarise the latest evidence regarding the LDL reducing effects of PSR/PSN supplementation, alone or as an add-on to hipolipemic drugs and the international recommendations of its clinical use.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

**Introducción**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de la mayoría de muertes en los países desarrollados, así como en aquellos en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud estima que en el año 2030, hasta 23,6 millones de personas, un 36% más con respecto al 2008, morirán como consecuencia de ECV<sup>1</sup>. Estos datos están estrechamente ligados al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y la diabetes, agentes causales de la arteriosclerosis prematura y la ECV<sup>2</sup>. Estudios recientes sobre el riesgo cardiovascular a lo largo de toda la vida muestran que los individuos con un óptimo perfil de riesgo, con buen control de la presión arterial y del colesterol, no fumadores y no diabéticos tienen menos eventos cardiovasculares en comparación con aquellos con 2 o más de los factores mencionados<sup>3</sup>. Además, de los 9 factores de riesgo cardiovascular definidos en el estudio INTERHEART, a la dislipidemia le correspondió la principal contribución al riesgo poblacional para el desarrollo de infarto agudo de miocardio<sup>4</sup>. De hecho, está ampliamente estudiado que la reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL (cLDL), mediante cambios sobre el estilo de vida o agentes farmacológicos, repercute de forma significativa en la disminución de la morbilidad cardiovascular<sup>5,6</sup>.

El hígado y el intestino son los principales reguladores del metabolismo del colesterol. La vía de la absorción del colesterol presenta oportunidades clínicas para la suplementación dietética con agentes que atenúen dicha absorción, entre los que destacan los fitoesteroles/fitoestanoles (FER/FEN) como importantes<sup>7</sup>.

El objetivo de esta revisión es ofrecer un punto de vista global sobre el potencial terapéutico de los FER en el manejo

de la dislipidemia, y definir unas recomendaciones basadas en la evidencia científica que puedan ser utilizadas como guías clínicas para aquellos profesionales que trabajan en la prevención de la ECV.

**Fitoesteroles****Procedencia**

Los FER son compuestos no nutritivos con una estructura análoga a la del colesterol y con la misma función en los vegetales que tiene el colesterol en los animales. Hay más de 250 FER diferentes, incluyendo los FEN, que son la forma saturada de los esteroides. Las fuentes alimenticias más comunes de los FER son los alimentos vegetales, ricos en estigmasterol, b-sitosterol y campesterol<sup>8</sup>. Los FEN se encuentran en concentraciones más bajas que los esteroides y se producen mediante la hidrogenación de estos. Existen grandes diferencias en la cantidad y tipo de consumo de alimentos vegetales en todo el mundo. La ingesta de FER varía entre 160 mg/día en Gran Bretaña y 375 mg/día en Japón, alcanzando hasta 600 mg/día en poblaciones que siguen dietas vegetarianas<sup>9</sup>. La ingesta de FEN es de aproximadamente 50 mg/día<sup>10</sup>. La [tabla 1](#) resume las principales fuentes de FER. Destacan con un porcentaje mayor en FER los alimentos de origen vegetal como los aceites, los frutos secos, las semillas, las legumbres y los cereales enteros. Los moluscos (ostra, 264 mg/100 g), los crustáceos (langosta, 137 mg/100 g) y la yema de huevo (95 mg/100 g) son las fuentes no vegetales más importantes de FER<sup>11</sup>.

**Tabla 1** Contenido medio de esteroles y estanoles en algunos alimentos vegetales (mg/100 g)

| Alimento                       | Fitoesteroles (mg/100 g) |
|--------------------------------|--------------------------|
| <b>Aceites y grasas</b>        |                          |
| Aceite de salvado de arroz     | 1.190                    |
| Aceite de sésamo               | 865                      |
| Aceite de germen de trigo      | 553                      |
| Aceite de almendra             | 266                      |
| Aceite de soja                 | 250                      |
| Aceite de oliva                | 221                      |
| Margarina, grasa regular       | 210 (146-410)            |
| Aceite de cacahuete            | 207                      |
| Aceite de nuez                 | 176                      |
| Aceite de avellana             | 120                      |
| Aceite de girasol              | 100                      |
| Mayonesa                       | 62 (6-347)               |
| <b>Frutos secos y semillas</b> |                          |
| Semillas de sésamo             | 714                      |
| Semillas de girasol            | 534                      |
| Pistacho                       | 214                      |
| Anacardo                       | 158                      |
| Avellana                       | 116                      |
| Nueces de Macadamia            | 116                      |
| Almendra                       | 114                      |
| <b>Cereales y legumbres</b>    |                          |
| Pan de trigo integral          | 86                       |
| Alubias                        | 76                       |
| Centeno                        | 69                       |
| Lentejas                       | 57                       |
| Brotes de soja                 | 50                       |
| Garbanzos                      | 35                       |
| Arroz                          | 28                       |
| Cereales de desayuno           | 8                        |
| Pasta                          | 2                        |
| Pan blanco                     | 0                        |
| <b>Frutas</b>                  |                          |
| Higo crudo                     | 31                       |
| Naranja                        | 24                       |
| Albaricoque                    | 18                       |
| Pomelo                         | 17                       |
| Plátano                        | 16                       |
| Manzana                        | 12                       |
| Pera                           | 8                        |
| <b>Vegetales</b>               |                          |
| Zanahoria, deshidratada        | 94                       |
| Lechuga                        | 38                       |
| Espárrago                      | 24                       |
| Col de Bruselas                | 24                       |
| Cebolla                        | 15                       |
| Tomate                         | 14                       |
| Pepino                         | 14                       |
| Espinacas                      | 9                        |

Contenido total en fitoesteroles en 100 g de alimento. Disponible en: [www.usda.gov](http://www.usda.gov).

## Alimentos funcionales enriquecidos con fitoesteroles

La producción de alimentos enriquecidos en FER se ha incrementado de forma destacable en los últimos años debido al interés que suscita la capacidad que tienen estos compuestos para reducir las concentraciones de cLDL. La primera descripción de la utilización de alimentos enriquecidos con FER es del año 1977. Lees et al., mediante una preparación comercial derivada del aceite de soja enriquecido con FER (3 g/día), observaron una disminución significativa del cLDL<sup>12</sup>. En 1986, Heinemann et al. comunicaron la primera evidencia de la utilización de estanoles vegetales para reducir el colesterol en plasma<sup>13</sup>. Estos investigadores demostraron que un aceite de girasol suplementado con ésteres de sitoestanol a una dosis de 1,5 g/día reducía el cLDL en un 15% en adultos hipercolesterolémicos. Actualmente los productos enriquecidos con esteroles o estanoles utilizan las formas esterificadas debido al aumento de su solubilidad, hecho que permite su incorporación a alimentos tales como yogures, margarinas, mayonesa, cremas de untar, leche y aderezos para ensaladas.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mediante el cual los FER/FEN disminuyen las concentraciones de cLDL se conoce de forma parcial. Se ha demostrado que los FER reducen la absorción del colesterol, tanto el que proviene de la dieta como el biliar. El mecanismo implicado parece ser el desplazamiento del colesterol de las micelas a nivel intestinal, hecho que altera la solubilidad intestinal de colesterol y disminuye la hidrólisis de los ésteres de colesterol en el intestino delgado. Por otra parte, un menor número de moléculas de colesterol serán ofrecidas al enterocito para su absorción<sup>14</sup>. Se ha descrito que la absorción de colesterol se regula mediante el balance entre el flujo de entrada y el flujo de salida de colesterol a nivel del enterocito. La absorción de colesterol por las células de la mucosa intestinal está mediada por la proteína Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), que puede ser parcialmente inhibida por los FER/FEN<sup>15</sup>. El flujo de salida de colesterol del enterocito está mediado por las proteínas ABCG5 y ABCG8, estimuladas por la presencia de esteroles y estanoles en el enterocito<sup>16</sup>. Además, los estudios in vitro muestran que la esterificación mediada por la proteína de ACAT, necesaria para incorporar el colesterol a los quilomicrones y completar su absorción, es menos eficiente para los FER, lo que provoca que sean excretados de nuevo a la luz intestinal<sup>17</sup>.

## Cambios en el perfil lipídico inducidos por los fitoesteroles

### Disminución de colesterol LDL

Estudios epidemiológicos realizados en el Reino Unido (n=22.256), Suecia (n=77.652) y China (n=3.940) mostraron que la ingesta con FER está inversamente relacionada con las concentraciones de colesterol total y cLDL<sup>18-20</sup>. Diferentes ensayos controlados y aleatorizados

han establecido de forma sólida que las concentraciones plasmáticas de cLDL se reducen en aproximadamente un 10% después del consumo de alimentos enriquecidos con FER/FEN de forma dependiente de la dosis, alcanzando una meseta en aproximadamente 1,5-2 g por día<sup>7</sup>. Un metaanálisis reciente confirmó que el consumo de alimentos enriquecidos con esteroides o estanoles vegetales (2 g/día) reduce las concentraciones de cLDL en unas cantidades similares (8,2 a 9,3%)<sup>21</sup>.

### Efectos adicionales sobre el perfil lipídico plasmático

Los pacientes con dislipidemias mixtas (aumento del cLDL, triglicéridos altos y niveles de cHDL bajos) podrían beneficiarse de una combinación de fármacos y suplementos con acción en el perfil lipídico global. Los datos disponibles indican que después de la suplementación con FER a dosis de 1,5 a 2 g/día se reducen los niveles de triglicéridos entre un 6 y un 20% sin un efecto significativo sobre el cHDL<sup>22-24</sup>. En un metaanálisis reciente se observó una reducción moderada de los triglicéridos plasmáticos del 6 y del 4% en aquellos individuos con un consumo de 1,6 a 2,5 g/día de esteroides o de 2 g/día de estanoles, respectivamente<sup>24,25</sup>. En sujetos con SM e hipertrigliceridemia moderada, el consumo de estanoles vegetales redujo la producción hepática de partículas VLDL de gran y mediano tamaño<sup>22</sup>. Otros estudios documentan una reducción en las partículas de LDL pequeñas y densas en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) o SM después del consumo de FER/FEN<sup>23,26</sup>. Con relación a los niveles de lpa, un único estudio enfocado en valorar los cambios en las concentraciones lpa antes y después de la suplementación con fitoesteroides, sugiere que los fitoesteroides no influyen en las concentraciones de esta partícula<sup>27</sup>.

### Efecto de los fitoesteroides asociados al tratamiento farmacológico hipolipemiante

#### Estatinas

Las estatinas, inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), son los medicamentos hipolipemiantes más eficaces para la prevención de la ECV. El bloqueo de la enzima limitante de la síntesis del colesterol, HMG CoA reductasa, conduce a un incremento secundario en el número de receptores de LDL y a un aumento del aclaramiento plasmático de las partículas de LDL. Para equilibrar esta inhibición en la síntesis de colesterol, hay una elevación concomitante en su absorción intestinal, por lo que se ha sugerido que los FER/FEN pueden jugar un papel sinérgico con las estatinas. La sólida evidencia del efecto adicional de los FER sobre las concentraciones de cLDL en pacientes tratados con estatinas se deriva de los diferentes estudios clínicos aleatorizados que se muestran en la [tabla 2](#). Las reducciones en las concentraciones de cLDL variaron entre el 4 y el 17% después de entre 4 y 26 semanas con unas dosis de 1,5 a 3 g/día<sup>28-43</sup>. Los esteroides vegetales produjeron una reducción adicional del cLDL entre el 8 y el 17%. Mientras que los estanoles indujeron una disminución significativa del cLDL entre el 6 y el

16%. De acuerdo con esto, los datos de un metaanálisis de 8 ensayos controlados y aleatorizados que incluyeron a más de 300 pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas concluyeron que la adición de FER/FEN en dosis de 1,7 a 6 g/día redujo de forma significativa el colesterol total (14 mg/dl) y el cLDL (13 mg/dl) en comparación con el uso de estatinas sin suplemento<sup>44</sup>. La reducción en el cLDL observada en estos estudios es superior a la del 6% obtenido al doblar la dosis de estatina<sup>34,40,41,45</sup>. Por tanto, la adición de FER a estatinas en aquellos individuos que no llegan a objetivos terapéuticos sería una estrategia eficaz para mejorar sus concentraciones de colesterol.

#### Ezetimiba

El mecanismo de acción mediante el cual la ezetimiba reduce el colesterol plasmático es la inhibición de su absorción intestinal. La diana molecular de la ezetimiba es la proteína NPC1L1<sup>46</sup>, que actúa como un receptor y transportador transmembrana del colesterol, por lo que su bloqueo impediría su transporte desde la membrana plasmática al retículo endoplasmático<sup>46</sup>. Los FER podrían considerarse competidores de la ezetimiba en tanto que ambos actúan disminuyendo la absorción de colesterol, aunque los mecanismos son distintos. Dos importantes estudios han abordado esta cuestión<sup>47,48</sup>. Jakulj et al. realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego incluyendo 40 sujetos con hipercolesterolemia leve asignados a tratamiento con 10 mg/día de ezetimiba y 25 g/día de margarina con FER (2 g/día) o con ezetimiba y 25 g/día de una margarina sin FER. Los resultados mostraron que la reducción de cLDL de la combinación de FER y ezetimiba (25%) no difería significativamente de la obtenida con monoterapia con ezetimiba (22%)<sup>47</sup>. Sin embargo, Lin et al. realizaron un estudio controlado con placebo, doble ciego y triple cruzado en el que 21 sujetos con hipercolesterolemia leve recibieron una dieta controlada con FER más (A) un placebo de ezetimiba y un placebo en FER (B) 10 mg/día de ezetimiba y un placebo de FER o (C) 10 mg /día ezetimiba y 2,5 g/día de FER durante 3 semanas cada uno. Los autores observaron que la adición de FER a ezetimiba mejoraba de forma significativa los efectos de la ezetimiba sola, incluyendo una disminución significativa en la absorción intestinal, una mayor excreción fecal de colesterol y una disminución significativa en el cLDL. Los autores argumentaron que el distinto mecanismo de acción de los FER, sustituyendo el colesterol de las micelas intestinales en lugar de bloquear directamente el transportador NPC1L1, explicaría la acción complementaria de ambos compuestos<sup>48</sup>.

#### Fibratos

El mecanismo farmacológico de los fibratos está mediado por la activación de PPARα, que activa genes lipolíticos provocando un descenso de triglicéridos y un aumento de cHDL. Varios estudios en animales y humanos han demostrado un efecto beneficioso de la terapia conjunta con fibratos y FER sobre el metabolismo del cLDL<sup>49-51</sup>. Este hecho es de suma relevancia en aquellos pacientes con dislipidemias mixtas moderadas, debido a que el efecto de los FER complementa el perfil terapéutico de los fibratos.

**Tabla 2** Características de los principales estudios de adición de fitoesteroles a pacientes en tratamiento con estatinas

| Autor(s),<br>(referencia),<br>año, (n)       | Diseño del<br>estudio   | Población                              | Seguimiento | Dosis de estatina                                                                        | Dosis de FER<br>/ FEN                                                                                                    | Perfil lipídico basal<br>(mg/dL)                                                                                   | Cambios después<br>del seguimiento                                                                     | Dieta                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Hallikainen M,<br>et al. (28) 2011<br>(n=24) | Doble ciego<br>paralelo | Diabéticos tipo 1 y<br>controles sanos | 4 semanas   | Dosis estable de<br>atorvastatina (n=4),<br>rosuvastatina (n=2) y<br>simvastatina (n=18) | Crema de<br>untar vegetal<br>(3g/d FEN)<br>(n=12)                                                                        | TC: 166<br>cLDL: 79<br>cHDL: 63<br>Tg: 116                                                                         | -2,4% <b>a</b><br>-3,8% <b>a</b><br>+1,6%<br>-6%                                                       | Dieta<br>habitual                         |
| Plat J, et al. (29)<br>2009 (n=36)           | Doble ciego<br>paralelo | Síndrome Metabólico                    | 9 semanas   | Simvastatina 10mg                                                                        | Yogurt<br>enriquecido<br>con FEN<br>(2g/d) (n=9)                                                                         | TC: 282<br>Col No-HDL: 237<br>cHDL: 45<br>Tg: 176                                                                  | -7,1%<br>-9,8% <b>a</b><br>+5,1%<br>-9,6% <b>a</b>                                                     | Dieta<br>habitual                         |
| De Jong A, et al.<br>(30) 2008 (n=41)        | Doble ciego<br>paralelo | Hipercolesterolemia                    | 16 semanas  | Dosis estable de<br>atorvastatina,<br>simvastatina o<br>pravastatina                     | Margarina<br>enriquecida<br>con FER<br>(2.5g/d)<br>(n=15) y<br>Margarina<br>enriquecida<br>con FEN<br>(2.5g/d)<br>(n=15) | <b>FER:</b> TC: 224<br>cLDL: 139<br>cHDL: 50<br>Tg: 154<br><b>FEN:</b> TC: 218<br>cLDL: 134<br>cHDL: 62<br>Tg: 114 | <b>FER:</b> -5,2%<br>-7,6%<br>+3,1%<br>-6,8%<br><b>FEN:</b> -7,1%<br>-12,2%<br><b>a</b> +6,3%<br>-2,3% | Dieta<br>habitual                         |
| Fuentes F, et al<br>(31) 2008 (n=30)         | Doble ciego<br>cruzado  | Hipercolesterolemia<br>Familiar        | 4 semanas   | Atorvastatina o<br>simvastatina 40mg/d                                                   | Margarina<br>enriquecida<br>FER (2.5g/d)<br>(n=30)                                                                       | TC: 229<br>cLDL: 154<br>cHDL: 53<br>Tg: 91                                                                         | -5,7%<br>-7,1%<br>-0,1%<br>4,4%                                                                        | 4 tipos<br>de dietas<br>bajas en<br>grasa |
| Takeshita M, et<br>al. (32) 2008<br>(n=44)   | Doble ciego<br>paralelo | Hipercolesterolemia                    | 12 semanas  | Pravastatina 10mg/d                                                                      | Aceite<br>vegetal<br>enriquecido<br>con FER<br>(0.4g/d)<br>(n=14)                                                        | TC: 243<br>cLDL: 157<br>cHDL: 62<br>Tg: 114                                                                        | -4,5% <b>a</b><br>-5,1% <b>a</b><br>-1,7%<br>4,3%                                                      | Dieta<br>habitual                         |

Tabla 2 (continuación)

| Autor(s),<br>(referencia),<br>año, (n)          | Diseño del<br>estudio    | Población           | Seguimiento | Dosis de estatina                                                                     | Dosis de FER<br>/ FEN                                                                                                    | Perfil lipídico basal<br>(mg/dL)                           |                                                            | Cambios después<br>del seguimiento                               |                                                                               | Dieta                                                          |
|-------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| De Jong A, et al.<br>(33) 2008 (n=54)           | Doble ciego<br>paralelo  | Hipercolesterolemia | 85 semanas  | Dosis estable de<br>atorvastatina,<br>simvastatina,<br>pravastatin o<br>rosuvastatina | Margarina<br>enriquecida<br>con FER<br>(2.5g/d)<br>(n=18)<br>y Margarina<br>enriquecida<br>con FEN<br>(2.5g/d)<br>(n=19) | <b>FER:</b><br>TC: 205<br>cLDL: 126<br>cHDL: 53<br>Tg: 150 | <b>FEN:</b><br>TC: 214<br>cLDL: 129<br>cHDL: 52<br>Tg: 152 | <b>FER:</b><br>6,9%-<br>8,7%<br>+5,6<br>16,6%                    | <b>FEN:</b><br>-10,5% <b>a</b> -<br>13,1% <b>a</b><br>+9,6%<br><b>a</b> -9,2% | Dieta<br>habitual                                              |
| Castro-Cabezas<br>M, et al. (34)<br>2006 (n=20) | Simple ciego<br>paralelo | Hipercolesterolemia | 6 semanas   | Dosis máxima de<br>estatinas (A80 or<br>S80) 6 meses antes<br>de la inclusión         | Margarina<br>enriquecida<br>con FEN<br>(3g/d) (n=11)                                                                     | TC: 250<br>cLDL: 173<br>cHDL: 39<br>Tg: 194                |                                                            | -10,8% <b>a</b><br>-15,6% <b>a</b><br>0%<br>-13,4%               |                                                                               | Consejo<br>dietético<br>intensivo                              |
| Hallikainen M,<br>et al. (35) 2006<br>(n=76)    | Doble ciego<br>cruzado   | Hipercolesterolemia | 20 semanas  | Dosis estable de<br>estatinas                                                         | Crema<br>de untar<br>enriquecida<br>con FSN y<br>FER (2g/d)<br>(n=39)                                                    | TC: 176<br>cLDL: 100<br>cHDL: 47<br>Tg: 150                |                                                            | <b>FER</b><br>-6,8% <b>a</b><br>-9,6% <b>a</b><br>-3,7%<br>+4,7% | <b>FEN</b><br>-4,2% <b>a</b><br>-6,6% <b>a</b><br>0<br>-3,9%                  | Dieta<br>habitual                                              |
| Goldberg A, et al.<br>(36) 2006 (n=26)          | Doble ciego<br>paralelo  | Hipercolesterolemia | 6 semanas   | Dosis estable de<br>estatinas                                                         | Cápsulas<br>de soja con<br>FEN (1.8g/d)<br>(n=13)                                                                        | TC: 193<br>cLDL: 111<br>cHDL: 51<br>Tg: 151                |                                                            | -3,1%<br>-6,3%<br>+3,9%<br>-3,3%                                 |                                                                               | Recomen-<br>dación de<br>la Ameri-<br>can Heart<br>Association |

Tabla 2 (continuación)

| Autor(s),<br>(referencia),<br>año, (n)    | Diseño del<br>estudio   | Población                       | Seguimiento | Dosis de estatina                                                                              | Dosis de FER<br>/ FEN                                                                   | Perfil lipídico basal<br>(mg/dL)                 | Cambios después<br>del seguimiento                                                                                                      | Dieta                                                 |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Amundsen A,<br>et al. (37) 2004<br>(n=57) | Abierto                 | Hipercolesterolemia<br>Familiar | 26 semanas  | Misma dosis de<br>estatinas durante<br>todo el estudio                                         | Crema<br>de untar<br>enriquecida<br>con FEN<br>(1.76g/d)<br>(n=20)                      | TC: 226<br>cLDL: 160<br>cHDL: 48<br>Tg: 96       | -8,8% <b>a</b><br>-11,2% <b>a</b><br>-10,4% <b>a</b><br>+6,2%                                                                           | Dieta<br>habitual                                     |
| Ketomaki A, et al.<br>2004 (n=5)          | Doble ciego<br>cruzado  | Hipercolesterolemia<br>Familiar | 4 semanas   | Dosis estable de<br>estatinas, A80 (n=3)<br>A20 (n=1) L60 (n=1)                                | Crema de<br>untar con<br>aceite de<br>colza y<br>enriquecida<br>con FEN y<br>PSR (2g/d) | TC: 176<br>cLDL: 100<br>cHDL: 47<br>Tg: 150      | <b>FER</b><br>-8,6% <b>a</b><br>-14,5% <b>a</b><br>+6,2%<br>-4,8%<br><b>FEN</b><br>-11,4% <b>a</b><br>-16,4% <b>a</b><br>+6,2%<br>-5,6% | Dieta<br>habitual                                     |
| Gylling H, et al.<br>(39) 2002 (n=11)     | Abierto<br>cruzado      | Hipercolesterolemia<br>con ECV  | 16 semanas  | Dosis estable de<br>estatinas (S20).<br>Colestiramina 8g/d<br>añadida las últimas<br>8 semanas | Margarina<br>enriquecida<br>con FEN<br>(2.25g/d)<br>(n=11)                              | Valores basales<br>no incluidos en el<br>estudio | TC: -5,7%<br>cLDL: -13% <b>a</b><br>cHDL: -1,5%<br>Tg: -7%                                                                              | Dieta baja<br>en grasa y<br>colesterol                |
| Simons LA, et al<br>(40) 2002 (n=154)     | Doble ciego<br>paralelo | Hipercolesterolemia             | 4 semanas   | Cerivastatina 400mg                                                                            | Margarina<br>enriquecida<br>con FER<br>(2g/d) (n=37)                                    | TC: 298<br>cLDL: 209<br>cHDL: 55<br>Tg: 175      | -5,7%<br>-6,1%<br>-1,5%<br>-7%                                                                                                          | Consejos<br>de la<br>American<br>Heart<br>Association |
| Blair SN, et al.<br>(41) 2000 (n=167)     | Doble ciego<br>paralelo | Hipercolesterolemia             | 8 semanas   | Dosis estable de<br>atorvastatina,<br>simvastatina,<br>pravastatina o<br>lovastatina           | Crema<br>de untar<br>enriquecida<br>con FEN<br>(3g/d) (n=83)                            | TC: 232<br>cLDL: 147<br>cHDL: 55<br>Tg: 162      | -7% <b>a</b><br>-10% <b>a</b><br>-1%<br>-4%                                                                                             | Dieta<br>habitual                                     |

Tabla 2 (continuación)

| Autor(s),<br>(referencia),<br>año, (n)    | Diseño del<br>estudio   | Población                       | Seguimiento | Dosis de estatina                                  | Dosis de FER<br>/ FEN                                             | Perfil lipídico basal<br>(mg/dL)            | Cambios después<br>del seguimiento                       | Dieta             |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|
| Gylling H, et al.<br>(42) 1996 (n=8)      | Doble ciego<br>cruzado  | Hombres dislipémicos<br>con DM2 | 7 semanas   | Pravastatina 40mg/d<br>a la aleatorización         | Margarina<br>enriquecida<br>con<br>Sitostanol<br>(3g/d) (n=8)     | TC: 176<br>cLDL: 100<br>cHDL: 47<br>Tg: 150 | -13,5% <sup>a</sup><br>-10% <sup>a</sup><br>-0,2%<br>-6% | Dieta<br>habitual |
| Vanhanen H, et<br>al. (43) 1994<br>(n=14) | Doble ciego<br>paralelo | Hipercolesterolemia             | 6 semanas   | Dosis aumentadas<br>de pravastatina 40 a<br>80mg/d | Mayonesa<br>enriquecida<br>con<br>Sitostanol<br>(1.5g/d)<br>(n=7) | TC: 335<br>cLDL: 234<br>cHDL: 59<br>Tg: 196 | -6,1% -<br>10,8% <sup>a</sup><br>-0,7%<br>+5,7%          | Dieta<br>habitual |

FER: Fitoesteres, FEN: Fitoestanoles.

<sup>a</sup>p-valor <0.05 en comparación con los niveles lipídicos basales

TC: Colesterol total, cLDL Colesterol LDL, cHDL: Colesterol HDL, Tg: Triglicéridos, A: Atorvastatina, S: Simvastatina

## Otros fármacos hipolipidemiantes

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares promueven la precipitación de los ácidos biliares, hecho que impide su reabsorción en el íleon distal, aboliendo su recirculación enterohepática. No hay suficientes datos para establecer si los FER tienen un efecto adicional sobre la inhibición de la absorción de colesterol cuando se añaden a resinas.

Los ácidos grasos n-3 a dosis altas reducen las concentraciones de los triglicéridos circulantes. La combinación de estos con FER da como resultado un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico global. Hay estudios que muestran una disminución significativa entre el 10 y el 15% del cLDL en terapia combinada con FER y omega 3<sup>52,53</sup>. Micallef et al. observaron que sujetos hiperlipidémicos que consumían la combinación de 2 g/día de esteroides vegetales y 1,4 g/día de ácidos grasos polinsaturados omega 3 tenían una reducción del 22,6% en el riesgo cardiovascular global calculado, en comparación con la disminución del riesgo de aquellos individuos que habían consumido los esteroides vegetales (15,1%) o los omega 3 (15,3%) en monoterapia<sup>54</sup>.

## Seguridad

La ingesta de FER necesaria para disminuir las concentraciones de cLDL oscila entre 1 y 3 g/día, muy por encima de la ingesta habitual de 200-400 mg/día. Esto ha suscitado incógnitas sobre los posibles efectos nocivos del alto consumo de FER de forma prolongada.

Los principales focos de preocupación respecto al incremento del consumo de FER incluyen los posibles efectos negativos sobre la absorción de vitaminas liposolubles, el riesgo de cáncer y el posible aumento de la ECV debido al incremento en las concentraciones de esteroides circulantes. Aunque la metodología de los estudios poslanzamiento no permite responder a la pregunta de si los alimentos con esteroides o estanoles vegetales añadidos causan efectos negativos para la salud a largo plazo, no se han observado efectos nocivos<sup>55,56</sup>. Una observación repetida en algunos estudios de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales es la modesta supresión de las concentraciones de carotenoides en plasma (10%), especialmente beta-caroteno, alfa-caroteno y licopeno<sup>57,58</sup>, debido a la inhibición parcial de su absorción intestinal. El aumento en el consumo de frutas y verduras puede compensar esta disminución en la absorción de carotenoides<sup>58</sup>. Así mismo, los estudios realizados hasta la fecha no han mostrado ningún efecto clínico desfavorable, en particular en trastornos oncológicos o cardiovasculares<sup>59,60</sup>.

## Recomendaciones clínicas

La reducción de las concentraciones de cLDL es un objetivo principal de las políticas de salud pública para disminuir la ECV. La modificación de la dieta y la adopción de un estilo de vida saludable es el primer paso hacia la mejora de los niveles de lípidos séricos. Distintas sociedades científicas como la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan la inclusión de 1,5 a 2 g/día de FER como parte de las dietas dirigidas a reducir el colesterol, junto con otras

**Tabla 3** Evidencias y recomendaciones clínicas sobre el uso de fitoesteroles

- El consumo diario de alimentos enriquecidos con esteroles o estanoles vegetales en cantidades de 1,5 a 2 g/día es eficaz en la reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL en torno al 10%, y por lo tanto puede ser considerado como un complemento de los cambios del estilo de vida en los sujetos con riesgo cardiovascular
- Los esteroles y estanoles vegetales se pueden combinar eficazmente con las estatinas debido a que complementan el efecto hipolipemiante de estas. Datos limitados sugieren que los esteroles/estanoles pueden también disminuir los niveles de cLDL en combinación con un fibrato o ezetimiba. La combinación terapéutica con fármacos y FER debe considerarse como una estrategia para el logro de los objetivos de cLDL y disminución del riesgo cardiovascular global
- Fomentar el consumo de esteroles y estanoles vegetales puede considerarse como un complemento del cambio en el estilo de vida y podría ser un enfoque dietético importante para reducir, además de las concentraciones de cLDL, los triglicéridos en plasma, especialmente cuando los niveles de triglicéridos son altos. Esta observación inicial requiere más estudios en poblaciones apropiadas con triglicéridos elevados

modificaciones tales como la disminución de grasas saturadas (< 7% de las calorías diarias), la disminución del consumo de grasas trans (< 2%) y la disminución del colesterol de la dieta (< 200 mg/día)<sup>61</sup>. Los alimentos con esteroles o estanoles vegetales añadidos son útiles en las personas con niveles

altos de colesterol y están especialmente indicados en aquellas con riesgo cardiovascular global intermedio o bajo y cifras de colesterol elevadas pero que no precisen acciones farmacológicas (tabla 3). Además, aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico y que no alcanzan los

**Tabla 4** Recomendaciones sobre el uso clínico de esteroles/estanoles vegetales según la situación de riesgo cardiovascular global y nivel de LDL acorde con las guías clínicas para el manejo de la dislipemia de la EAS/ESC

| Riesgo Cardiovascular (SCORE, %) | Concentración de cLDL                                                      |                                                                             |                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | <70 mg/dl <1,8 mmol/L                                                      | 70 a <100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/L                                          | 100 a <155 mg/dl 2,5 a < 4,0 mmol/L                                                              | 155 a <190 mg/dl 4,0 a < 4,9 mmol/L                                                              | >190mg/dl > 4,9mmol/L                                                                            |
| < 1                              | No intervención sobre los lípidos                                          | No intervención sobre los lípidos                                           | Intervención sobre el estilo de vida                                                             | Intervención sobre el estilo de vida                                                             | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico en caso de mal control |
| ≥ 1 a < 5                        | Intervención sobre el estilo de vida                                       | Intervención sobre el estilo de vida                                        | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico en caso de mal control | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico en caso de mal control | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico en caso de mal control |
| ≥ 5 a < 10 o riesgo alto         | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico* | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico*  | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante                      | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante                      | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante                      |
| ≥ 10 o riesgo muy alto           | Intervención sobre el estilo de vida. Considere tratamiento farmacológico* | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante                      | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante                      | Intervención sobre el estilo de vida y inminente tratamiento hipolipemiante                      |

La adición de alimentos funcionales enriquecidos con esteroles/estanoles vegetales, tienen un papel como componente de la intervención sobre el estilo de vida, en los individuos con un riesgo cardiovascular global bajo o intermedio que no son candidatos a recibir tratamiento farmacológico (color azul). De la misma forma, los alimentos enriquecidos con esteroles/estanoles vegetales se pueden considerar en el contexto de la intervención terapéutica en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto (color gris). Adaptado de Gylling et al. (2014)<sup>7</sup>.

\* En pacientes con enfermedad cardiovascular previa (enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) la terapia con fármacos hipolipemiantes debe considerarse independientemente de los niveles de cLDL.

**Tabla 5** Cuestiones no resueltas

- ¿Existe variabilidad interindividual en la eficacia de descenso del colesterol de los esteroides o estanoles vegetales? ¿Es posible identificar los hiper- de los hiporrespondedores?, y si es así, ¿los poco respondedores se podrían beneficiar de ingestas más elevadas en esteroides y estanoles vegetales?
- ¿Los esteroides y estanoles vegetales afectan a otras lipoproteínas además de las partículas LDL, como el caso de los remanentes de las partículas ricas en triglicéridos o las subfracciones de HDL o LDL o la lipoproteína (a)?
- ¿Cómo afectan los esteroides y estanoles vegetales al metabolismo de las lipoproteínas en poblaciones específicas de riesgo cardiovascular con un perfil lipoproteico aterógeno como los diabéticos o pacientes con síndrome metabólico?
- ¿Cómo afectan los esteroides y estanoles vegetales a la homeostasis lipídica celular?
- ¿Cómo afectan los esteroides y estanoles vegetales a las células que participan en el proceso de la arteriosclerosis, como las células endoteliales, los monocitos y macrófagos en condiciones de inactivación o activación?
- ¿Tienen los esteroides y estanoles vegetales un efecto significativo sobre los marcadores de arteriosclerosis, como factores de coagulación, estrés oxidativo, agregación plaquetaria o inflamación?
- ¿El incremento del consumo de esteroides y estanoles reduce los eventos cardiovasculares esperados por su acción hipocolesterolemizante?

objetivos terapéuticos de cLDL, o con intolerancia a estatinas, también se pueden beneficiar del efecto aditivo hipocolesterolemizante de los FER. En la [tabla 4](#), obtenida de las guías clínicas sobre el manejo de la dislipidemia de la EAS/ESC, se muestran las recomendaciones de intervención sobre los niveles de cLDL acordes al riesgo cardiovascular global del paciente. La adición de esteroides/estanoles 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 cLDL.

Teniendo en cuenta la creciente importancia de las estrategias de prevención temprana de la hipercolesterolemia y sus efectos sobre la salud cardiovascular, existe la posibilidad de fomentar el consumo de alimentos enriquecidos con esteroides o estanoles vegetales en adultos y niños (> 6 años) con hipercolesterolemia familiar, como complemento del estilo de vida saludable y tratamiento farmacológico<sup>7</sup>. De hecho, en estudios clínicos llevados a cabo en niños y adolescentes de 4 a 15 años de edad, el consumo de alimentos suplementados con FER se relacionó con una reducción del 5 al 15% en niños normolipémicos y del 9 al 19% en niños con hipercolesterolemia familiar<sup>62-64</sup>. Como muestra la [tabla 5](#) se necesitan más estudios para abordar cuestiones no resueltas. Un aspecto clave es la evaluación de los efectos de los alimentos enriquecidos con FER sobre la dislipidemia de los pacientes con SM. Se requieren más estudios para evaluar la variabilidad interindividual y sus bases genéticas, para poder identificar a aquellos sujetos que son

grandes respondedores y los poco respondedores, así como a los hiperabsorbedores de los normo- o hipoabsorbedores de esteroides vegetales. Otro aspecto importante es el efecto que pueda tener el consumo de FER sobre los marcadores de arteriosclerosis prematura, como sería el caso de la acción sobre la función endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo. Así mismo se carece de estudios a largo plazo con variables cardiovasculares finales aunque, dada la relevancia de los niveles de cLDL en el desarrollo de la aterosclerosis, al igual que se considera en las recientes guías de consenso de las Joint British Societies<sup>65</sup>, su reducción mediante el enriquecimiento de la dieta en esteroides vegetales debe ser un instrumento útil en prevención cardiovascular.

## 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.

## Conflicto de intereses

Danone ha financiado las reuniones de trabajo y no ha intervenido en el contenido científico del manuscrito. Todos los autores han revisado y leído la versión final del documento.

## Bibliografía

1. World Health Organization report. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control., World Health Organization; 2011. [consultado 15 Feb 2014]. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
2. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
3. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321-9.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
5. 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.
6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-9.
7. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg H, Ellegard L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of

- dislipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346–60.
8. Jones PJ, Abu Mweis SS. Phytosterols as functional food ingredients: Linkages to cardiovascular disease and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:147–51.
  9. Nair PP, Turjman N, Kessie G, Calkins B, Goodman GT, Davidovitz H, et al. Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40:927–30.
  10. Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol*. 2005;96:3D–9D.
  11. Phillips KM, Ruggio DM, Exler J, Patterson KY. Sterol composition of shellfish species commonly consumed in the United States. *Food Nutr Res*. 2012;56:18931.
  12. 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.
  13. Heinemann T, Leiss O, von Bergmann K. Effect of low-dose sitostanol on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1986;61:219–23.
  14. Ling WH, Jones PJ. Dietary phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci*. 1995;57:195–206.
  15. Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Niemann-Pick C1-like 1 overexpression facilitates ezetimibe-sensitive cholesterol and beta-sitosterol uptake in CaCo-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320:559–64.
  16. Wang N, Silver DL, Thiele C, Tall AR. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein. *J Biol Chem*. 2001;276:23742–7.
  17. 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.
  18. Andersson SW, Skinner J, Ellegård L, Welch AA, Bingham S, Mulligan A, et al. Intake of plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: A cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1378–85.
  19. Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Hallmans G, Weinehall L, Andersson H, et al. Inverse relation between naturally occurring dietary plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:993–1002.
  20. Wang P, Chen YM, He LP, Chen CG, Zhang B, Xue WQ, Su YX. Association of natural intake of dietary plant sterols with carotid intima-media thickness and blood lipids in Chinese adults: a cross-section study. *PLoS One*. 2012;7:e32736.
  21. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:9–28.
  22. Plat J, Mensink RP. Plant stanol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids*. 2009;44:1149–53.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Plat J, Brufau G, Dallinga-Thie GM, Dasselaaar M, Mensink RP. A plant stanol yogurt drink alone or combined with a low-dose statin lowers serum triacylglycerol and non-HDL cholesterol in metabolic syndrome patients. *J Nutr*. 2009;139:1143–9.
  30. De Jong A, Plat J, Bast A, Godschalk RW, Basu S, Mensink RP. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:263–73.
  31. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Garcia A, Perez-Martinez P, Moreno J, Cofan M, et al. Basal plasma concentrations of plant sterols can predict LDL-C response to sitosterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:495–501.
  32. Takeshita M, Katsuragi Y, Kusuhaara M, Higashi K, Miyajima E, Mizuno K, et al. Phytosterols dissolved in diacylglycerol oil reinforce the cholesterol-lowering effect of low-dose pravastatin treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:483–91.
  33. De Jong A, Plat J, Lutjohann D, Mensink RP. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. *Br J Nutr*. 2008;100:937–41.
  34. Castro Cabezas M, de Vries JH, Van Oostrom AJ, Iestra J, van Staveren WA. Effects of a stanol-enriched diet on plasma cholesterol and triglycerides in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1564–9.
  35. Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Agren JJ, Pihlajamäki J, Rauramaa R, et al. Endothelial function in hypercholesterolemic subjects: Effects of plant stanol and sterol esters. *Atherosclerosis*. 2006;188:425–32.
  36. Goldberg AC, Ostlund Jr RE, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol*. 2006;97:376–9.
  37. Amundsen AL, Ntanos F, Put N, 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.
  38. Ketomäki A, Gylling H, Miettinen TA. Removal of intravenous Intralipid in patients with familial hypercholesterolemia during inhibition of cholesterol absorption and synthesis. *Clin Chim Acta*. 2004;344:83–93.
  39. Gylling H, Miettinen TA. LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12:19–23.
  40. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:737–40.
  41. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:46–52.

42. Gylling H, Miettinen TA. Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *J Lipid Res.* 1996;37:1776–85.
43. Vanhanen H. Cholesterol malabsorption caused by sitostanol ester feeding and neomycin in pravastatin-treated hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:169–76.
44. Scholle 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.
45. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis.* 2001;156:329–37.
46. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:8132–7.
47. 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.
48. 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.
49. Becker M, Staab D, Von Bergman K. Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate. *Pediatrics.* 1992;89:138–42.
50. Nigon F, Serfaty-Lacroisniere C, Beucler I, Chauvois D, Neveu C, Giral P, et al. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: Effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:634–40.
51. Yeganeh B, Moshtaghi-Kashanian GR, Declercq V, Moghadasian MH. Combination of dietary phytosterols plus niacin or fenofibrate: Effects on lipid profile and atherosclerosis in apo E-KO mice. *J Nutr Biochem.* 2005;16:222–8.
52. Demonty I, Chan YM, Pelled D, Jones PJ. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1534–42.
53. Garaiova I, Muchova J, Nagyova Z, Mislanova C, Oravec S, Dukat 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.
54. Micallef MA, Garg ML. The lipid-lowering effects of phytosterols and (n-3) polyunsaturated fatty acids are synergistic and complementary in hyperlipidemic men and women. *J Nutr.* 2008;138:1086–90.
55. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: Results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:1213–22.
56. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the safety of stigmasterol-rich plant sterols as food additive. *EFSA J.* 2012;10:2659.
57. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney 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.
58. Tuomilehto J, Tikkanen MJ, Höglström P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Piironen V, Toivo J, et al. Safety assessment of common foods enriched with natural nonesterified plant sterols. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:684–91.
59. 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.
60. Mendilaharsu M, de Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio J, Ronco A. Phytosterols and risk of lung cancer: A case-control study in Uruguay. *Lung Cancer.* 1998;21:37–45.
61. Reiner Z, Catapano AL, 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). *Eur Heart J.* 2011;32:1769–818.
62. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanos 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.
63. Tammi A, Rönnemaa T, Miettinen TA. Effects of gender, apolipoprotein E phenotype and cholesterol-lowering by plant stanol esters in children: The STRIP study. *Acta Paediatr.* 2002;91:1155–62.
64. Guardamagna O, Abello F, Baracco V. Primary hyperlipidemias in children: Effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol.* 2011;48:127–33.
65. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease. *Heart.* 2014;100;Suppl 2.