

# Fitosteroles

— Dr. Pedro Mata —



# FITOSTEROLES

Dr. Pedro Mata

Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Las enfermedades cardiovasculares representan el mayor problema de salud en nuestro medio. La enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica (CI) es la complicación clínica principal de la aterosclerosis, lesión vascular que se produce por la interacción entre el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las células sanguíneas y de la pared vascular. La evidencia epidemiológica de que el colesterol plasmático y particularmente el cLDL tiene un papel causal en el desarrollo de la aterosclerosis se ha establecido en tres estudios históricos. El primero, el estudio de los Siete Países, demostró que la mortalidad por cardiopatía isquémica puede predecirse con el conocimiento de las concentraciones plasmáticas de colesterol en un determinado país. Además, se observó que las diferencias entre el consumo de grasas saturadas se correlacionaban con las concentraciones de colesterol y con el riesgo de cardiopatía isquémica en diferentes países<sup>1</sup>. El segundo estudio demostró que la relación entre el colesterol plasmático y la cardiopatía isquémica es gradual y continua, especialmente con concentraciones de colesterol superiores a 200 mg/dL<sup>2</sup>. El tercer estudio de investigación, el estudio del corazón de Framingham, se inició antes que los otros dos. Su objetivo fue identificar los factores comunes que contribuyen al desarrollo de la enfermedad coronaria en un grupo de más de 5.000 hombres y mujeres. Después de un largo periodo de observación se demostró un mayor riesgo de cardiopatía isquémica en las personas con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol<sup>3</sup>.

Por lo tanto, la hipercolesterolemia es uno de los principales facto-

res de riesgo modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la CI. Esta relación se ha observado en diferentes poblaciones, independientemente de la edad, del sexo y de la situación sociocultural y racial. Además, la reducción de la hipercolesterolemia disminuye la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general. Un reciente metanálisis ha demostrado que por cada 10% de reducción en las concentraciones plasmáticas del colesterol total con tratamiento farmacológico activo, se disminuye un 15% la mortalidad coronaria cuando se compara con los individuos no tratados, y también disminuye un 11% la mortalidad total<sup>4</sup>.

Con estos datos, es evidente que disminuir las concentraciones de colesterol sérico es beneficioso. Sin embargo, ¿cómo se alcanzan los

objetivos deseables en las concentraciones plasmáticas de colesterol? Inicialmente se debe hacer una modificación de la dieta y de los hábitos de vida antes de usar fármacos hipolipemiantes<sup>5, 6</sup>. Los componentes mayores de la dieta que aumentan las concentraciones de colesterol total y cLDL son los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos trans y, en menor grado, el colesterol de la dieta. Por otra parte, los factores dietéticos que reducen el cLDL incluyen los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, y en menor grado el uso de fibra soluble. Actualmente se pueden utilizar los esteroles vegetales, de los que hablaremos más adelante (tablas 1 y 2).

El sobrepeso y la inactividad física pueden aumentar el riesgo de enfermedad coronaria debido en parte a su asociación con concentraciones bajas de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que la

Tabla 1. Efecto de los nutrientes de la dieta sobre el perfil lipídico

Nutriente	Colesterol	Triglicéridos	LDL	HDL
• COLESTEROL	↑	—	↑	↑
• ÁCIDOS GRASOS SATURADOS				
– Ácido palmítico	↑↑	↑	↑↑	↑
– Ácido mirístico	↑↑	↑	↑↑	—
– Ácido láurico	↑	↑	↑	—
– Ácido esteárico	—	—	—	—
– Ácidos grasos de cadena media	↑	↑	↑	—
• MONOINSATURADOS				
– Ácido oleico	↓	—	↓	—↑
• POLIINSATURADOS				
– N-6	↓	↓	↓	↓
– N-3	↓	↓↓	—↓	—
• ÁCIDOS GRASOS <i>trans</i>	↑	—	↑	↓
• ESTEROLES VEGETALES	↓	—	↓	—

**Tabla 2. Estrategias dietéticas para reducir el colesterol**

• Dieta baja en grasa saturada y colesterol	≈ 10 - 15%
• Suplemento dietético:	
– Fibra soluble (con 100 g/d de avena)	≈ 2 - 5%
– Esteroles vegetales (fitosteroles)	≈ 10 %

sustitución de hidratos de carbono por grasa, especialmente ácidos grasos monoinsaturados, aumenta las concentraciones de cHDL. Los experimentos realizados en unidades metabólicas y en estudios bien controlados durante cortos periodos han demostrado que las dietas bajas en grasa saturada y colesterol reducen las concentraciones de colesterol de un 10 a un 15%. Sin embargo, en la mayoría de la población los consejos dietéticos reducen los niveles de colesterol sólo un 5%<sup>7</sup>. Estas diferencias se deben principalmente a un pobre cumplimiento de los consejos dietéticos debido a la dificultad, la mayoría de las veces, en hacer los necesarios cambios en la dieta y en mantener una buena adherencia durante periodos prolongados.

Los alimentos funcionales son productos alimentarios, naturales o elaborados, que incorporan en el interior de un alimento habitual un ingrediente que proporciona un beneficio médico o fisiológico específico, más allá del efecto puramente nutritivo<sup>8</sup>.

Los alimentos funcionales pueden tener un papel importante en la reducción de las concentraciones plasmáticas del colesterol, debido a que pueden ayudar a la población a cambiar su dieta sin grandes esfuerzos, ya que no requieren cambios en los hábitos de alimentación. Recientemente se han introducido margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles vegetales, que actúan como un alimento funcional y reducen las concentraciones de colesterol total y cLDL, por lo que pueden tener un importante papel en el manejo de la hipercolesterolemia<sup>9</sup>.

### Esteroles vegetales

Desde hace más de 40 años se sabe que ciertos tipos de esteroides naturales, procedentes de las plan-

tas y aceites vegetales y conocidos como fitosteroles, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol<sup>10, 11</sup>. Los esteroides son componentes esenciales de las membranas celulares, tanto en las plantas como en los animales. Los esteroides de las plantas (fitosteroles) se encuentran de forma natural tanto en la forma libre como esterificada. Los esteroides de las plantas son estructuralmente similares al colesterol, y únicamente difieren por un grupo metilo o etilo en su cadena lateral (figura 1). A diferencia del colesterol, no son sintetizados en el organismo humano y se absorben mínimamente en el intestino. El mecanismo exacto de acción y sus propiedades reductoras del colesterol no se conocen con exactitud, pero los esteroides de las plantas parecen inhibir la captación por el intestino delgado distal del colesterol procedente de la dieta y de la bilis, compitiendo con el co-esterol por la incorporación en el interior de las micelas. Los esteroides vegetales no pueden añadirse a los alimentos con facilidad. En cambio, si se procede a su esterificación mediante ácidos grasos<sup>12</sup>, se pueden incorporar a los alimen-

tos (especialmente a la parte grasa, como las margarinas).

Se han identificado más de 40 esteroides de plantas; los más abundantes son betasitosterol, campesterol y estigmasterol. En los estudios iniciales para reducir el colesterol con esteroides de plantas se utilizaron preparaciones cristalinas. Recientemente, el proceso de esterificación de los esteroides de plantas para formar ésteres de estanol les ha hecho más liposolubles, permitiendo su incorporación en margarinas para, así, poder ser comercializados como alimentos funcionales. Los fitosteroles pueden encontrarse en una amplia variedad de concentraciones en las fracciones liposolubles de las semillas, tallos, ramas y hojas. Son constituyentes tanto de plantas comestibles como ornamentales, incluidas las hierbas, arbustos y árboles. Como constituyentes naturales de la dieta humana, los esteroides de plantas se encuentran comúnmente como constituyentes minoritarios de los aceites vegetales comestibles y como productos basados en aceites vegetales como las margarinas. Puesto que las grasas son necesarias para solubilizar los esteroides, las margarinas son un vehículo ideal para los esteroides, aunque el yogur y la crema de queso también pueden usarse.

La ingestión dietética de fitosteroles varía ampliamente entre las diferentes poblaciones, dependiendo del tipo y de la cantidad de alimen-

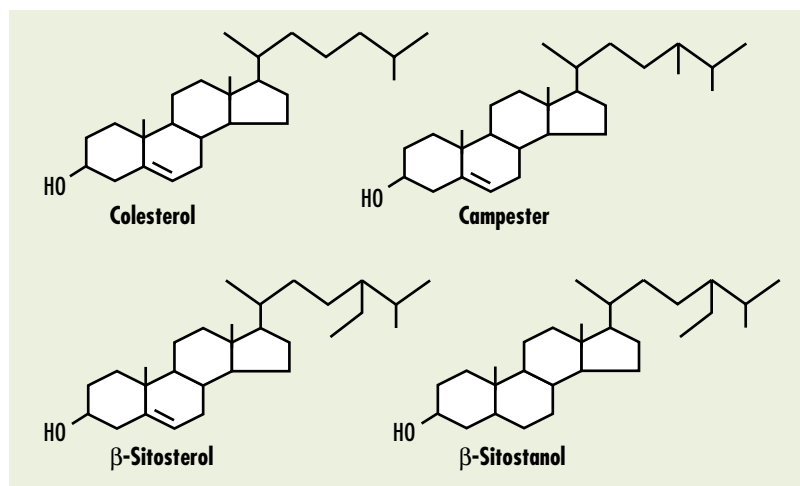


Figura 1. Estructura de los fitosteroles

tos vegetales que comemos. Aunque los aceites para cocinar y las margarinas son el principal origen de los esteroides de las plantas en la dieta, los fitosteroles también se consumen en las semillas, frutos secos, cereales, y legumbres. La ingestión habitual de fitosteroles en una dieta normal se ha estimado en aproximadamente 100-300 mg de esteroides de plantas y 20-50 mg de estanoles por día. Sin embargo, en la población japonesa y en los vegetarianos hay una mayor ingestión: de 300 a 500 mg al día (tabla 3).

**Absorción y metabolismo**

Puesto que los fitosteroles no son sintetizados por el organismo humano, el consumo en la dieta es el único origen de los fitosteroles plasmáticos. Cuando se consumen alimentos ricos en fitosteroles, una pequeña fracción es absorbida a través del intestino delgado. Esto produce un aumento de los esteroides en plasma, pero sus concentraciones son siempre mucho más bajas que el colesterol endógeno. Sólo se absorbe alrededor de un 5% de los esteroides de plantas ingeridos y las concentraciones plasmáticas en personas sanas son al menos 100 veces más bajas que el colesterol circulante. Además, por la baja absorción por el intestino, los fitosteroles se mantienen en concentraciones plasmáticas muy bajas. Una vez absorbidos los esteroides y estanoles de plantas circulan, al igual que lo hace el colesterol, en las partículas de lipoproteínas tanto en su forma esterificada como no esterificada.

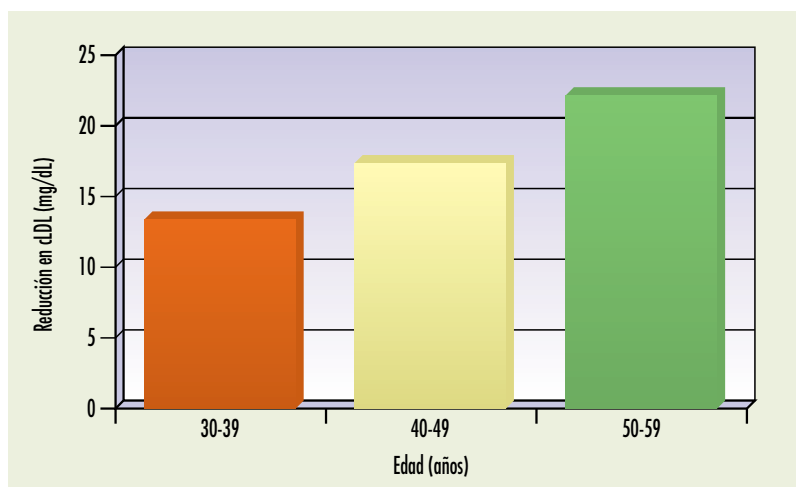


Figura 2. Efecto de los esteroides vegetales (2 g/día) en la reducción del colesterol LDL. Adaptada de Law M. BMJ 2000; 320: 861

Los posibles mecanismos por los que los esteroides y estanoles de plantas reducen la concentración plasmática de colesterol incluyen: 1) la inhibición de la absorción de colesterol en el intestino delgado a través de desplazar al colesterol de las micelas, 2) limitando la solubilidad intestinal del colesterol, y 3) disminuyendo la hidrólisis de los ésteres de colesterol en el intestino delgado<sup>13</sup>. Esta reducción en la absorción del colesterol disminuye el colesterol plasmático a pesar del aumento compensatorio en la síntesis de colesterol que ocurre en el hígado y en otros tejidos.

Cuando se comparan los efectos en la absorción del colesterol de los esteroides y estanoles se encuentra que los esteroides reducen la absorción ligeramente más que los estanoles cuando se comparan con el

control (32 frente a 26%). Sin embargo, los ensayos clínicos que comparan entre sí las margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles muestran una eficacia similar en la reducción del cLDL: 8-13% para las cantidades de 1,8-2,5 g de esteroides o estanoles en las margarinas. Por lo tanto, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y cLDL entre las margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles cuando se consumen como parte de una dieta con un bajo contenido en grasa. Tampoco hubo diferencias en sus efectos sobre las concentraciones plasmáticas de HDL y triglicéridos<sup>14</sup>.

**Eficacia de los esteroides en la reducción del colesterol**

El uso de margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles como alimentos funcionales puede reducir el riesgo cardiovascular debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol en la mayoría de la población con niveles moderadamente elevados de colesterol. Una revisión sistemática de 14 ensayos aleatorizados, doble ciego, de estos productos ha demostrado su eficacia en adultos. Entre los grupos controles, las concentraciones plasmáticas medias de cLDL estaban moderadamente elevadas, variando desde 115 a 175 mg/dL. Se encontró una relación en la respuesta dependiente

Tabla 3. Comparación de los aspectos fisiológicos del colesterol y de los esteroides			
	Colesterol	Fitosterol	Fitostano
• Ingestión de la dieta (mg/día)	300-500	200-400 (hasta 1.000 en vegetarianos)	<10
• Fuente dieta	Mantequilla, lácteos, huevos, carne	Aceites vegetales, frutos secos, cereales	Aceite coco, otros aceites
• Síntesis endógena	colesterol biliar 800-1.200 mg/d	no	no
• Tasa absorción	40-60%	<5%	0,1-2%
• Concentración plasma	140-320 mg/dL	0,3 - 1,7 mg/dL	0,3-0,6 mg/dL
• Excreción	40-60%	>95%	>98%

de la dosis hasta alrededor de 2 g de esteroides o estanoles de plantas por día con una reducción del cLDL de 15 a 20 mg<sup>11</sup>. La reducción en las concentraciones plasmáticas de cLDL para cada dosis es significativamente mayor en las personas mayores que en las más jóvenes (figura 2). Sin embargo, no aumentó la respuesta con dosis de esteroides más altas. Tampoco se ha encontrado efecto sobre las concentraciones de cHDL o triglicéridos. En esta revisión se demostró que las margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles reducían consistentemente el cLDL hasta 20 mg en personas con hipercolesterolemia poligénica leve-moderada. Otros ensayos clínicos con margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles han demostrado una reducción en las concentraciones plasmáticas de cLDL, independiente de la cantidad de grasa saturada y total de la dieta previa<sup>15-18</sup>.

Por lo tanto, la combinación de medidas dietéticas con el uso de esteroides puede evitar el tratamiento farmacológico en algunos pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada y en otros, reducir las dosis de fármacos hipolipemiantes. Sin embargo, pocos estudios han examinado el efecto de estas margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles en pacientes con hipercolesterolemia más grave o en combinación con un tratamiento farmacológico hipolipemiente.

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) tiene un elevado riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria. Y sin un tratamiento eficaz hay un riesgo acumulativo de presentar un episodio coronario mortal o no mortal de hasta un 50% en hombres y alrededor de un 30% en mujeres a la edad de 60 años<sup>19, 20</sup>. El uso de margarinas enriquecidas en esteroides también puede tener un efecto aditivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar tratados con dieta y fármacos reductores del colesterol como las estatinas. El tratamiento combinado de estatinas y esteroides vegetales inhibe tanto la síntesis como la absorción del colesterol. Un estudio aleatorizado y doble ciego con dos periodos consecutivos de

**Tabla 4. Uso de los esteroides vegetales en la práctica clínica**

- Hipercolesterolemia leve-moderada
- Hipercolesterolemia poligénica grave
- Diabetes con hipercolesterolemia
- Niños con hipercolesterolemia familiar
- Adultos con hipercolesterolemia familiar
- Terapia combinada con fármacos hipolipemiantes

8 semanas demostró que una dieta con un contenido de grasa total del 33% a la que se añadieron 25 g/día de una margarina que proporcionó 2,5 g de esteroides de plantas, consigue una reducción media de 20 mg (11%) en el cLDL. Esta reducción se produce tanto en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con estatinas como en pacientes con hipercolesterolemia primaria sin tratamiento farmacológico hipolipemiente. El tratamiento combinado de estatinas y esteroides vegetales puede ser particularmente útil en pacientes con hipercolesterolemia familiar que son pobres respondedores al tratamiento con estatinas. Diversos estudios sugieren que estos pacientes tienen unas bajas tasas de síntesis de colesterol endógeno, lo cual es secundario a un aumento en la absorción del colesterol debido a una excesiva ingestión de colesterol en la dieta o bien a influencias genéticas.

Los niños con hipercolesterolemia familiar, además del tratamiento dietético, pueden también necesitar la administración de resinas (secuestradores de los ácidos biliares). En esta población las margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles vegetales pueden ofrecer una alternativa al tratamiento farmacológico y también pueden ser útiles en combinación con dosis bajas de resinas, ya que los mecanismos de acción son diferentes. Así, el uso de una margarina enriquecida en sitostanol (con un aporte de 3 g/día) con una dieta baja en colesterol durante 6 semanas disminuyó el cLDL en un 15%<sup>22</sup>. En un ensayo más reciente, 38 niños de 7 a 12 años con HF consumieron una margarina enriquecida en esteroides

(1,5 g/día). Después de 8 semanas se demostró una reducción de aproximadamente un 10% en las concentraciones plasmáticas de cLDL<sup>23</sup>. No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de cHDL y triglicéridos. Tampoco hubo cambios en las concentraciones plasmáticas de retinol ni alfa-tocoferol. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de alfa y betacaroteno mostraron una reducción de un 11 y un 8%, respectivamente. Esta ligera reducción en las concentraciones plasmáticas de betacarotenos se puede compensar con una dieta rica en alimentos de origen vegetal, que son una buena fuente de carotenoides<sup>24</sup>.

Otros ensayos clínicos han confirmado la eficacia del tratamiento combinado, usando margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles vegetales y una estatina en pacientes de alto riesgo con infarto agudo de miocardio previo y en diabéticos no insulino dependientes con hipercolesterolemia<sup>25-27</sup>. También se ha demostrado un efecto aditivo similar en combinación con fibratos<sup>28</sup>.

## Conclusiones

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo modificable para el desarrollo de cardiopatía isquémica. La grasa saturada y el colesterol de la dieta aumentan las concentraciones plasmáticas de colesterol. El aumento en las concentraciones de colesterol puede reducirse con el consumo diario de 1,5-2 g de esteroides de plantas (fitosteroides).

Los estudios clínicos con margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles vegetales han demostrado una reducción en el colesterol total y en el cLDL, tanto en perso-

nas con concentraciones normales de colesterol como en hipercolesterolemias de leves a moderadas y graves; también en la diabetes mellitus tipo 2 con hipercolesterolemia y en combinación con estatinas (tabla 4). La respuesta es independiente, tanto con respecto a la cantidad de grasa total como de grasa saturada en la dieta previa. Y dicha respuesta se ha mantenido en un periodo de hasta 1 año de seguimiento<sup>29</sup>. La ingestión diaria de aproximadamente 2-2,5 g tanto de

ésteres de esteroles como de estanoles disminuye las concentraciones de cLDL de un 10 a un 15%, con buena tolerancia. Utilizada como un alimento funcional, una margarina enriquecida en esteroles vegetales podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular hasta un 25% en la mayoría de la población con concentraciones moderadamente elevadas de colesterol. Para las personas con hipercolesterolemia moderada, el uso de la mencionada margarina con un adecuado conse-

jo dietético podría reducir el cLDL de un 15 a un 20%. Esto significa que en algunos pacientes el tratamiento farmacológico puede evitarse y en otros permitiría reducir las dosis. En los niños con hipercolesterolemia familiar puede ser una alternativa a la toma de resinas. En los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar, ofrece un tratamiento aditivo y puede ser particularmente útil para las personas que respondan poco al tratamiento con estatinas. ●

## Bibliografía

- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ y cols. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-915.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1.465-1.477.
- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC y cols. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1996; 97: 946-952.
- Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000; 12: 125-12.152.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol en Adults. Executive summary of the third report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2.486-2.497.
- Tang JL, Armitage J, Silagy C y cols. Systematic review of dietary intervention trials to lower cholesterol in free-living individuals. *Br Med J* 1998; 316: 1.215-1.219.
- Clydesdale FM. A proposal for the establishment of scientific criteria for health claims for functional foods. *Nutr Rev* 1997; 55: 413-422.
- Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ for the American Heart Association Nutrition Committee. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for health professionals for the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 1.177-1.179.
- Ling WH, Jones PJH. Minireview dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57: 195-206.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320: 861-864.
- Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR. Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 697-700.
- Ling WH, Jones PJ. Enhanced efficacy of sitostanol-containing versus sitostanol-free phytosterol mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats. *Atherosclerosis* 1995; 118: 319-331.
- Clifton P. Plant sterol and stanol-comparison and contrasts. Sterols versus stanols in cholesterol-lowering: is there a difference?. *Atherosclerosis* 2002; Supl 3: 5-9.
- Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H y cols. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 767-776.
- Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY y cols. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000; 41: 697-705.
- Hendriks HF, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 319-327.
- Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarine and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 334-343.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disorders*, 7.ª ed. Nueva York: McGraw Hill, 1995; 1.981-2.030.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F y cols. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 487-492.
- Neil HAW, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156: 329-337.
- Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolaemia. *J Lipid Res* 1995; 36: 1.807-1.812.
- Amundsen AG, Oxe L, Nenseter MS, Ntanios F. Plant sterol-enriched spread lowers plasma total and LDL-cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 338-344.
- Noakes M, Clifton PM, Ntanios F y cols. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid levels. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 79-86.
- Blari SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO y cols. Incremental reduction in 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.
- Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction in serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96: 4.226-4.231.
- Gylling H, Miettinen TA. Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic non-insulin-dependent men. *J Lipid Res* 1996; 37: 1.776-1.785.
- Nigon F, Serfaty L, Beucler I y cols. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidaemia subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 634-640.
- Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolaemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.308-1.312.