

# Fitoesteroles y Fitoestanoles: eficaces para disminución de lípidos plasmáticos

Phytosterols and Phytostanols: effective to decrease plasma lipids

Fitoesteróis e Estanois: redução efetiva de lipídios plasmáticos

Johanna Romero Palacio<sup>1</sup>, Elsa María Vásquez Trespalacios<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Microbióloga y Bioanalista, Estudiante de Maestría en epidemiología, Universidad CES. e-mail: jrp922@gmail.com

<sup>2</sup> Bióloga, Magister en Epidemiología. Docente Facultad de Medicina. Universidad CES

Recibido: Septiembre 26 de 2012 Revisado: Octubre 04 de 2012 Aceptado: Octubre 16 de 2012

## Resumen

Los niveles elevados de colesterol LDL son un factor de riesgo importante para la enfermedad cardíaca y su reducción disminuye el riesgo de enfermedades del corazón. Los esteres de estanol vegetal, cuando se consumen en las cantidades necesarias, ayudan en la reducción del colesterol total y el colesterol LDL, bloqueando la absorción de colesterol en el tracto digestivo. Diversas investigaciones han demostrado que el consumo de esteres de estanol vegetal en la alimentación son una alternativa para la prevención y control de dichas enfermedades, por el gran impacto que tienen en la reducción de lípidos, la cual puede ser del 14 % en las concentraciones de lípidos plasmáticos, reduciendo el colesterol total entre 10 % y 20 % y el colesterol LDL aproximadamente en 10 %. Los esteroides y estanoles vegetales son alimentos seguros que pueden generar grandes beneficios en poblaciones con hipercolesterolemia moderada, o riesgo cardiovascular.

**Palabras Clave:** *Fitoesteroles, Dislipidemias, Enfermedades Cardiovasculares*

## Abstract

High levels of LDL cholesterol are a major risk factor for heart disease and its reduction lowers the risk of heart disease. The plant stanol esters when consumed in amounts necessary help in lowering total cholesterol and LDL cholesterol by blocking cholesterol absorption in the digestive tract. Several studies have shown that consumption of plant stanol esters in the feed are an alternative for the prevention and control of these diseases by the large impact on the reduction of lipids, which may be of 14 % lipid concentrations plasma, reducing total cholesterol between 10 % and 20 % and LDL by 10 % approximately. Sterols and stanols are safe foods that can generate large benefits in populations with moderate hypercholesterolemia, or cardiovascular risk.

**Key Words:** *Phytosterols, Dyslipidemias, Cardiovascular Diseases*

## Resumo

LDL colesterol elevado é um fator de risco para doenças cardíacas e reduz a redução do risco de doença cardíaca. Os ésteres de estanol de plantas, quando consumido em quantidades necessárias, ajudar na redução do colesterol total e colesterol LDL através do bloqueio da absorção de colesterol no tracto digestivo. Vários estudos têm mostrado que o consumo de ésteres de estanol de plantas na alimentação são uma alternativa para a prevenção e controlo de tais doenças, o impacto geral sobre a redução dos lípidos, que pode ser de 14% a concentrações de lípidos, colesterol total redução de 10% a 20% e LDL por 10% aproximadamente. Esteróis e estanois são alimentos seguros que podem gerar grandes benefícios em populações com hipercolesterolemia moderada, ou risco cardiovascular.

**Palavras Chave:** Fitosteróis, Dislipidemias, Doenças Cardiovasculares

### Introducción

La principal causa de muerte en el mundo son las enfermedades cardiovasculares. Aunque estas enfermedades tienen un origen complejo y son la unión de muchos factores, se acepta que uno de sus principales desencadenantes son las alteraciones en el perfil lipídico. Varios estudios han demostrado que las dislipidemias son un importante factor de riesgo para este padecimiento, por lo tanto mantener los niveles lipídicos en un rango adecuado disminuye el riesgo de padecer eventos cardiovasculares (1-4).

Las afecciones cardiovasculares constituyen un serio problema epidemiológico en el mundo contemporáneo, ya que aproximadamente 17 millones de personas mueren cada año por causas como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (5), estos sucesos tienen una directa relación con la hipercolesterolemia, factor que incrementa el riesgo de episodios coronarios.

Debido a esto, la prevención de estas enfermedades está encaminada principalmente a un control adecuado de los niveles de colesterol plasmático. Estas acciones se dirigen a una disminución en la ingesta de colesterol y una mayor actividad física, en el caso de las hipercolesterolemias moderadas (desde 200mg/dl hasta 240 mg/dl) (6,7), y la administración de estatinas dirigidas a inhibir la síntesis endógena del colesterol y a la disminución de su absorción en el tracto digestivo, cuando se trata de hipercole-

sterolemias severas (mayores a 240 mg/dl) (8,9). Dentro de la dieta se recomienda la ingesta de fitoesteroles y fitoestanoles que pueden actuar como aliados para el control del colesterol plasmático.

### Materiales y métodos

Esta revisión se apoyó en la búsqueda de artículos en las bases de datos Medline (PubMed), se tuvieron en cuenta todas las investigaciones que se enfocaran en el uso de los fitoesteroles para disminución de los niveles lipídicos.

Las referencias encontradas se almacenaron en el programa Zotero; se realizó revisión de referencias obtenidas desde 1950 hasta el 2011 se descartaron las repetidas y dejaron las relacionadas directamente con el tema.

### Resultados

#### Fitoesteroles y Fitoestanoles

##### Generalidades

Los fitoesteroles y los fitoestanoles, son moléculas que tienen una estructura química idéntica, con la diferencia que los fitoestanoles son saturados, es decir sin dobles enlaces en su estructura base (Figura 1). Se encuentran en todas las plantas, y alimentos de origen vegetal, en especial en los aceites (10). Se ha demostrado que

estos son agentes eficaces para la disminución de niveles plasmáticos de colesterol (11-13), detectándose efectos reductores dos a tres semanas después de incluir en la dieta alimentos ricos en esteroides y estanoles vegetales (14,15); efecto que se mantiene constante hasta por un año (11).

Los estanoles son menos abundantes en la naturaleza pero se pueden obtener químicamente por hidrogenación de los esteroides. Son moléculas estructuralmente parecidas al colesterol y se ha demostrado que su ingesta da una serie de beneficios al organismo, como la inhibición de la absorción del colesterol; además se ha comprobado que tienen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antitumorales, bactericidas y fungicidas (16).

Estudios como el de Miettinen et al *Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population* y Muñoz et al *Fitoesteroides y Fitoestanoles: Propiedades saludables*, sugieren que si se combina el consumo de 2 g de esteroides o estanoles vegetales al día con una dieta sana que contenga pocas grasas saturadas, puede reducirse el colesterol LDL en un 15 %. Los datos epidemiológicos permiten calcular que una reducción del 10 % del colesterol LDL conllevaría, a lo largo de la vida, a una disminución del 20 % del riesgo de cardiopatía coronaria (1,16).

Hasta el momento sigue siendo motivo de debate el mecanismo de los esteroides para disminuir el colesterol (17), las pruebas realizadas apuntan a un efecto a nivel intestinal que disminuye la absorción del colesterol (18,19), es por esto que la industria alimentaria se está valiendo de esta propiedad para producir alimentos ricos en esteroides (19), ganando un lugar importante en las estrategias para disminuir el riesgo cardiovascular (20).

Se cree que la diferencia en la estructura de los fitoesteroides y de los fitoestanoles con el colesterol, es responsable de los particulares efectos

hipocolesterolémicos atribuidos a ambos esteroides vegetales y también de la baja absorción a nivel del tracto intestinal que se ha observado para estos esteroides (21). La concentración sérica de fitoesteroides en humanos está en el rango de 0,3-1,7 mg/dl y la de los fitoestanoles es menor de 0,1mg/dl, esto es, mucho menor que la de colesterol (150-300 mg/dl) (22).

Aunque los esteroides se encuentran de forma natural en pequeñas cantidades en algunas frutas, verduras, frutos secos, semillas, leguminosas, aceites y otras fuentes vegetales, y los estanoles se encuentran en proporciones todavía más pequeñas en las mismas fuentes, la cantidad contenida de forma natural es muy baja para promover efectos positivos sobre los niveles de lípidos plasmáticos y por lo tanto los niveles de colesterol total y LDL no se disminuyen con la dieta habitual (23-25).

### Historia

Hace más de cincuenta años se observaron los primeros efectos de los fitoesteroides y fitoestanoles en la reducción del colesterol. Esto se determinó por la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol en pollos que eran alimentados con semillas de soya. En estudios posteriores, se reportaron efectos similares tanto en humanos como en animales, atribuyéndoles este beneficio a la composición de la soya, basada en esteroides vegetales (26,27)

Los primeros estudios con fitoesteroides utilizaron preparaciones poco liposolubles, y con el consumo de alimentos grasos, los efectos eran muy limitados. En la década de los 70 se realizaron otras pruebas que demostraron que la estratificación de los fitoesteroides con ácidos grasos de cadena larga, aumentan su solubilidad en un medio lipofílico, lo que hace que su uso en alimentos ricos en grasa, sea más efectivo (26,28,29).

Durante la década de los 80, se empezaron a reconocer los beneficios de enriquecer los alimentos con esteroides (26,30,31) y en la actuali-

dad se han superado muchas de las discusiones en cuanto a la eficacia relativa de los alimentos enriquecidos con esteroides y estanoles, (26,32). Las características de los esteroides y estanoles vegetales hacen que sean más usados en aceites, margarinas y otros productos lipofílicos, además de productos lácteos, bebidas y cereales (26).

### Estructura química

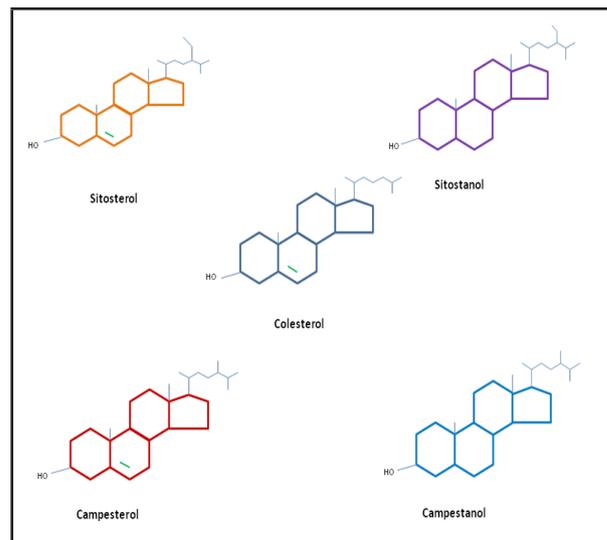
Los esteroides son compuestos que se encuentran en los reinos: animal y vegetal, haciendo parte la estructura de las membranas celulares y como precursores de hormonas, ácidos biliares y vitamina D (33,34)

Los fitoesteroides y los fitoestanoles tienen una estructura química muy similar a la del colesterol. Los fitoesteroides tienen 28 átomos de carbono y los fitoestanoles 29, lo que los diferencia del colesterol que es un compuesto estructuralmente por 27 átomos de carbono (22,33,34). Los fitoesteroides son particularmente abundantes en el reino vegetal y están presentes en los tallos de casi todos los vegetales (23). Por esto están normalmente presentes en la alimentación. Aunque la ingesta diaria de fitoesteroides es muy variable, porque depende de los hábitos alimenticios de cada individuo, se estima que se encuentra entre 160 mg/día hasta los 500 mg/día (35).

En la naturaleza, se han encontrado más de 200 tipos de esteroides vegetales en diversas especies de plantas, los más abundantes son el  $\beta$ -sitosterol, campesterol y stigmasterol, constituyendo el 95-98 % de los fitoesteroides identificados (1,23) (Figura 1).

La diferencia estructural de los fitoesteroides con el colesterol y entre los diferentes fitoesteroides radica en la cadena hidrocarbonada lateral. En el colesterol, dicha cadena está formada por ocho carbonos y es saturada. En los fitoesteroides está

**Figura 1.** Moléculas fitoesteroides, fitoestanoles y colesterol.



Adaptado de JN the journal of nutrition

formada por 9 ó 10 carbonos y algunos de ellos presentan un doble enlace (stigmasterol) (1,23).

### Mecanismo de acción

Los ésteres de estanol y probablemente esteroles son hidrolizados en el intestino delgado superior (36), allí estos desplazan presumiblemente el colesterol desde las micelas mixtas y así reducen su absorción intestinal, sin embargo, el mecanismo exacto es desconocido. Los efectos de los estanoles y esteroides involucran probablemente algunas proteínas transportadoras, estas proteínas de membrana bombean selectivamente fitoesteroides desde los enterocitos hacia el lumen intestinal, manteniendo así la absorción baja (37,38).

La producción hepática de colesterol se estimula cuando la absorción de este a nivel intestinal se reduce, pero este incremento de colesterol de origen hepático no es lo suficientemente grande como para compensar el efecto producido por los esteroides vegetales de origen alimenticio en las concentraciones adecuadas. Como reacción, el hígado incrementa el número de receptores

de LDL, a fin de captar colesterol para la síntesis de ácidos biliares, aumentando así la depuración de las LDL de la corriente sanguínea. El resultado es un cambio favorable de la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL en plasma (26).

Además inhiben la reesterificación del colesterol a nivel de la actividad de la ACAT, y aumentan la actividad y la expresión del transportador tipo ABC, acelerando el eflujo de colesterol desde las células intestinales al lumen intestinal (39,40). Los esteroides vegetales, al ser más lipofílicos que el colesterol, tienen la capacidad de desplazarlo de las micelas mixtas formadas por la acción de los fosfolípidos y de las sales biliares en el lumen intestinal (39,41). Ha sido demostrado, tanto in vivo como in vitro, que de esta forma se produce una disminución, por competición, de la incorporación del colesterol en las micelas y, en consecuencia disminuye su absorción intestinal (42,43).

El colesterol que es desplazado por las micelas no puede ser absorbido y es eliminado con las deposiciones, los fitoesteroides y especialmente los fitoestanoles presentan muy poca absorción a nivel intestinal, por esta razón durante el proceso de transferencia de los ácidos grasos y monoglicéridos desde las micelas hacia las células intestinales, los esteroides y estanoles son excretados junto con el colesterol no absorbido (11,44)

#### *Eficacia de Estanoles y esteroides en la reducción de colesterol*

La relación entre los niveles elevados de colesterol en la sangre, especialmente del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria está bien demostrada. Es posible reducir los niveles de colesterol y el riesgo cardiovascular mediante una dieta sana y equilibrada (con pocas grasas saturadas y poco colesterol, niveles óptimos de ácidos grasos poli-insaturados omega-3 y omega-6, y mucha fruta y verdura) y actividad física constante (17).

Los esteroides y estanoles vegetales reducen el colesterol total y el LDL, ya que inhiben parcialmente la absorción del colesterol y que su efecto se suma al de otras prácticas como, por ejemplo, una dieta baja en grasas o el uso de medicamentos que reducen el colesterol como las estatinas (45).

Con el consumo de 1-3g de esteroides y estanoles vegetales al día se logra reducir el colesterol sanguíneo. El consumo diario de 2g de esteroides o estanoles vegetales suele disminuir el colesterol LDL en un 10 %. Si se combina el consumo de 2g de esteroides o estanoles vegetales al día con una dieta sana que contenga pocas grasas saturadas, puede reducirse el colesterol LDL en un 15 %. (36,45).

#### *Seguridad del consumo de estanoles*

La seguridad de los esteroides y estanoles vegetales se ha evaluado gracias a un programa exhaustivo de evaluación (inclusión de los esteroides vegetales en la categoría de alimento nuevo) y a una experiencia de uso seguro desde 1999 en varios países europeos (46).

No obstante, el consumo diario de 2-3 g de esteroides y estanoles durante un año puede provocar una ligera disminución de los niveles de carotenoides del plasma. Esto puede evitarse llevando una dieta que comprenda las cinco raciones recomendadas de frutas y verduras con un elevado contenido de carotenoides (frutas y verduras de color verde oscuro, amarillo y naranja) (46). Una parte de esta reducción puede ser explicada por la disminución de las partículas de LDL en la circulación, el cual transporta antioxidantes de grasa soluble (45).

Estudios realizados en humanos y en ratas no reportaron efectos tóxicos producidos por fitoesteroides y fitoestanoles. Se ha reportado que el suministro subcutáneo de  $\alpha$ -sitosterol en ratas fue bien tolerado y no mostró evidencias de lesiones hepáticas y renales. Tampoco se han observado efectos teratogénicos (47).

La administración de dosis muy altas de fitoesteroles, mayores a 20g/día puede producir diarrea en los humanos, además se observó que dosis subcutáneas de 5 mg/kg en ratas producían disminución en la producción de semen y en el peso de los testículos, pero este efecto desaparecía al suspender el suministro de los fitoesteroles (23).

Otros estudios realizados en ratas comprobaron que la absorción de los esteroides y estanoles vegetales es muy pobre, este se ha detectado en las glándulas suprarrenales y en los ovarios, mientras que en los humanos se ha encontrado en glándulas suprarrenales, testículos y placenta a término, metabolizándose de la misma forma que el colesterol (45).

En dos estudios, se alimentaron ratas con altas dosis de estanoles y esteroides, y no se evidenciaron signos de toxicidad o efectos adversos, a excepción de una cierta reducción de vitaminas solubles en grasa a la dosis máxima de 5 %, equivalente a 4,1 g de estanoles vegetales por kilogramo de peso corporal por día (150 veces mayor que la dosis recomendada de 2 g / d en los seres humanos) (45).

Algunos informes dicen que los esteroides y estanoles vegetales tienen efectos estrogénicos, sin embargo, los esteroides y estanoles vegetales no se unen a los receptores de estrógenos y en varios estudios *in vitro* y en ensayos *in vivo* no hubo evidencia de la actividad estrogénica de los esteroides y estanoles (45).

El aumento en el consumo de estanoles y esteroides vegetales elevó la cantidad de colesterol en el intestino grueso, el cual es metabolizado por la microflora intestinal en 4-colesten-3-ona. También se encontró un pequeño aumento en la concentración fecal de 4-colesten-3-ona después de que voluntarios sanos consumieron 8,6 g/dl de fitoesteroides por cuatro semanas. En un estudio *In vivo* se informó que las 4 colesten-3-ona son mutagénicas. Sin embargo, la evaluación de 4-colesten-3-ona en un ensayo de

mutación bacteriana y en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* no produjo evidencia de actividad mutagénica (45). Una limitación de los estudios en animales es que la microflora de los seres humanos y ratas son diferentes. Esto podría afectar la manera en que los esteroides y estanoles vegetales y el colesterol se metaboliza en el intestino. Además, los sistemas gastrointestinales de la rata y el humano son claramente diferentes (45).

También se han estudiado las manifestaciones de una enfermedad autosómica recesiva llamada fitosterolemia o sisterolemia, causada por una mutación en el gen ABCG8 o en el gen ABCG5 localizados en el cromosoma 2p21, es una condición metabólica caracterizada por la absorción intestinal sin restricciones tanto del colesterol, como de derivados de plantas molecularmente similares al colesterol, tales como sitosterol. Los pacientes con este trastorno tienen niveles muy altos de esteroides vegetales en el plasma y debido a esto desarrollan xantomas tendinosos, aterosclerosis y enfermedad coronaria prematura. Esta enfermedad es extremadamente rara y se presenta un caso por cada cinco millones de personas (45).

## Conclusiones

Hay suficiente evidencia para categorizar a los esteroides y estanoles vegetales entre los alimentos seguros, los efectos generados por su consumo frecuente son en la mayoría de los casos hipotéticos y carecen de pruebas que los demuestren, los esteroides y estanoles pueden generar disminuciones entre el 10% y el 20% en el colesterol total y aproximadamente el 10% en el colesterol LDL, resultados de gran interés para los pacientes con hipercolesterolemias moderadas o con antecedentes de riesgo cardiovascular.

Las disminuciones de los niveles plasmáticos producidas por los esteroides y estanoles consumidos en las dosis adecuadas se producen aun-

que la dieta no sea baja en grasas, debido a que la bilis transporta grandes cantidades de colesterol al intestino, cuya reabsorción se dificulta cuando se ingieren estanoles vegetales (48)

En el estudio de Escurriol V et al Fitoesteroles plasmáticos: Marcadores de una dieta saludable y un riesgo cardiometabólico menor en la población Española del estudio EPIC, se estableció que los fitoesteroles plasmáticos, además de disminuir los niveles lipídicos son marcadores de una dieta saludable y un riesgo cardiometabólico menor (49).

Sin embargo Patel y Thompson en el estudio *ytosterols and vascular disease Atherosclerosis* enuncian que es importante tener cuidado con las altas dosis de esteres de estanol vegetal ya que si se supera el consumo de 3-4g/día de forma prolongada se podrían tener efectos adversos por la acumulación de fitoesteroles (50). Hasta el momento la única contraindicación en el consumo de estos compuestos es la existencia de un defecto metabólico poco frecuente como lo es la sitosterolemia, que se caracteriza por una hiperabsorción intestinal de todos los esteroides consumidos en la alimentación habitual, y que es asociada a la aterosclerosis prematura (51).

### Referencias

- Musa-Veloso K. Una comparación entre la eficacia para disminuir el colesterol - LDL de los estanoles vegetales y los esteroides vegetales dentro de un rango de dosis continuo: Resultados de un meta-análisis de estudios controlados randomizados con placebo. 2011.
- Organización Panamericana de la Salud. La salud en las Americas. <http://new.paho.org/hq/>. 1998; 1:168-75.
- Furgione A, Sanchez D, Scott G, Luti Y, Arraiz N, Bermudez B, et al. Dislipidemias primarias como factor de riesgo para enfermedad coronaria. *Revista latinoamericana de hipertensión*. 2009; 4:18-25.
- Saini HK, Arneja AS, Dhalla NS. Role of cholesterol in cardiovascular dysfunction. *Can J. Cardiol* 2004; 20: 333-346
- Diet Nutrition and Prevention of Chronic Diseases. 2006.
- Reddy SK, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A):167-86.
- Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Physical activity and good nutrition: essential elements to prevent chronic diseases and obesity 2003. *Nutr Clin Care* 2003; 6(3):135-8.
- Smith CR. Lipid-lowering therapy. New and established agents reduce risk of cardiovascular events. *Postgrad Med* 2004; 115(3):29-30, 33-6.
- Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(3):233-40.
- Katan, et al. El efecto del éster estanol vegetal. *Revista Europea de Nutrición Clínica*. 2009; 63:2-10.
- 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.
- Moghadasian MH, Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence. *Am J Med*. 1999;107:588-94
- Lees AM, Mok HY, Less 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.
- Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K, Croghan IT. Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*.

- 1999; 74:1198–2006.
15. Williams CL, Bollella MC, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L. Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18:572–81.
  16. Muñoz AM, Alvarado-Ortiz UC, Encina ZC. Fitoesteroles y Fitoestanoles: Propiedades saludables, *Rev Horiz Med* 2011; 11(2):93.
  17. De Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). *J Nutr Biochem.* 2003; 14:362–9.
  18. Ikeda I, Sugano M. Comparison of absorption and metabolism of sitosterol and sitostanol in rats. *Atherosclerosis.* 1978; 30:227–37.
  19. Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991;40:59–63.
  20. Grundy M. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. *Am. J. Cardiol.* 2001;88:23j-27j
  21. Ikeda I, Tanake K, Sugano M, Vahouny G, Gallo L. Inhibition of cholesterol absorption in rats by plant sterols. *J. Lipid Res* 1988; 29:1573-1582
  22. Salen G, Ahrens EH, Grundy S. Metabolism of (–)-sitosterol in man. *J. Clin Invest* 1979; 49:952-967.
  23. Ling WH, Jones PJ. Dietary Phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57:195-206.
  24. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Lancet.* 2000;320:861–4.
  25. Katan, et al. ¿Qué es el éster estanol vegetal? <http://www.kaikubenecol.com/es/colesterol/el-ester-estanol-vegeta>. 2009.
  26. Palou OA, Pico SC, Bonet MP, Oliver VP, Serra VF, Rodríguez GA, et al. Libro blanco de los esteroides vegetales. España: 2005.
  27. Andersson A, Karlström B, Mohsen R, Vessby B. Cholesterol-lowering effects of a stanol ester-containing low-fat margarine used in conjunction with a strict lipid-lowering diet. *Eur Heart J Suppl.* 1999; 1:580–90.
  28. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO. 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.
  29. Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res.* 1999;40:302–8
  30. Grundy SM. Stanol Esters as a Component of Maximal Dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report. *Am J Cardiol.* 2005; 96:47–50.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Valenzuela A. Los fitoesteroides y fitoestanoles: aliados naturales para la protección de la salud cardiovascular. *Rev Chil Nutr* 2004;31(suppl):161-169.
  34. Martins S, Silva H, Carvalho M, Kiyomi M. Efeitos terapéuticos dos fitosteróis e fitostanois na colesterolemia. *ALAN* 2004; 54(3):257-263.
  35. Pollak OJ, Kritchevsky D. Sitosterol. *Monogr. Atheroscler.* 1981; 10: 1-219.
  36. Miettinen TA, Vuoristo M, Nissinen M, Jarvinen HJ, Gylling H. Serum, biliary, and fecal cholesterol and plant sterols in colectomized patients before and during consump-

- tion of stanol ester margarine. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1095-1102.
37. Lee MH, Lu K, Hazard S, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat-Genet.* 2001;27:79-83.
  38. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000; 290:1771-1775.
  39. Valenzuela A, Sanhueza J, Nieto S. Digestión, Absorción y transporte de los ácidos grasos: una perspectiva diferente en la interpretación de sus efectos nutricionales. *Grasas y Aceites* 1997; IX: 582-588.
  40. Grundy SM. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Annu Rev Nutr.* 1983; 3:71-96.
  41. Child P, Kuksis A. Investigation of the role of micellar phospholipid in the preferential uptake of cholesterol over sitosterol by dispersed rat jejunal villus cells. *Biochem Cell Biol.* 1986; 64:847-53.
  42. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation.* 1953; 7:702-6.
  43. Jones PJ, MacDougall DE, Ntanios F, Vanstone CA. Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997; 75:217-27.
  44. Compassi S, Werder M, Weber FE, Boffelli D, Hauser H, Schulthess G. Comparison of cholesterol and sitosterol uptake in different brush border membrane models. *Biochemistry* 1997; 36: 6643-6652.
  45. Katan MB, Grund SM, Jones P, Law M, Mietinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clinic Proceedings.* 2003 ;78:965-78.
  46. European Commission General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects of beta-carotene. 2002.
  47. Denke MA. Lack of efficacy of low-dose sitosterol therapy as an adjunct to cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 392-396
  48. Ros E. Efecto hipocolesterolemiante de esteroides vegetales. *Jano* 2006;1.628:77-78
  49. Escurriola V, Confán M, Moreno-Irabas C, Larrañaga N, Sanchez MJ, Navarro C, Quiros JR, et al. Fitoesteroides plasmáticos: marcadores de una dieta saludable y un riesgo cardiometabólico menor en la población española del estudio EPIC. *Clin Invest Arterioscl.* 2009;21(3):106-14.
  50. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis.* 2006;186:12-9
  51. Salen G, Shefer S, Nguyen L, Ness GC, Tint GS, Shore V. Sitosterolemia. *J Lipid Res.* 1992; 33:945-55.

