



Utilidad de los esteroides vegetales en el tratamiento de la hipercolesterolemia *Usefulness of plant sterols in the treatment of hypercholesterolemia*

Vicente Pascual Fuster

Centro de Salud Palleter. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Castellón

Resumen

Un consumo de 2 gramos diarios de esteroides vegetales produce una inhibición de la absorción intestinal de colesterol y reduce la concentración plasmática de c-LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) alrededor de un 10%, lo que ha determinado su incorporación a diferentes productos alimenticios como margarinas o lácteos. Los esteroides vegetales desarrollan su acción en el intestino, donde dificultan la absorción del colesterol aumentando su eliminación a través de las heces.

En la práctica clínica, la utilización de alimentos funcionales con esteroides vegetales a las dosis recomendadas se puede considerar como complemento de las modificaciones del estilo de vida, en individuos con hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular global bajo, pero que no precisen tratamiento farmacológico hipocolesterolemizante, y también en aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico con hipolipemiantes y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de c-LDL. El efecto hipocolesterolemizante de los esteroides vegetales es aditivo al alcanzado con los cambios del estilo de vida y/o con otros hipolipemiantes. La coadministración con estatinas genera un efecto hipocolesterolemizante habitualmente superior al obtenido cuando se dobla la dosis de estatina.

Palabras clave:

Esteroides vegetales.
Alimentos funcionales.
Hipocolesterolemizantes.

Abstract

A consumption of 2 grams per day of plant sterols produces an inhibition of intestinal absorption of cholesterol and reduces the plasma concentration of c-LDL (cholesterol associated with low-density lipoprotein) by around 10%, which has determined its incorporation into different food products like margarines or dairy. The plant sterols develop their action in the intestine, where they reduce the absorption of cholesterol increasing their elimination fecal.

In clinical practice, the use of functional foods with plant sterols at the recommended doses can be considered as a complement to lifestyle modifications, in individuals with hypercholesterolemia and low cardiovascular risk but who do not require hypocholesterolemic pharmacological treatment, and also in those patients receiving pharmacological treatment with lipid-lowering drugs and who do not get the therapeutic goals of c-LDL. The hypocholesterolemic effect of plant sterols is additive to that achieved with changes in lifestyle and/or other lipid-lowering agents. Coadministration with statins generates a hypocholesterolemic effect usually greater than that obtained when the statin dose is doubled.

Key words:

Vegetable sterols.
Functional foods.
Hypocholesterolemic agents.

INTRODUCCIÓN

Los esteroides vegetales o fitoesteroides poseen una estructura similar a la del colesterol, pero se diferencian de este en que incluyen un grupo metilo o etilo en el carbono 24 (1) (Fig. 1), están presentes de manera natural en frutos secos, aceites vegetales (girasol, maíz, oliva) y en verduras, hortalizas, frutas, cereales y legumbres. La cantidad de esteroides vegetales que aporta una dieta tipo vegetariano no suele superar los 600 mg al día, siendo menor con una alimentación tipo occidental (1-3).

Desde mediados del siglo pasado existen datos sobre la acción de los esteroides vegetales en la reducción de la colesterolemia en humanos (4). Estudios posteriores corroboran dicho efecto y avalan la eficacia y seguridad de los esteroides vegetales. Los beneficios inherentes a su consumo son descritos cuando se utilizan a dosis de 2 a 3 gramos al día, aporte que multiplica unas 5 veces el conseguido a través de una dieta rica en vegetales.

Los alimentos funcionales enriquecidos con esteroides vegetales han adquirido gran interés en los últimos años debido a su comercialización a partir del año 1999 en la mayoría de países europeos y en Estados Unidos, convirtiéndose en una alternativa no farmacológica para el tratamiento de la hipercolesterolemia a la que el consumidor puede acceder libremente. Por ello, corresponde a los profesionales de la salud desarrollar criterios objetivos basados en evidencias científicas para aconsejar el adecuado consumo de esteroides vegetales (5).

La Unión Europea en 2009 realizó una declaración referente a las propiedades de los esteroides y manifestó que: "se ha demostrado que los fitoesteroides reducen de manera significativa la colesterolemia" (6). La Guía ESC/EAS de 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias señala a los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales como una de las intervenciones dietéticas efectivas para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de c-LDL, a partir de los resultados de estudios que definen un nivel de evidencia A (Tabla I) (7).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los esteroides vegetales radica en la inhibición de la absorción intestinal del colesterol de origen dietético y biliar, fenómeno que aunque provoca una estimulación compensatoria de la producción hepática de colesterol, se salda con una disminución neta de la colesterolemia.

La acción de los esteroides vegetales se centra a nivel intestinal, en la absorción, la reesterificación y el eflujo de colesterol (8). Actúan en un primer nivel al desplazar de forma competitiva (por similitud estructural) al colesterol de las micelas que se forman en la luz intestinal, de manera que disminuye el colesterol que se absorbe, y se incrementa el que se elimina por vía fecal (9). Otro nivel de acción es por inhibición de la esterificación enzimática del colesterol en el enterocito, responsable de que una menor cantidad de colesterol se incorpore a los quilomicrones en formación. También las micelas mixtas enriquecidas con esteroides presentes en la luz intestinal incrementan la expresión de los transportado-

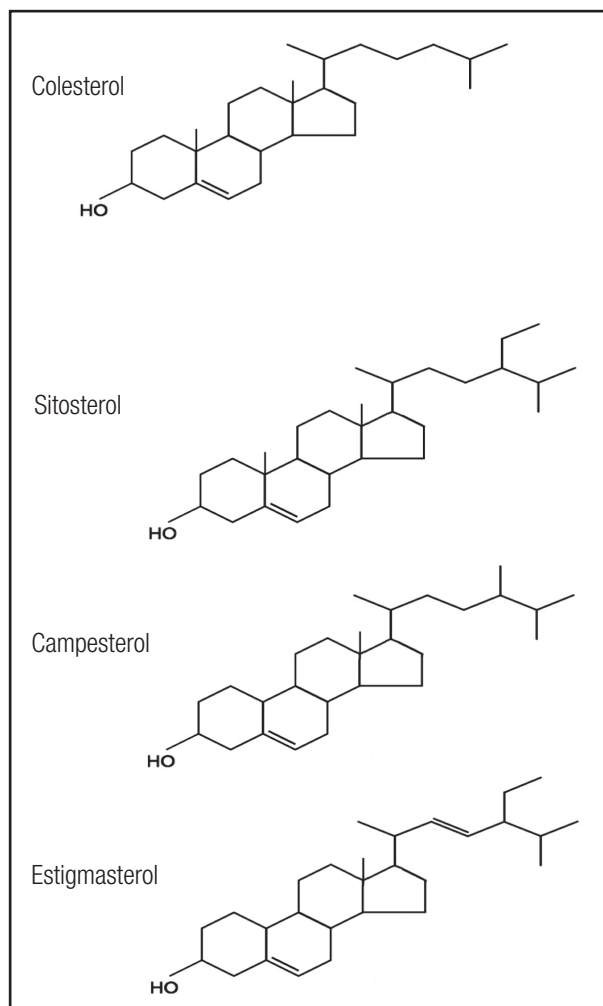


Figura 1.

Estructuras químicas simplificadas del colesterol y de los esteroides vegetales más comunes.

res ABCA1, que facilitan el eflujo o salida del colesterol libre del enterocito de nuevo hacia la luz intestinal (9).

EFICACIA Y SEGURIDAD

Un metaanálisis evidencia que el consumo de 2,1 y de 3,3 gramos al día logra respectivamente una reducción en las concentraciones de c-LDL del 8,4% y el 12,4%, y que existe una relación gradual y directa entre la cantidad de esteroides vegetales ingeridos y la disminución de la colesterolemia (10). Los resultados de los diferentes estudios han sido considerados en un documento de consenso sobre la utilidad de los esteroides para el manejo de la dislipemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular, donde se afirma que el consumo de 2 gramos diarios de esteroides vegetales produce una inhibición de la absorción intestinal de colesterol y reduce las concentración de c-LDL entre un 8 y un 10% (11).

Tabla I. Impacto de los cambios específicos sobre el estilo de vida para reducir las concentraciones de colesterol y c-LDL (7)

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

Las guías europeas de prevención cardiovascular de 2016 señalan que los esteroides vegetales “son eficaces en la reducción de los niveles de c-LDL en un promedio del 10% cuando se consumen en cantidades de 2 g/día. El efecto hipocolesterolemiante se suma al obtenido con una dieta baja en grasa o con el uso de estatinas” (12). También el reglamento aprobado por la comisión de la Unión Europea afirma que cuando se haga referencia a la magnitud del efecto hipocolesterolemiante deberá comunicarse al consumidor la variación “del 7% al 10%” para los alimentos que aporten una ingesta diaria de 1,5 a 2,4 g de fitoesteroides o la variación “del 10% al 12,5%” para los alimentos que aporten una ingesta diaria de 2,5 a 3 g de fitoesteroides, siendo el periodo de consumo necesario para observar el efecto hipocolesterolemiante de una duración mínima de dos a tres semanas (13).

La reducción del c-LDL conseguida por los esteroides vegetales no muestra diferencias, respetando el consumo diario aconsejado, si se administran una o más veces al día (14), aunque se observa mayor reducción de la colesterolemia si la ingesta es con una de las comidas principales (15).

El efecto de los esteroides vegetales sobre la trigliceridemia es discreto, un metaanálisis de 12 estudios observó que el consumo de 2 gramos diarios de esteroides vegetales reducía significativamente las concentraciones de triglicéridos en un 6-9%, con mayor efecto para triglicéridos basales por encima de 260 mg/dL (16).

Cuando los esteroides vegetales han sido utilizados a altas dosis (9 gramos/día) o durante tiempo prolongado (más de un año), se ha observado que interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, principalmente con los carotenos, causando una reducción de sus concentraciones plasmáticas de hasta un 10-20% (5). Este efecto no se observa en otras vitaminas liposolubles (D, E y K) en la mayoría de los estudios, y su significado clínico es escaso. Tampoco se ha demostrado ningún efecto del consumo de esteroides vegetales en los parámetros de coagulación, ni alteraciones en la pauta de anticoagulación de los pacientes que la requieren (5).

No obstante, se recomienda que los individuos que consumen alimentos funcionales enriquecidos en esteroides vegetales lo hagan en el contexto de una ingesta diaria de cinco raciones de frutas y verduras (11). En 2004, la Comisión Europea reguló el

etiquetado de los alimentos con esteroides añadidos, declarando que debía especificarse que “estos alimentos deben ser parte de una dieta equilibrada, que incluya un consumo regular de frutas y verduras para ayudar a mantener la concentración plasmática de carotenoides” (17), es recomendable evitar que la ingesta de esteroides vegetales sea mayor de 3 gramos al día.

Una contraindicación del consumo de alimentos funcionales suplementados con esteroides vegetales son los individuos afectados de una enfermedad genética muy poco frecuente (menos de 1 individuo afecto por millón de personas), la fitosterolemia o sitosterolemia, en la que existe una hiperabsorción intestinal de los esteroides, por una alteración en el sistema de transportadores que motiva un aumento de la concentración de los fitoesteroides plasmáticos, que provoca arteriosclerosis acelerada y valvulopatía aórtica (18).

En un metaanálisis no se ha encontrado evidencia de la asociación entre el incremento de las concentraciones séricas de dos esteroides vegetales, como son el sitosterol y el campesterol y el riesgo cardiovascular (19).

Aunque no existen estudios científicos de intervención que relacionen la ingesta de esteroides vegetales con la reducción de mortalidad cardiovascular, es previsible que a través de su demostrado efecto hipocolesterolemiante pueda ejercerse beneficio sobre el riesgo cardiovascular (RCV). El reciente consenso del *American College of Cardiology* (ACC) sobre el papel de las terapias no estatinicas en la reducción del c-LDL para el control del RCV expone que la ingesta de alimentos funcionales que contengan al menos 0,65 gramos por ración de esteroides vegetales, para un consumo total diario de al menos 1,3 gramos (una vez al día o en dosis divididas), como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducir el RCV (20).

UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. ¿CUÁNDO PODEMOS RECOMENDAR LOS ESTEROLES VEGETALES?

Debido al carácter multifactorial de la enfermedad cardiovascular y a que la coexistencia de varios factores de riesgo potencia

la acción aterogénica de la hipercolesterolemia, la valoración del RCV global resulta imprescindible antes de implementar cualquier intervención higiénico-dietética o farmacológica para, a través de la disminución de la colesterolemia, reducir el RCV (12). Corresponde catalogar al paciente en una determinada categoría de RCV, que conllevará mayor intensidad del tratamiento cuanto mayor sea el riesgo del paciente. En la tabla II aparecen las recomendaciones de objetivos de control de c-LDL para las diferentes categorías de RCV y los sujetos incluidos en cada una de ellas (7).

El proyecto europeo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) ha permitido desarrollar un sistema de estimación del RCV. Se trata de un método de cálculo de mortalidad cardiovascular a 10 años, que valora conjuntamente determinados factores de riesgo (Fig. 2) (7,12). No será necesario el cálculo por SCORE del RCV en aquellos pacientes que por sus características (diabetes, antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica, enfermedad renal crónica...) ya presentan un RCV alto o muy alto, en estos pacientes el objetivo de control de c-LDL es más estricto: < 70 mg/dL para los de muy alto RCV y < 100 mg/dL para aquellos con un RCV alto (Tabla II) (7,12).

La adición de esteroles vegetales como medida de intervención sobre el estilo de vida es útil en diferentes escenarios de RCV como estrategia única o conjunta con el tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de c-LDL (21).

Se puede considerar el consumo de alimentos funcionales con esteroles vegetales en los siguientes casos (5,11,21):

- En personas con hipercolesterolemia y RCV moderado o bajo que no precisan tratamiento farmacológico, junto a la modificación de la alimentación y la adopción de un estilo de vida

saludable, dado que el efecto hipocolesterolemizante conseguido con la administración de esteroles vegetales es aditivo al logrado con los cambios en el patrón de alimentación.

- En aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico con hipolipemiantes y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de c-LDL, o con intolerancia a estatinas. El mecanismo de acción de los esteroles vegetales es complementario al de las estatinas (que actúan a nivel hepático inhibiendo la síntesis de colesterol), por lo que su administración conjunta genera un efecto hipocolesterolemizante sumatorio y superior al que se conseguiría al doblar la dosis de estatina (22). Hay una amplia evidencia de que el efecto hipocolesterolemizante de los esteroles vegetales es aditivo al conseguido con estatinas (23) y algunos estudios demuestran su eficacia al asociarse con ezetimiba (24,25). Los esteroles vegetales no suplen el tratamiento farmacológico adecuadamente prescrito que junto con los cambios nutricionales no debe ser interrumpido.
- En adultos y niños (> 6 años) con hipercolesterolemia familiar, como complemento del estilo de vida saludable y el tratamiento farmacológico que requieren estos pacientes (26). No se recomienda el uso de alimentos enriquecidos con esteroles vegetales para niños menores de 6 años (27).

CONCLUSIONES

El consumo diario de alimentos enriquecidos con esteroles vegetales en cantidades de 2 a 3 g/día es eficaz en la reduc-

Tabla II. Recomendaciones de objetivos de control de c-LDL por las diferentes categorías de riesgo cardiovascular (7)

RCV	Características definitorias	Objetivo c-LDL
Muy alto	Enfermedad cardiovascular (ECV) documentada por imagen de manera inequívoca. La ECV incluye IAM previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebro-vascular, isquemia aguda transitoria, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imágenes continuos como GIMc DM con daños en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante e hipertensión significativa Riesgo a 10 años según SCORE ≥ 10 ERC con FGe < 30 mL/min/1,73m ²	< 70 mg/dL o, al menos, reducción ≥ 50% en el caso de que el c-LDL fuera de 70 a 135 mg/dL sin recibir farmacológico
Alto	Riesgo a 10 años según tabla SCORE ≥ 5% y < 10% La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM tipo 1 sin factores de riesgo mayores, que pueden tener un riesgo bajo o moderado) Factor de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (310 mg/dL) (p. ej. en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 ERC con FGe 30-60 mL/min/1,73m ²	< 100 mg/dL o, al menos, reducción ≥ 50% en el caso de que el c-LDL fuera de 100 a 200 mg/dL sin recibir farmacológico
Moderado	Riesgo a 10 años según tabla SCORE ≥ 1% y < 5%	< 115 mg/dL
Bajo	Riesgo a 10 años según tabla SCORE < 1%	< 115 mg/dL

RCV: riesgo cardiovascular; c-LDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado; GIMc: grosor íntima-media; PA: presión arterial.

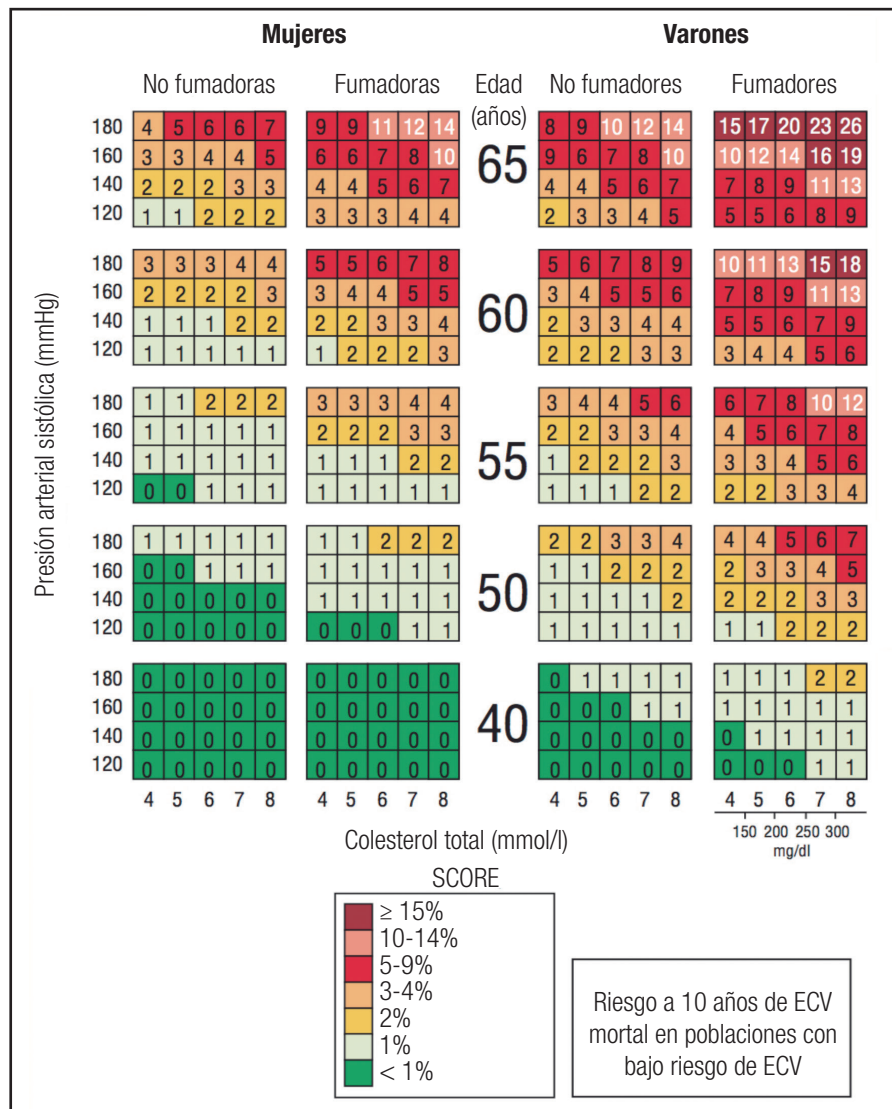


Figura 2. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con riesgo bajo de ECV (7, 12).

ción de las concentraciones plasmáticas de c-LDL alrededor del 10-12%.

La ingesta de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales puede ocasionar una modesta reducción de las concentraciones de carotenoides en plasma. Es recomendable asegurar un consumo adecuado de frutas y verduras para compensar esta posible disminución.

Los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales pueden ser útiles en personas con concentraciones elevadas de colesterol plasmático y con RCV global bajo/moderado, que no precisen tratamiento farmacológico.

El efecto hipocolesterolemiante de los fitoesteroides puede ser útil en pacientes que reciben tratamiento farmacológico y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de c-LDL, o que presentan intolerancia a las estatinas.

La administración conjunta de los esteroides vegetales con estatinas genera un efecto hipocolesterolemiante aditivo y habitualmente superior al obtenido cuando se dobla la dosis de estatina.

En definitiva, la eficacia y seguridad de los esteroides vegetales apoyan su utilización como una estrategia no farmacológica para el logro de los objetivos de c-LDL propuestos por las guías de práctica clínica y, en consecuencia, para la disminución del RCV global.

BIBLIOGRAFÍA

- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. Annu Rev Nutr 2002;22: 533-49.
- Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, Bhaniani A, Welch A, Bingham S, et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. Eur J Clin Nutr 2008;62(6):695-703.

3. Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Hallmans G, Weinehall L, Andersson H, et al. Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):993-1001.
4. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953;7(5):702-6.
5. Meco JF, Pascual V, Solà R. La utilización de los esteroles vegetales en la práctica clínica: de la química a la clínica. *Clin Investig Arterioscler* 2016;28(6):283.
6. Diario Oficial de la Unión Europea L277/3. Reglamento de la Comisión Europea número 983/2009 de la Comisión de 21 de octubre de 2009 sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. Disponible en: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=O-J.L:2009:277:0003:0012:ES:PDF>
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
8. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):278-288.
9. Plat J, Baumgartner S, Mensink RP. Mechanisms Underlying the Health Benefits of Plant Sterol and Stanol Ester Consumption. *J AOAC Int* 2015;98(3):697-700.
10. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112(2):214-9.
11. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346-60.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(11):NP1-NP96.
13. Diario Oficial de la Unión Europea L182/27. Reglamento de la Unión Europea número 686/2014 de la Comisión de 20 de junio de 2014 por el que se modifican los Reglamentos (CE) nº 983/2009 y (UE) nº 384/2010 en lo que se refiere a las condiciones de uso de determinadas declaraciones de propiedades saludables relativas al efecto de los fitoesteroles y fitoesteranos en la reducción del colesterol LDL en la sangre. Disponible en: <http://eurlex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0686&from=ES>
14. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(9):671-7.
15. Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(3):325-33.
16. 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(1):153-60.
17. Diario Oficial de la Unión Europea L97/44. Reglamento de la Comisión Europea número 608/2004 de la Comisión de 31 de marzo de 2004 relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos. Disponible en: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=O-J.L:2004:097:0044:0045:ES:PDF>
18. Silbernagel G, Genser B, Nestel P, März W. Plant sterols and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(1):12-7.
19. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(4):444-51.
20. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):92-125.
21. Merino J, Masana L, Guijarro C, Ascaso J, Lagares M, Civeira F. Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroles/fitoesteranos en el manejo de la hipercolesterolemia. *Clin Invest Arterioscl* 2014;26(3):147-58.
22. 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(5):517-24.
23. Meco JF, Pascual V. Guía de Alimentación Cardiosaludable en Atención Primaria 2007. Barcelona: Ed Innuo. Disponible en: <http://www.institutoflora.com/pdf/Alimentacion-Cardiosaludable-en-Atencion-Primaria-Guia-Instituto-Flora.pdf>
24. Jakuj 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(12):2692-8.
25. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Speare 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(5):596-601.
26. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al; International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(7):849-54.
27. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36(36):2425-37.