

Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



REVISIONES

Efecto reductor del colesterol de una margarina comercial en adultos con hipercolesterolemia: revisión de la literatura científica

Raquel Bernácer^{a,*}, Diana Roig^b, Blanca Lozano^c, Giuseppe Russolillo^d

^a Coordinadora área Nutrición y Salud Unilever Sur Europa, España.

^b Responsable área Nutrición y Salud Unilever España, España.

^c Nutricionista área Nutrición y Salud Unilever España, España.

^d Presidente de la Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas (AEDN), España.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: raquel.bernacer@unilever.com (R. Bernácer).

Recibido el 13 de noviembre de 2012; aceptado el 2 de febrero de 2013.

➤ Efecto reductor del colesterol de una margarina comercial en adultos con hipercolesterolemia: revisión de la literatura científica

RESUMEN

Introducción: la hipercolesterolemia es un problema creciente, responsable de una quinta parte de los episodios coronarios en España. Se considera que los Esteroles Vegetales (EV) podrían desempeñar un importante papel en su tratamiento.

Objetivo: Se revisa el papel de una gama de alimentos funcionales con EV añadidos (incluyendo los estudios específicos de la marca Flora pro•activ) en adultos que padecen hipercolesterolemia.

Métodos: se ha realizado una revisión de la literatura en la base de datos PubMed para localizar estudios en humanos que hayan evaluado el papel de Flora pro•activ o de alimentos enriquecidos en EV con una composición similar. Se ha consultado, asimismo, la base de datos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

Resultados: Flora pro•activ ha demostrado en estudios científicos rigurosos disminuir el colesterol en adultos que padecen hipercolesterolemia. Bastaría con dos raciones diarias de Flora pro•activ (1,5 g de EV) para observar este efecto. La disminución del colesterol mediante Flora pro•activ (2 raciones/día) oscilará, tal y como señala la EFSA, entre el 7 y el 10%. Este efecto se observará tras 2-3 semanas. Su composición le permite realizar declaraciones de salud con respecto a la disminución del colesterol en el marco de la Unión Europea. La eficacia hipocolesterolemia de alimentos enriquecidos con EV distintos a margarinas, mayonesas, aderezos para ensaladas y productos lácteos está poco investigada. Salvo en pocas excepciones, la utilización de alimentos enriquecidos con EV es segura.

Conclusiones: las actuales evidencias científicas justifican la promoción de la utilización de EV para disminuir el colesterol LDL en adultos que presentan hipercolesterolemia.

PALABRAS CLAVE

Colesterol;

Esteroles vegetales;

Fitoesteroles;

Margarina;

Declaraciones de salud.

➤ **Cholesterol lowering effect of a commercial margarine in hypercholesterolemic adults: a review of the scientific literature**

KEYWORDS

Cholesterol;
Plant sterols;
Phytosterols;
Margarine;
Health claims.

ABSTRACT

Introduction: the hypercholesterolemia is a growing problem, responsible of one fifth of coronary events in Spain. It is considered that plant sterols (PS) could play an important role in their treatment.

Objective: we review the role of a range of functional foods with added PS (including specific studies using Flora pro•activ) in adults with hypercholesterolemia.

Methods: we performed a review of the literature in the PubMed database to locate human studies that have evaluated the role of Flora pro•activ or PS fortified foods with a similar composition. We also have been consulted the European Food Safety Authority (EFSA) database.

Results: Flora pro•activ demonstrated in rigorous scientific studies to lower cholesterol in adults with hypercholesterolemia. Two servings of Flora pro•activ (1.5 g PS) are needed to observe this effect. Lowering cholesterol with Flora pro•activ (2 servings / day) oscillate as EFSA notes, between 7 and 10%. This effect is observed after 2-3 weeks. Its composition allows to make health claims about lowering cholesterol as is described for the European Union. The cholesterol-lowering efficacy of PS enriched foods that are not margarine, mayonnaise, salad dressings or dairy products is under-researched. With few exceptions, the use of fortified foods with PS is safe.

Conclusions: the current scientific evidence justify the promotion of the use of PS to lower LDL cholesterol in adults with hypercholesterolemia.

INTRODUCCIÓN

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó entre el año 2008 y el año 2010 diversos dictámenes científicos argumentando que existe una relación causa-efecto (en forma dosis-dependiente) entre el consumo de alimentos enriquecidos con Esteroles Vegetales (EV) y la reducción del colesterol LDL¹⁻³. Se trata de un dato relevante para los profesionales sanitarios implicados en la nutrición humana y dietética, particularmente los/las dietistas-nutricionistas⁴ sobre todo si se tienen en cuenta dos factores: 1) que en España aproximadamente uno de cada cuatro adultos que acuden a las consultas de atención primaria o especializada del Sistema Nacional de Salud (SNS), están diagnosticados de dislipidemia, siendo el 69% hipercolesterolemias puras, el 26% dislipidemias mixtas y el 5% hipertrigliceridemias puras; y 2) que la hipercolesterolemia va en aumento y causa actualmente una quinta parte de los episodios coronarios en España⁵.

DESCRIPCIÓN DE LOS EV

Los EV (también denominados fitoesteroles), son unos compuestos orgánicos que provienen exclusivamente del reino vegetal, y que presentan una estructura y función celular homóloga a la del colesterol de los vertebrados⁶⁻⁸. Pese a su

similitud con el colesterol, los EV no pueden ser sintetizados por los seres humanos, algo que sí sucede con el colesterol. Así pues, la ingesta dietética es la única fuente de EV. Esta similitud resulta de capital importancia para justificar su papel en el control del colesterol en humanos debido a que ello provoca que tanto el colesterol dietético, como el proveniente de la circulación enterohepática, compitan con los EV en el intestino para su absorción. Así, los EV desplazarían al colesterol de las micelas intestinales^{6,9}. La tasa de absorción de los EV en humanos es, a diferencia de lo que ocurre con el colesterol dietético, muy baja¹⁰, estimándose que su absorción es inferior al 5%¹¹. Así pues, más del 95% de los EV ingeridos estarían presentes en el intestino donde competirían en la absorción del colesterol dietético o proveniente de la circulación enterohepática. Los EV han mostrado disminuir la absorción intestinal del colesterol entre un 26 y un 36%¹². Además, los EV afectan al sistema específico de transporte de colesterol a través de las membranas y alterarían la actividad de determinadas enzimas implicadas en el metabolismo y la excreción del colesterol^{9,13}.

Los EV se dividen en dos grupos: esteroides, que presentan un doble enlace en posición 5, y estanoles, que no contienen dicho doble enlace¹⁴. Mediante una hidrogenación, los esteroides pueden ser convertidos a estanoles. Como los estanoles son mucho menos abundantes que los esteroides (su concentración en los alimentos es despreciable), cuando se hace referencia a los EV normalmente se alude a los esteroides (y no a los estanoles)^{9,15}.

Pese a que han contabilizado más de 250 tipos de EV, los más comunes son: sitosterol, campesterol, estigmasterol, brassicasterol, D5-avenasterol y D7-avenasterol^{16,17}. La Tabla 1 recoge estos esteroides con su denominación química correspondiente. El sitosterol y el campesterol constituyen la mayoría de los esteroides ingeridos habitualmente¹⁷⁻¹⁹.

INGESTA DE EV EN LA POBLACIÓN

Aunque los EV se encuentran en prácticamente todos los alimentos de origen vegetal, los aceites y los frutos secos son los alimentos más ricos en estas sustancias. La Tabla 2 muestra el contenido de EV en alimentos representativos^{15,20}. Al evaluar la contribución de diferentes alimentos a la ingesta de EV en la dieta habitual se observa el papel destacado de los aceites vegetales^{14,18}. Aunque los cereales y las frutas y hortalizas también son una importante fuente es importante tener en cuenta, sin embargo, que la biodisponibilidad de los EV de los alimentos ricos en grasa es mayor que la de los alimentos con baja cantidad de grasa^{17,21}.

La ingesta de EV en la población española se ha estimado en 276 mg/día. Sin embargo, otros componentes que también podrían considerarse EV, pero no categorizables dentro de los grupos habituales (ver Tabla 1), supondrían también una importante fuente de estas sustancias, aportando aproximadamente 99 mg más al día, lo que resultaría en una ingesta total de 375 mg/día. Sea como fuere, la ingesta de EV en España se sitúa en el mismo rango que el observado en otros países europeos¹⁸. En general, se considera que la ingesta poblacional de EV oscila entre 200 y 400 mg al día^{14,22}, aunque hay estudios que han observado ingestas de hasta 447 mg/día²³. Pese a que algunas investigaciones han evidenciado que los EV en los niveles hallados en los alimentos de origen vegetal comúnmente consumidos por la población podrían reducir la absorción del colesterol dietético^{24,25}, dicha disminución es pequeña en comparación con la producida mediante las dosis de EV añadidas por la industria alimentaria a alimentos funcionales²⁶. Un estudio reciente ha observado disminuciones relativamente significativas del colesterol asociadas a una mayor ingesta dietética de EV a partir de alimentos²³, aunque al tratarse de un estudio transversal no se puede inferir una relación causa-efecto²⁷.

Tabla 1. Esteroides más frecuentemente encontrados en la dieta. En negrita se han destacado los mayoritarios^{17,19}.

Esteroides vegetales más frecuentemente ingeridos a través de la alimentación

Denominación habitual	Denominación química
• Sitosterol	24aethylcholest-5en-3b-ol
• Campesterol	24a-methyl-5-cholesten-3b-ol
• Estigmasterol	5,22-cholestadien-24a-ethyl-3b-ol
• Brassicasterol	5,22-cholestadien-24b-methyl-3b-ol
• D5-avenasterol	24-ethyl-cholesta-5,24(28)Z-dien-3b-ol
• D7-avenasterol	24-ethyl-cholesta-7,24(28)Z-dien-3b-ol

Tabla 2. Contenido de EV en alimentos representativos^{15,20}.

Contenido de esteroides vegetales en alimentos representativos	mg/100g de porción comestible
Aceite de maíz	952
Aceite de girasol	725
Aceite de semilla de soja	221
Aceite de oliva	176
Almendra	143
Alubias	76
Maíz	70
Trigo	69
Aceite de palma	49
Lechuga	38
Plátano	16
Manzana	12
Tomate	7

ALIMENTOS FUNCIONALES COMO FUENTE DE EV

Las margarinas enriquecidas con EV fueron el primer alimento funcional evaluado en cuanto a su seguridad, y autorizado como nuevo alimento, en el marco de la Unión Europea^{15,28}. La incorporación de EV en las margarinas estaba justificada por el hecho de que los lípidos son necesarios para solubilizar a los ésteres de esteroles o estanol²⁶. Ortega y colaboradores consideran que la margarina es el vehículo ideal para incorporar los EV²⁹. Con el paso de los años, la industria alimentaria ha conseguido incorporar los EV a otros alimentos: productos de panadería, snacks, productos cárnicos, yogures, queso fresco, bebidas lácteas u otras bebidas, grasas de untar, o salsas de aderezo¹⁵. La emulsión de los EV con lecitina ha permitido incluirlos en bebidas bajas en grasa o sin grasa²⁹.

En su utilización el consumidor (o el profesional sanitario, como el dietista-nutricionista) debe ser consciente de que se trata de un alimento con una alta densidad calórica, con el fin de ajustar su ingesta energética en consecuencia²⁶. No obstante, la ración recomendada por el fabricante aporta el 2% de la GDA de energía, por lo que en el marco de un estilo de vida saludable las 2-3 raciones recomendadas no estarían desequilibrando la ingesta energética.

Los alimentos funcionales enriquecidos con EV se diseñan con el objetivo de que aporten entre 1 y 3 g/día de dichas sustancias, una cifra de 2 a 10 veces superior a la que se alcanza habitualmente mediante la dieta¹⁵.

FLORA PRO•ACTIV COMO ALIMENTO FUNCIONAL FUENTE DE EV

Flora pro•activ es una gama de alimentos funcionales (ver Tabla 3) diseñada con el objetivo de reducir los niveles de colesterol en personas que padecen hipercolesterolemia. Esta gama está compuesta por dos alimentos: una materia grasa para untar del 35% de origen vegetal (Flora pro•activ untable) y una bebida de leche desnatada y aceite vegetal 1,5% (bebida Flora pro•activ), ambos alimentos con EV añadidos. Al ser Flora pro•activ untable rica en grasas poliinsaturadas, su utilización en sustitución de otras fuentes de ácidos grasos saturados contribuye al mantenimiento de unos niveles normales de colesterol³⁰.

Cada ración de Flora pro•activ untable (10 g) y cada ración de la bebida a base de leche desnatada Flora pro•activ (250 ml) contienen 0,75 g de EV. La concentración de EV en Flora pro•activ, permite que su ingesta se pueda enmarcar en una alimentación saludable. La Tabla 4 y la Tabla 5 detallan los valores nutricionales medios de estos alimentos. La Tabla 7 detalla los ingredientes de ambos productos.

EV Y DISMINUCIÓN DEL COLESTEROL PLASMÁTICO Y DEL RIESGO CORONARIO

Se ha llevado a cabo una revisión de la literatura relacionada con la hipercolesterolemia y los EV en la base de datos PubMed, base de datos recomendada por el Sistema Nacional de Salud³¹. La estrategia de búsqueda, elaborada en base a

Tabla 3. Comparación de las características fundamentales de un alimento funcional⁶⁸ con Flora pro•activ.

Características fundamentales de un alimento funcional	Flora pro•activ
Ser un alimento convencional o de uso diario	Materia grasa para untar 35% Bebida de leche desnatada y aceite vegetal
Ser consumido como parte de una dieta normal o usual	Sólo son necesarias dos raciones para disminuir el colesterol
Estar compuesto por componentes naturales (en oposición a los sintéticos), probablemente en concentraciones no naturales o presentes en alimentos que normalmente no los contienen	Contiene EV. Prácticamente todos los alimentos vegetales contienen EV, pero en menor cantidad ⁶⁻⁸
Ejercer un efecto positivo en funciones diana más allá de su valor nutritivo básico	Disminuye el colesterol ^{66,67}
Mejorar el estado de salud y/o reducir el riesgo de enfermedad o aportar beneficios de salud como la mejora de la calidad de vida, incluyendo el rendimiento físico, psicológico y de comportamiento	Disminuye el colesterol elevado, que es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria ^{66,67}
Disponer de declaraciones nutricionales y basadas en evidencias científicas	La declaración "disminuye el colesterol", basada en evidencias científicas, está aprobada en la Unión Europea ⁴⁴

Tabla 4. Valores nutricionales medios de Flora pro•activ unttable (margarina vegetal)⁶⁹.
Valores actuales del producto (marzo 2012).

Valores nutricionales medios (Flora pro•activ unttable)	Por 100 gramos	Por una ración (10 gramos)
Valor energético	320 kcal	30 kcal (1,5% de la CDO)
Proteínas	<0,5 g	0 g
Hidratos de carbono	2,5 g	0,25 g
De los cuales azúcares	<0,5 g	0 g (0% CDO)
Grasas (excluyendo 7,5 g de esteroides)*	35 g	3,5 g (5% CDO)
Saturadas	8 g	0,8 g (4% CDO)
Monoinsaturadas	9 g	0,9 g
Poliinsaturadas	18 g	1,8 g
Omega-3**	2,9	0,29 g (15% CDO)
Omega-6	15 g	1,5 g (11% CDO)
Fibra alimentaria	0 g	0 g
Sodio	0,1 g	0,01 (<1% CDO)
Vitamina A	800 µg (100% de la CDR)	80 µg (10% de la CDR)
Vitamina D	7,5 µg (150% CDR)	0,75 µg (15% CDR)
Vitamina E	9 mg (75% CDR)	0,9 mg (7'5% CDR)

CDO: Cantidad Diaria orientativa para un adulto, basada en un adieta de 2.000 kcal. CDR: Cantidad Diaria Recomendada.
*Los esteroides no contribuyen al valor energético. **De origen vegetal.

Tabla 5. Valores nutricionales medios de Flora pro.activ bebible (semidesnatada)⁶⁹.
Valores actuales del producto (marzo 2012).

Valores nutricionales medios (Flora pro•activ bebible)	Por 100 mL	Por una ración (250 mL)
Valor energético	50 kcal	130 kcal (7% de la CDO)
Proteínas	3 g	8 g
Hidratos de carbono	5 g	13 g
De los cuales azúcares	5 g	13 g (14% CDO)
Grasas (excluyendo 7,5 g de esteroides)*	1,9 g	4,8 g (% CDO)
Saturadas	0,28 g	0,7 g (4% CDO)
Monoinsaturadas	0,47 g	1,2 g
Poliinsaturadas	1,1 g	2,8 g
Fibra alimentaria	0 g	0 g
Sodio	0,06 g	0,15 (6% CDO)
Calcio	120 mg (15% de la CDR)	300 mg (37% de la CDR)
Esteroides vegetales	0,3 g	0,75 mg

CDO: Cantidad Diaria orientativa para un adulto, basada en un adieta de 2.000 kcal. CDR: Cantidad Diaria Recomendada.
*Los esteroides no contribuyen al valor energético.

las recomendaciones expuestas en el documento "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions"³² ha sido la siguiente: ("Hypercholesterolemia"[Mesh]) AND "Phytosterols"[Mesh] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("humans"[MeSH Terms] AND "animals"[MeSH Terms])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]). Dicha estrategia desprende (diciembre de 2012) 141 estudios en humanos. También se ha consultado la

base de datos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)³³.

Diversos metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados en humanos (máxima evidencia científica)²⁷ concluyen que los alimentos enriquecidos con EV pueden disminuir de forma efectiva el colesterol plasmático en pacientes con hipercolesterolemia³⁴, tanto si dicha hipercolesterolemia es no familiar³⁵, como familiar³⁶ e incluso en pacientes con diabetes tipo 2³⁷.

El *National Heart, Lung and Blood Institute* de Estados Unidos considera que los alimentos enriquecidos con EV disminuyen los niveles de colesterol LDL del 6 al 15% y que estas reducciones también ocurren en pacientes que además de hipercolesterolemia padecen diabetes tipo 2. La ingesta de alimentos pobres en grasas saturadas y colesterol junto a alimentos enriquecidos con EV podría reducir el colesterol LDL hasta un 20%³⁸.

Las actuales guías americanas para el manejo del colesterol en adultos incluyen el consejo de utilizar ~2 g/día de EV para conseguir reducir las cifras totales de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia²⁶, aunque existen estudios que muestran que dosis más bajas, en un rango de 0,7 a 1,1 g/día, reducirían el colesterol LDL una media de un 6,7%, un efecto clínicamente relevante³⁸. Estas dosis, de todas formas, no afectarían negativamente al colesterol HDL o a los triglicéridos²⁶. Estudios más recientes han mostrado un efecto beneficioso de los EV sobre los triglicéridos, dependiente de las concentraciones basales^{39,40}. Se ha sugerido que los EV podrían tener propiedades anticancerígenas^{11,41} pero las evidencias al respecto son insuficientes³⁸. Se han reportado también efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario⁴¹ y sobre determinados marcadores de la inflamación (ej. proteína C-reactiva) y del estrés oxidativo⁶, aunque, de nuevo, las evidencias no son sólidas, y son necesarios más estudios para poder evaluar estos potenciales efectos beneficiosos con rigor.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), (vinculada a la Comisión Europea y al Parlamento Europeo, y cuyo consejo consultivo es representado, en España, por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición –AESAN–), considera que existe una relación causa-efecto (en forma dosis-dependiente) entre el consumo de alimentos enriquecidos con EV y la reducción del colesterol LDL¹⁻³. Más recientemente, una guía europea de prevención de la enfermedad cardiovascular ha señalado que los alimentos funcionales con EV son efectivos para reducir el colesterol LD, que lo hacen en aproximadamente un 10% al ser consumidos en dosis de 2g/día, y que dosis superiores podrían generar

también beneficios adicionales. Se indica que su efecto se suma al obtenido por una dieta baja en grasas o al generado por las estatinas⁴².

Está bien establecido que la elevación del colesterol total y colesterol LDL se asocia con un claro aumento del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria²⁶. Cada reducción de 1 mg/dL en el colesterol LDL sérico se considera que puede asociarse a una reducción de un 1% en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria⁴³. Los metaanálisis mencionados anteriormente evidencian que los EV en dosis de 1-3 g/día pueden disminuir el colesterol LDL entre 12 y 24 mg/dL³⁵⁻³⁷, lo que se traduciría en una reducción de un 12-24% en el riesgo coronario. Se trata, sin duda, de un beneficio clínicamente relevante. Un metaanálisis mostró que la adición de 2 gramos de EV a una porción diaria de margarina puede producir una reducción en el colesterol LDL que se traduciría en una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular de hasta un 25%. Se trata de un efecto mayor al esperable por parte de las personas que reducen su ingesta de grasas saturadas³⁴. Aunque la más reciente guía europea de prevención de la enfermedad cardiovascular no halló estudios que hayan evaluado criterios de valoración clínica (“clinical endpoints”)⁴², los alimentos enriquecidos con EV podrían desempeñar un papel relevante en la protección frente a la arteriosclerosis y las enfermedades cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia².

FLORA PRO•ACTIV Y LA DISMINUCIÓN DEL COLESTEROL SANGUÍNEO

Por una parte, los metaanálisis mencionados anteriormente señalan que los EV en dosis de 1-3 g/día pueden disminuir el colesterol de forma efectiva³⁵⁻³⁷. Por otra parte, el registro europeo de declaraciones nutricionales y de salud⁴⁴ permite declarar que una ingesta diaria de 1,5-2,4 g de EV puede disminuir el colesterol plasmático entre el 7 y el 10%, tras tres semanas (Tabla 7). Como dos raciones de Flora pro•activ

Tabla 6. Ingredientes de Flora pro•activ⁶⁹. Valores actuales del producto–marzo 2012.

Alimento	Ingredientes
Flora Pro•activ untable	Agua, aceites y grasas vegetales, ésteres de esteroides vegetales (12,5%)*, almidón modificado de tapioca, lactosa y proteínas de leche, emulgentes (mono y diglicéridos de ácidos grasos, lecitina de girasol), sal (0,2%), conservante (sorbato potásico), acidulante (ácido cítrico), colorante (betacaroteno), aromas y vitaminas (A, D).
Flora Pro•activ bebible	Leche desnatada (98%), aceites vegetales (girasol y maíz), ésteres de esteroides vegetales (0,5%)**, emulgente (E-435), estabilizantes (fosfatos y polifosfatos de sodio), antioxidante (ácido ascórbico), vitaminas E, A, D.

*Equivalente a esteroides vegetales (7,5%); **Equivalente a esteroides vegetales (0,3%).

(sea untable o bebida a base de leche) aportan 1,5 g de EV (ver Tablas 4 y 5), está fuera de duda su capacidad de producir mejoras en los niveles de colesterol de personas con hipercolesterolemia.

Asimismo, se han llevado a cabo diversos estudios con Flora pro•activ, corroborando todos ellos dichas mejoras⁴⁵⁻⁴⁸ (Tabla 8).

Muy recientemente (mayo de 2012) la EFSA ha publicado un nuevo dictamen científico sobre EV, a petición de la empresa Unilever⁴⁹. Este dictamen (todavía no recogido en el registro europeo de declaraciones nutricionales y de salud⁴⁴) señala que, además de las declaraciones de salud ya aprobadas anteriormente en relación a EV, existen suficientes evidencias para concluir que la ingesta de 3 gramos diarios de EV o es-

tanoles vegetales (rango 2,6-3,4 g/día) en las matrices aprobadas por el Reglamento (CE) nº 376/2010 (grasas amarillas para untar, productos lácteos, mayonesa y aderezos para ensaladas), disminuye el colesterol LDL en un 11,3%. La duración mínima necesaria para lograr el máximo efecto de los esteroides y estanoles vegetales en la reducción del colesterol LDL sería de dos a tres semanas⁴⁹.

Resulta relevante señalar que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) indica que mientras que la adición de EV a alimentos tales como margarinas, mayonesas, aderezos para ensaladas y productos lácteos ha mostrado de manera consistente disminuir el colesterol LDL, la eficacia de la adición de EV a otros alimentos (ej: productos de panadería, snacks, productos cárnicos, etc.¹⁵) para disminuir

Tabla 7. Condiciones para utilizar en la UE la declaración de salud aprobada para los EV^{66,67}.

Condiciones para utilizar en la UE la declaración de salud aprobada para los EV

Se debe declarar que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 1,5-2,4 g de esteroides o estanoles vegetales

La referencia a la magnitud del efecto beneficioso (ver siguiente apartado) sólo podrá aplicarse a grasas amarillas para untar, productos lácteos, mayonesa y aderezos para ensaladas enriquecidos con EV

Si se hace referencia a la magnitud del efecto (ver apartado anterior) se debe señalar que la disminución del colesterol oscila entre el 7 y el 10%, y que el efecto se observa tras 2-3 semanas

Tabla 8. Estudios llevados a cabo específicamente con Flora pro•activ.

Cita	Tipo de estudio	Muestra	Intervención	Duración	Resultados
47	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo	19 adultos sanos	Diferentes dosis de EV en una margarina vegetal, o placebo	Tres fases de 6 días	La margarina con EV disminuyó las concentraciones de colesterol en aproximadamente un 6%. Se observó que era más efectiva si los EV se incluían en pequeñas dosis pero más a menudo
48	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo	28 niños con hipercolesterolemia familiar	Consumo de una materia grasa con EV o sin ella (placebo)	Dos intervenciones de 8 semanas	El consumo de una materia grasa con 1,6 g de EV disminuye el colesterol en aproximadamente un 7,4%
45	Ensayo controlado aleatorizado a doble ciego	100 voluntarios adultos sanos con o sin el colesterol elevado	Cada sujeto consumió cuatro materias grasas para untar con placebo o diferentes dosis de EV	3,5 semanas	El consumo de aproximadamente 1,6 g de esteroides vegetales por día mejoró las concentraciones plasmáticas de colesterol (disminución de un 4,9 a un 7,9%), sin afectar las concentraciones plasmáticas de carotenoides
46	Ensayo controlado aleatorizado a doble ciego	100 voluntarios adultos sanos con o sin el colesterol elevado	Cada sujeto consumió cuatro materias grasas para untar con placebo o diferentes dosis de EV	3,5 semanas	La margarina enriquecida con EV fue efectiva en la reducción de los niveles de colesterol LDL (8-13%) sin afectar a las concentraciones de colesterol HDL

el colesterol está poco investigada². Ortega y colaboradores consideran que la margarina y los lácteos enriquecidos con EV han demostrado ser más eficaces que los cereales enriquecidos y sus derivados, aunque todos pueden ser de ayuda, en función de las características de cada sujeto²⁹.

SEGURIDAD DE FLORA PRO•ACTIV

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) consideró en 2009 que los alimentos enriquecidos con EV deben ser consumidos exclusivamente por personas que necesitan disminuir sus niveles sanguíneos de colesterol, y no con carácter preventivo². Otras agencias de salud, como la Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria, opinan de igual manera⁵⁰.

Pese a un posible efecto de los EV sobre la absorción o el metabolismo de determinados nutrientes, particularmente los liposolubles¹⁵, las evidencias disponibles señalan que los EV no afectarían de forma relevante a la absorción o el metabolismo de las vitaminas A, D, E o al alfa-caroteno o al licopeno³⁸. Existen dudas acerca de una posible interferencia de los EV sobre la absorción de los beta-carotenos. La literatura científica recoge pruebas que indican que los niveles de betacarotenos pueden disminuir levemente, aunque no parece previsible que ello se traduzca en efectos adversos³⁸. En todo caso, se recomienda que la ingesta continuada de alimentos enriquecidos con EV vaya acompañada de una dieta abundante en verduras y frutas ricas en betacaroteno y vitaminas liposolubles, o añadiendo estos nutrientes a los alimentos que contienen EV^{26,41}, como es el caso de Flora pro•activ (ver Tabla 4).

Gupta y colaboradores (International Centre for Circulatory Health, National Heart & Lung Institute, Imperial College London) señalan que tanto los ensayos clínicos como los metaanálisis disponibles no muestran problemas relacionados con la interacción fármaco-nutriente asociada al uso de alimentos enriquecidos con EV⁵¹. Mailonwski y Gehret, por su parte, consideran que los EV, a las dosis recomendadas a partir de alimentos enriquecidos, presentan escasas interacciones farmacológicas⁵².

Por lo que respecta a la combinación de fármacos hipocolesterolemiantes (estatinas) con alimentos enriquecidos con EV, lejos de ser perjudicial, resulta beneficiosa en el control del colesterol plasmático^{34,38,53}. Este hecho ha sido confirmado por un reciente metaanálisis llevado a cabo por Scholle JM y colaboradores⁵⁴. Es importante tener en cuenta que, tal y como señalan Law y colaboradores utilizando las margarinas como ejemplo, los costes globales de estatinas y las margarinas enriquecidas con EV son similares, ya que pese a que las estatinas disminuyen el colesterol sérico tres veces más que dichas margarinas, también son tres veces más caras³⁴.

Sea como fuere, los fármacos prescritos por un médico nunca deben ser sustituidos por alimentos enriquecidos con EV³⁴. El médico, tal y como sugieren Nijjar PS y colaboradores, podría pautar este tipo de alimentos funcionales (sin inclusión de estatinas) en:

- Pacientes que requieran pequeñas reducciones en el colesterol LDL y prefieran alternativas a la terapia con estatinas; o
- Pacientes que no puedan tolerar las estatinas (algo infrecuente⁵⁵).

En este sentido, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria indica que las personas con el colesterol elevado y que ya están tomando medicamentos para el colesterol sólo deben consumir alimentos enriquecidos con EV bajo supervisión médica².

Los ensayos clínicos (y meta-análisis) disponibles no han mostrado problemas de seguridad (efectos adversos) importantes^{29,51}.

La ingesta de EV se acompaña de incrementos en las concentraciones plasmáticas de EV, y determinados estudios han sugerido que este incremento podría aumentar el riesgo cardiovascular⁵⁶. Pese a ello, un estudio llevado a cabo con población española en el marco del estudio EPIC mostró que los niveles plasmáticos de sitosterol, el EV principal de la dieta, se asociaban con un menor riesgo cardiovascular⁵⁷. De cualquier forma, un reciente metaanálisis (2012) concluye que este incremento no sería relevante para el riesgo cardiovascular²².

El Comité Científico de los Alimentos de la Comisión Europea considera que las personas con errores innatos del metabolismo de los fitoesteroles deben ser conscientes de la presencia de elevados niveles de fitosteroles en alimentos enriquecidos con EV⁵⁸. De todas maneras, pese a que el consumo de EV está contraindicado en individuos que padecen sitosterolemia homocigótica, un estudio reciente ha mostrado que en la sitosterolemia heterocigótica el consumo de EV sería seguro⁵⁹. Sea como fuere, la prevalencia de esta patología es muy baja en la población general.

La Comisión Europea considera que la utilización de alimentos enriquecidos con EV, cumpliendo lo detallado en la Tabla 7, es segura. Asimismo, no establece un límite máximo de ingesta, aunque considera prudente evitar ingestas de EV por encima de 3 g/día^{58,60,61}.

Pese a que los alimentos enriquecidos con EV pueden generar reducciones en el colesterol en niños, mujeres embarazadas o mujeres lactantes que sufran hipercolesterolemia²⁶, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria considera que estos alimentos podrían no ser nutricionalmente adecuados para ellos³, razón por la que la decisión de ingerirlos debe quedar en manos del médico. En cualquier caso, numerosos estudios reflejan la efectividad/seguridad de esta estrategia dietética en niños mayores de 5 años^{36,48,52,62-65}. Resulta destacable la conclusión del metaanálisis de Moruise y colaboradores, publicado en la revista *Journal of the American College of Nutrition*: los alimentos enriquecidos con EV suponen un tratamiento aceptable y efectivo para tratar la hipercolesterolemia en niños³⁶.

CONCLUSIONES

Del análisis de los aspectos detallados en el presente documento se puede concluir que Flora pro•activ ha demostrado en estudios científicos rigurosos disminuir el colesterol en pacientes con hipercolesterolemia, efecto que se puede obtener con dos raciones diarias del alimento (1,5 g de EV), y que oscilará entre el 7 y el 10% en un plazo de 2-3 semanas. La eficacia hipocolesterolemiante de alimentos enriquecidos con EV distintos a margarinas, mayonesas, aderezos para ensaladas y productos lácteos está poco investigada. La ingesta de alimentos con EV podría disminuir los niveles de betacarotenos, aunque no es previsible que ello genere efectos adversos. Aunque se aconseja ingerir abundantes verduras y frutas ricas en betacaroteno y vitaminas liposolubles si se consumen alimentos enriquecidos con EV, Flora pro•activ está enriquecido en vitaminas liposolubles para contrarrestar cualquier hipotético perjuicio.

La combinación de fármacos hipocolesterolemiantes con alimentos enriquecidos con EV es beneficiosa, pero debe realizarse bajo supervisión médica. Los alimentos enriquecidos con EV deben ser consumidos exclusivamente por personas que necesitan disminuir sus niveles sanguíneos de colesterol. Dado que los alimentos enriquecidos con EV desempeñarían un papel relevante en la protección del riesgo cardiovascular, está justificada su promoción para disminuir el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran mantener relaciones económicas con la marca Flora Pro•activ. Sin embargo declaran que este hecho no ha influido en la calidad científica del trabajo de revisión realizado.

BIBLIOGRAFÍA

- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal*. 2008; 781: 1-12.
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific substantiation of a health claim related to a low fat fermented milk product (Danacol®) enriched with plant sterols/stanols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal* 2009; 1177: 1-12.
- European Food Safety Authority (EFSA). Plant sterols/plant stanols related health claims. *EFSA Journal* 2010;8(10):1813.
- Russolillo G, Baladía E, Moñino M, Colomer M, García M, Basulto J, et al. Incorporación del dietista-nutricionista en el Sistema Nacional de Salud (SNS): Declaración de Postura de la Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas (AEDN). *Act Diet*. 2009; 13(2): 62-9.
- Royo-Bordonada MÁ, Lobos-Bejarano JM, Millán Núñez-Cortés J, Villar-Álvarez F, Brotons-Cuixart C, Camafort-Babkowski M, et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. *Med Clin (Barc)*. 2011 Jun 11; 137(1): 30.e1-30. e13.
- Devaraj S, Jialal I. The role of dietary supplementation with plant sterols and stanols in the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Rev*. 2006; 64(7 Pt 1): 348-54.
- National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [portal web]. Plant Sterols. 2012 En línea: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=plant%20sterols> [Consulta: 1 de febrero de 2013].
- Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110(5): 719-26.
- Rincón-León F. Functional foods, En: Caballero B (Editor). *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2ª ed. Oxford: Academic Press; 2003. p. 2827-2832.
- Chan YM, Varady KA, Lin Y, Trautwein E, Mensink RP, Plat J, et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev*. 2006; 64(9): 385-402.
- Ling WH, Jones PJ. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci*. 1995; 57(3): 195-206.
- Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res*. 2000; 41(5): 697-705.
- Calpe-Berdiel L, Escola-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009; 203(1): 18-31.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2002; 22: 533-49.
- Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P, Serra F, Rodríguez AM, et al. El libro blanco de los EV en alimentación. 2ª Ed. Barcelona: Innova S.L-Instituto Flora-Unilever Foods S.A.; 2005.
- Valsta LM, Lemström A, Ovaskainen ML, Lampi AM, Toivo J, Korhonen T, et al. Estimation of plant sterol and cholesterol intake in Finland: quality of new values and their effect on intake. *Br J Nutr*. 2004; 92(4): 671-8.
- Normen L, Ellegård L, Brants H, Dutta P, Andersson H. A phytosterol database: fatty foods consumed in Sweden and the Netherlands. *J Food Compos Anal*. 2007; 20(3-4): 193-201.
- Jiménez-Escrig A, Santos-Hidalgo AB, Saura-Calixto F. Common sources and estimated intake of plant sterols in the Spanish diet. *J Agric Food Chem*. 2006; 54(9): 3462-71.
- Silbernagel G, März W. Plant sterols: cardiovascular risk factors. *J Lab Med*. 2008; 32: 209-218.
- Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc*. 1978; 73(1): 39-47.
- Thurnham DI. Functional foods: cholesterol-lowering benefits of plant sterols. *Br J Nutr*. 1999; 82(4): 255-6.
- 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.
- Wang P, Chen YM, He LP, Chen CG, Zhang B, Xue WQ, et al. 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(3):e32736.
- Ostlund RE Jr, Racette SB, Okeke A, Stenson WF. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(6):1000-4.
- 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.
- National Cholesterol Education Program (NCEP): Third

- report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart Lung and Blood Institute. 2002.2002. En línea: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm [Consulta: 1 de febrero de 2013].
27. Baladia E, Basulto J. Sistema de clasificación de los estudios en función de la evidencia científica. *Dietética y Nutrición Aplicada Basadas en la Evidencia (DNABE): una herramienta para el dietista-nutricionista del futuro*. Act Diet. 2008; 12: 11-9.
 28. EC. Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel foods ingredients. *Off J Eur Communities* 1997; L43: 1-7.
 29. Ortega RM, Palencia A, López-Sobaler AM. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. *Br J Nutr*. 2006; 96 (Suppl 1): S89-93.
 30. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Off J Eur Communities*; L136: 1-40.
 31. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/01.
 32. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. En línea: www.cochrane-handbook.org/ [Consulta: 1 de diciembre de 2012].
 33. EFSA European Food Safety Authority. Register of Questions. En línea: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/login> [Consulta: 1 de diciembre de 2012].
 34. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000; 320(7238): 861-4.
 35. Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009; 18(2): 179-86.
 36. Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25(1): 41-8.
 37. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 84(2): e33-7.
 38. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(8): 965-78.
 39. 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(1): 117-26.
 40. 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
 41. Quiles J, García-Lorda P, Salas-Salvadó J. Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. *Clin Nutr*. 2003; 22(4): 343-51.
 42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012; 223(1): 1-68.
 43. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(3): 720-32.
 44. European Commission. EU Register on nutrition and health claims. 2012. En línea: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&formReset=1> [Consulta: 1 de febrero de 2013].
 45. 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(4): 319-27.
 46. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52(5): 334-43.
 47. AbuMweis SS, Vanstone CA, Lichtenstein AH, Jones PJ. Plant sterol consumption frequency affects plasma lipid levels and cholesterol kinetics in humans. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(6): 747-55.
 48. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(2): 338-44.
 49. EFSA European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10(5):2693.
 50. Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria (ACSA). Alimentos con esteroides/estanoles vegetales añadidos. Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria; 2010.
 51. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives. *QJM*. 2011; 104(4): 301-8.
 52. Malinowski JM, Gehret MM. Phytosterols for dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67(14): 1165-73.
 53. Jenkins DJ, Kendall CW, Nguyen TH, Marchie A, Faulkner DA, Ireland C, et al. Effect of plant sterols in combination with other cholesterol-lowering foods. *Metabolism*. 2008; 57(1): 130-9
 54. 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.
 55. Nijjar PS, Burke FM, Bloesch A, Rader DJ. Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: a review. *J Clin Lipidol*. 2010; 4(4): 248-58
 56. Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism*. 2002; 51(12): 1519-21.
 57. Escurriol V, Cofán M, Moreno-Iribas C, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res*. 2010; 51(3): 618-24.
 58. European Commission. Opinion on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads. Scientific Committee on Food. 2000. En línea: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out56_en.pdf [Consulta: 1 de febrero de 2013].
 59. Myrie SB, Mymin D, Triggs-Raine B, Jones PJ. Serum lipids, plant sterols, and cholesterol kinetic responses to plant sterol supplementation in phytosterolemia heterozygotes and control individuals. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(4): 837-44.
 60. European Commission. General view on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene. Scientific Committee on Food; 2002. En línea: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out143_en.pdf [Consulta: 1 de febrero de 2013].
 61. European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods. Scientific Committee on Food; 2003. En línea: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf [Consulta: 1 de febrero de 2013].
 62. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, et al. Primary hyperlipidemias in children: effect of

- plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol.* 2011; 48(2): 127-33.
63. Lebars MA, Rieu D, Girardet JP. Dietary recommendations for children with hipercolesterolemia. *Arch Pediatr.* 2010; 17(7): 1126-32.
64. Amundsen AL, Ntanios 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(12): 1612-20.
65. Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H, Rask-Nissilä L, Viikari J, Tuominen J, et al. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. Special Turku Coronary Risk Factors Intervention Project. *J Pediatr.* 2000; 136(4): 503-10.
66. Reglamento (CE) 384/2010 de 05/05/2010, sobre la autorización o 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. *Off J Eur Communities;* L113: 6-10.
67. Reglamento (CE) 983/2009, de 21/10/2009 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. Modificado por el Reglamento (CE) 376/2010 de 03/05/2010. *Off J Eur Communities;* L277: 3-12.
68. Roberfroid MB. A European consensus of scientific concepts of functional foods. *Nutrition.* 2000; 16(7-8): 689-91.
69. Instituto Flora. Flora pro•activ. 2012. En línea: <http://flora.es/Consumer/Article.aspx?Path=Consumer/CholesterolAdvice/ProActiv/FloraProActivLight> y <http://flora.es/Consumer/Article.aspx?Path=Consumer/CholesterolAdvice/ProActiv/FloraProActivMilkDrink> [Consulta: 1 de febrero de 2013].