

The logo of the University of La Laguna (ULL) consists of the letters 'ULL' in a stylized, purple, sans-serif font.

Universidad  
de La Laguna

TRABAJO DE FIN DE GRADO

# ***EVIDENCIAS CIENTIFICAS DEL EFECTO HIPOCOLESTEROLEMIANTE DE LOS FITOSTEROLES***

**Alumno:**

Sonia González Hernández

Año: 2017

## ✧ **ABSTRACT**

The high concentrations of plasma cholesterol (cLDL) are a established risk factor for cardiovascular disease. Despite of many recommendations on the management of hypercholesterolemia, the percentage of patients with cLDL levels above the recommended values continue being too high, therefore it becomes necessary to use all available therapeutic strategies to achieve this goal.

Phytosterols and phytostanols are compounds found in all vegetable foods, especially in oils. Their chemical structure is similar to that of cholesterol molecule and have become so relevant because are able to reduce the blood cholesterol levels and in this way, help to prevent the onset of cardiovascular disease.

Although their mechanism of action is not completely understood, different studies shows that Adenosine Triphosphate Cassette (ABC) transporters, in which a mutation causes sitosterolemia, and the Niemann-Pick C1 transporter playing an important role in the regulation of cholesterol absorption into the enterocyte.

To ensure their efficacy and safety, phytosterols must be administered in the diet along with other foods and as a fatty acid ester derivated. The daily intake of 3g / day has been sufficient to demonstrate a reduction in plasma cholesterol levels of 10% - 14% without observing side effects. In addition, if they are associated with drugs such as statins their effect can be enhanced.

## ✧ **RESUMEN**

Las elevadas concentraciones de colesterol plasmático son un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. A pesar de las muchas recomendaciones sobre el manejo de la hipercolesterolemia, el porcentaje de pacientes con cLDL por encima de los valores recomendados es demasiado alto en las sociedades desarrolladas, por lo que es necesario utilizar todas las estrategias terapéuticas disponibles.<sup>(1)</sup>

Los fitoesteroles y los fitoestanoles son compuestos que se encuentran en todos los alimentos vegetales, en especial en los aceites. Su estructura es similar a la del colesterol y han despertado un gran interés debido a que son capaces de reducir los niveles de colesterol sanguíneo y así ayudar a prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares.<sup>(2,3)</sup>

Aunque aún no se conoce muy bien su mecanismo de acción, diferentes estudios hablan de la posible implicación de los transportadores cassette de adenosina trifosfato (ABC), en los cuales una mutación provoca la sitosterolemia, y el transportador Niemann-Pick C1 en la regulación de la absorción del colesterol hacia el enterocito.<sup>(1-5)</sup>

Para garantizar su eficacia y seguridad, los fitoesteroles son administrados en la dieta junto a otros alimentos. La ingesta diaria de 3g/día ha sido suficiente para demostrar una reducción de los niveles de cLDL plasmáticos de un 10% - 14% sin observar efectos secundarios. Además, si se asocian a fármacos tales como las estatinas su efecto se puede ver potenciado.

## **ABREVIATURAS:**

**Ct** : Colesterol total

**cLDL**: Colesterol de LDL

**cHDL**: Colesterol de HDL

**Qm**: Quilomicrones

**Qmr**: Quilomicrones remanentes

**VLDL**: Lipoproteína de muy baja densidad

**IDL**: Lipoproteína de densidad intermedia

**LDL**: Lipoproteína de baja densidad

**TG**: Triglicéridos

**LPL**: Lipoprotein lipasa

**NPC1L1**: Niemann-Pick C1 like 1

**ABCG5 y ABCG8** : Transportadores ABC (**A**denosine **T**riphosphate **B**inding **C**assette) G5

y G8

## INDICE

	Página
1. Introducción	1
1.1. Esteroles vegetales	1
1.2. Biosíntesis y transporte de colesterol	2
1.3. Mecanismo de acción de los fitoesteroles	3
2. Objetivos	5
3. Metodología	5
4. Resultados	6
5. Discusión	8
6. Conclusiones	9
7. Bibliografía	10
8. Anexos	12

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ESTEROLES VEGETALES

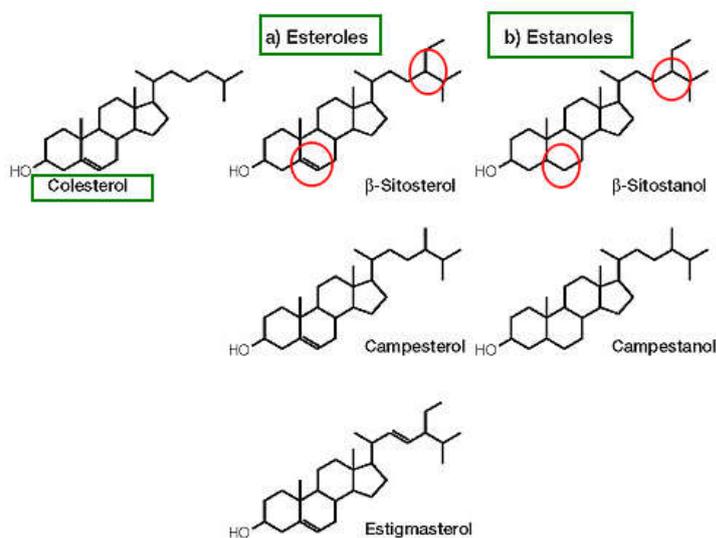
Los esteroides vegetales son compuestos que se encuentran distribuidos en plantas y diferentes alimentos de origen vegetal. En células de plantas del género *Arabidopsis* se ha identificado su biosíntesis a partir de Acetil-CoA, que en los primeros pasos sigue una ruta similar a la biosíntesis de colesterol en células animales hasta generar esqualeno 2,3-epóxido. La producción subsiguiente de cicloartenol en vegetales da lugar posteriormente a los tres principales fitoesteroides. Su función es formar parte de la membrana de las células vegetales. Debido a su semejanza estructural, tienen funciones similares a las del colesterol en los seres humanos, diferenciándose únicamente en el C-24 de la cadena hidrocarbonada lateral. Estos cambios en la disposición, aunque sean menores, provocan importantes diferencias funcionales y metabólicas entre el colesterol y los esteroides. <sup>(1,6,21)</sup>

Dentro del grupo de los esteroides, encontramos dos categorías o subgrupos: por un lado los esteroides, con un doble enlace en posición 5; y por otro, los estanoles, que no cuentan con dicho enlace.

En el reino vegetal podemos encontrar tanto fitoesteroides como fitoestanoles, siendo estos últimos los que están en menor proporción, aunque se obtienen *in vitro* por hidrogenación química de los fitoesteroides. Al contrario que el colesterol, dichos compuestos (fitoesteroides y fitoestanoles) no los sintetiza el cuerpo humano, por lo que se obtienen completamente de fuentes dietéticas, siendo las más abundantes los alimentos vegetales (ricos en estigmasterol,  $\beta$ -sitosterol y campesterol) tales como aceites vegetales, semillas oleaginosas, cereales, legumbres y frutos secos. <sup>(1,2,6)</sup>

La ingesta diaria es variable ya que depende de los hábitos alimentarios, llegando a concentraciones de 160 a 500 mg/día, cantidad que se ha demostrado posee alguna eficacia a la hora de reducir la absorción de colesterol. <sup>(2,3)</sup>

Dada su eficacia, la producción de alimentos enriquecidos en fitoesteroides se ha incrementado de forma destacable; un ejemplo de ello es la utilización de preparados comerciales derivados del aceite de soja enriquecido con fitoesteroides (3 g/día), los cuales disminuyen de manera significativa los niveles del cLDL. <sup>(1)</sup>



**FIGURA 1.-** Estructura molecular del colesterol y los esteroides vegetales con sus diferencias estructurales

## 1.2 BIOSINTESIS DE COLESTEROL

El colesterol para el ser humano es un componente de vital importancia. Se obtiene a través de la dieta (vía exógena) o de la síntesis de novo en las células del organismo (vía endógena), absorbiéndose aproximadamente un 50%.<sup>(7)</sup>

La relación entre las concentraciones de colesterol y las enfermedades cardiovasculares se conocen desde hace muchos años y numerosos estudios así lo demuestran. Aunque la biosíntesis del colesterol se realiza prácticamente en todas las células del organismo humano, el gran responsable de su regulación es el hígado. Este órgano es el encargado de mantener la homeostasis del colesterol, es decir, equilibrar la absorción intestinal, síntesis endógena y la secreción de ácidos biliares y colesterol.<sup>(7,2)</sup>

Dada su insolubilidad en medio acuoso el colesterol y otros esteroides (fitoesteroides) son solubilizados a través de las micelas mixtas (fosfolípidos, ácidos grasos, ácidos biliares) para posteriormente ser absorbidos en los enterocitos del intestino delgado a través de una serie de proteínas, fundamentalmente la proteína Nieman -Pick C1 Like 1 (NPC1L1).

A partir de ahí, gran parte de los fitoesteroides absorbidos y una menor proporción de colesterol, son reenviados a la luz intestinal a través del complejo de transportadores ABCG5 y ABCG8 (ATP-Binding Cassette G5 y G8). El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático donde es esterificado para formar ésteres de colesterol, por medio de una reacción catalizada por la enzima ACAT-2 y posteriormente es empaquetado junto con triglicéridos (TG), fosfolípidos y apoproteína B<sub>48</sub> en quilomicrones (Qm) que son secretados hacia la linfa. La ACAT no reconoce los fitoesteroides como sustrato, por tanto no son esterificados por ella, siendo ésta una diferencia fundamental con el colesterol.

Los Qm pasan de la linfa a la circulación sanguínea, donde adquieren la APO C-II necesaria para su interacción en capilares de los tejidos con la lipoprotein lipasa (LPL). Por medio de este proceso los ácidos grasos de TG pasan a las células de los tejidos adiposo y muscular. La cesión de ácidos grasos vacía los Qm de TG y enriquece relativamente en colesterol, convirtiéndose en Qm remanentes (Qmr) que son captados finalmente por el hígado.

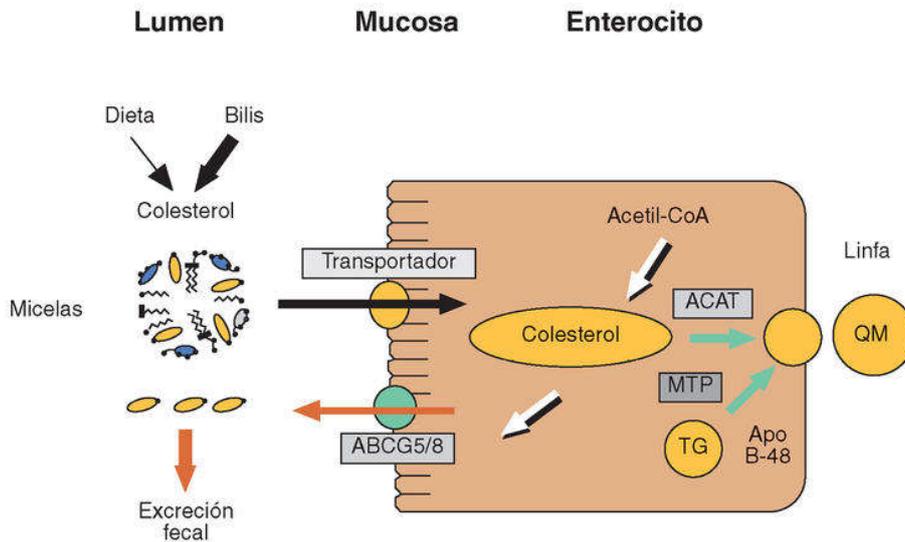
Las lipoproteínas LDL son remanentes de IDL, las cuales son a su vez remanentes de VLDL, fabricadas en el hígado, al igual que las HDL.

Las lipoproteínas VLDL, contienen principalmente triglicéridos endógenos (55-65%), colesterol (20%) y fosfolípidos (15%). Durante su recorrido por la sangre su contenido en TG y algo de colesterol se transfieren a los tejidos (y en parte también a las HDL). Al igual que los TG de los Qm, sus ácidos grasos son cedidos mayormente a los tejidos, mediante el mismo mecanismo dependiente de LPL. Así las VLDL aumentan su densidad, y se convierten progresivamente en IDL y, a su vez estas en LDL. Las LDL ceden su colesterol y a los tejidos mediante endocitosis mediada por receptor LDL. Por el contrario, las HDL contienen pocos lípidos, pero tienen mucha afinidad por el colesterol, y lo recogen de los tejidos y de sus depósitos en las arterias, transportándolo hacia hígado para su eliminación.

En definitiva, el colesterol que se produce en el hígado, y el procedente de los Qmr recogido por el hígado, se transporta desde allí en las lipoproteínas VLDL, IDL y LDL a los tejidos para su uso, mientras que el colesterol que se transporta desde los tejidos al hígado para ser eliminado va en las HDL.

Aunque la mayoría de los tejidos son capaces de sintetizar el colesterol, el hígado es el principal órgano encargado de su biosíntesis. Éste es capaz de captar el colesterol procedente de los Qmr, VLDL, IDL y LDL por medio de receptores específicos de LDL que se encuentran en

la membrana de los hepatocitos y una vez en su interior, se produce la síntesis de novo del colesterol. Esta comienza con la formación de HMG CoA a partir de la acetil CoA y posteriormente es reducido a mevalonato. Este paso resulta ser irreversible y está regulado por la HMG CoA reductasa que a su vez puede ser inhibida por el fármaco estatinas. A continuación el mevalonato, tras una larga serie de reacciones es convertido en colesterol. Este puede ser excretado o al transformarse en ácidos biliares en el hígado y ser vertido al intestino en la bilis.



**FIGURA 2.-** Esquema de la síntesis del colesterol

### **1.3 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FITOSTEROLES**

Como está suficientemente establecido, la dieta occidental típica es muy variada y en ella no solo ingerimos colesterol, sino también esteroides con estructura similar y función análoga al colesterol pero con la diferencia que estos no se absorben en gran cantidad. Un ejemplo es la absorción de sitosterol, el cual se absorbe menos del 5%. Su acción en el hígado es reducir la expresión de la enzima HMG CoA reductasa y así reducir la síntesis endógena de colesterol.<sup>7,2)</sup>

Sobre la acción en el intestino, Helena Gylling y Piia Simonen <sup>(6)</sup>comentan la existencia de una “Teoría miscelar” en la que, dado el carácter hidrofóbico y la dificultad de absorción en el intestino, los esteroides compiten con el colesterol por la unión a las micelas, hecho que altera la solubilidad y absorción del colesterol en el intestino delgado, favoreciendo su eliminación por las heces y, como consecuencia, la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol.<sup>(1,6,7)</sup>

El flujo de entrada tanto de colesterol como de los esteroides está mediado por la proteína NPC1L1, que puede ser parcialmente inhibida por los estanoles/esteroides ya que son capaces de bloquearla y así impedir la unión del colesterol y su transporte al interior del enterocito. A su vez, los esteroides/estanoles actúan disminuyendo la actividad de la enzima ACAT en el intestino, enzima encargada de la esterificación del colesterol. Por ello los esteroides podrían competir con el colesterol y de esta forma impedir su empaquetado en los Qm. <sup>(1,2,6,7)</sup>

Por otro lado, el flujo de vuelta de colesterol al lumen intestinal es un proceso mediado por las proteínas ABCG5 y ABCG8. Dichas proteínas transportan el colesterol y esteroides de manera activa a través de la membrana celular, activándose según las concentraciones de estanoles en el interior del enterocito. Lo que tiene dos efectos compensatorios: aumenta la síntesis e incrementa la expresión de los receptores LDL, lo que conlleva a la reducción del colesterol total y cLDL plasmático. Estos transportadores ( ABCG5 y ABCG8) pueden sufrir mutaciones y causar sitosterolemia. Ragnar et al<sup>(8)</sup> la define como una enfermedad autosómica recesiva rara, caracterizada por niveles marcadamente elevados de fitoesteroides con un ligero incremento en el colesterol plasmático, causado por mutaciones en los genes ABCG5 o ABCG8, localizados en el cromosoma 2p21. Dichos transportadores ayudan a prevenir la absorción de esteroides, y promueve la excreción de fitoesteroides (sitosterol, campesterol y estigmasterol), previniendo su acumulación en sangre y tejidos.<sup>(8)</sup>

Las personas que sufren sitosterolemia poseen unos niveles de fitoesteroides plasmáticos de 20-30 mg/dl, valores que son de 30 a 100 veces mayor que el normal.

Sus manifestaciones clínicas no son claras; varían desde niveles plasmáticos de colesterol normales a elevados o en algunos casos extremadamente altos, xantomas en rodillas, codos, nalgas y talones, anemia hemolítica con estomatocitos (forma anormal del glóbulo rojo), macrotrombocitopenia y tendencia a desarrollar enfermedades cardiovasculares tempranas.<sup>(5,8,9,10)</sup>

Othman RA et al<sup>(10)</sup> realizó un estudio en 8 pacientes con sitosterolemia y observó la efectividad del ezetimibe, inhibidor de la absorción de los esteroides, que no solo reduce los niveles plasmáticos y en eritrocitos de fitoesteroides sino que también mejora los índices plaquetarios. Por otro lado, su combinación con resinas secuestradoras de ácidos biliares, estatinas o dietas bajas en fitoesteroides, promueve la disminución en los niveles plasmáticos de esteroides vegetales, regresión de los xantomas y resolución de la enfermedad cardiovascular.<sup>(8,10)</sup>

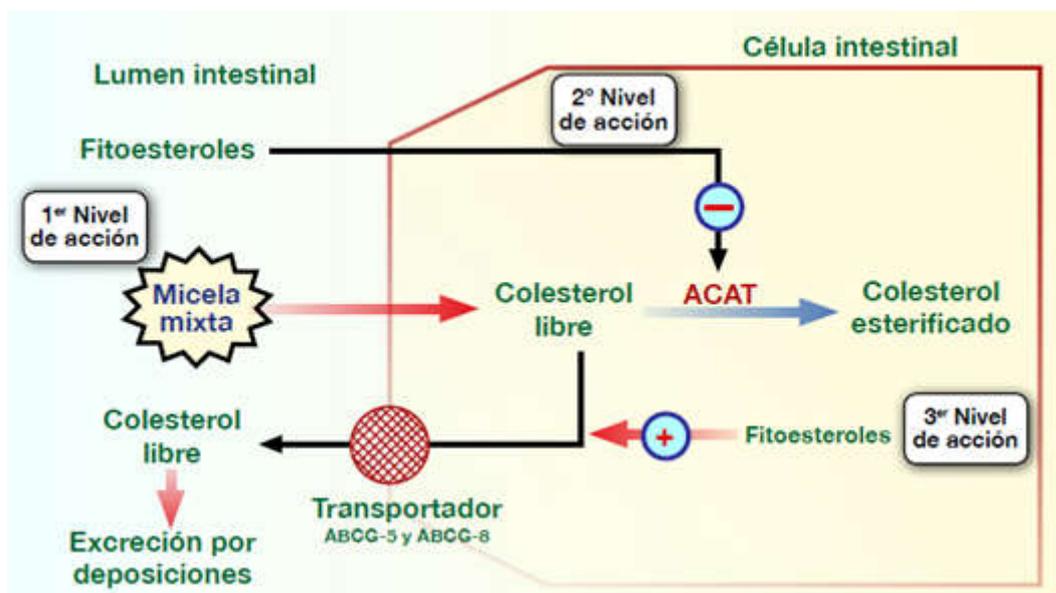


FIGURA 3.- Mecanismo de acción de los esteroides

## **2. OBJETIVOS**

Objetivo principal:

Investigar en la bibliografía si la ingesta de fitoesteroles incide positivamente en los niveles de cLDL de pacientes con hipercolesterolemia.

Objetivos secundarios:

1. Conocer los tipos de esteroides vegetales existentes, su estructura, la forma en que se sintetizan y cuáles son sus fuentes.
2. Revisar el proceso de absorción de colesterol en el intestino.
3. Conocer el mecanismo de acción de los esteroides vegetales y elementos implicados sobre la absorción intestinal de colesterol.
4. Revisar los conocimientos sobre la Sitosterolemia.
5. Investigar en la bibliografía los efectos del consumo de esteroides vegetales sobre los niveles de colesterol y otros efectos biológicos.
6. Comprobar la acción conjunta de esteroides vegetales y fármacos hipocolesterolemiantes.

## **3. METODOLOGÍA**

A la hora de realizar este trabajo he revisado libros, ensayos y publicaciones desde el año 2000 hasta la actualidad basándome en palabras clave como Fitoesteroides, Fitostanoles, Hipercolesterolemia, Ensayos Clínicos, Riesgo cardiovascular, Colesterol, Sitosterolemia, esteroides vegetales.

La búsqueda se hizo a través de bases de datos como Pubmed/Medline, ELSEVIER, Web of Science y SCOPUS.

La información encontrada en dichas bases de datos ha sido amplia y muy variada, desde artículos relacionados con el uso de esteroides en niños, adultos, ancianos hasta pacientes medicados con el único fin de demostrar la eficacia de los esteroides vegetales en todo tipo de pacientes.

Cabe destacar que no he tenido acceso a ciertos artículos, lo que ha limitado la búsqueda a artículos accesibles o de aquellos en los que el Abstract posee información suficiente para su utilización.

Con el fin de resumir toda la información hallada, analizaremos varios artículos recientes, entre el 2014 y 2017.

#### **4. RESULTADOS**

El efecto hipocolesterolemiante observado en los fitoesteroles y sus derivados hidrogenados ha inducido a investigar y desarrollar productos enriquecidos con estos esteroles vegetales.

Los fitoesteroles presentan el problema de ser muy poco solubles y tener una baja biodisponibilidad, sin embargo, la esterificación de los fitoestanoles con ácidos grasos aumenta la solubilidad de estas sustancias, lo que ha permitido su incorporación a alimentos grasos como pueden ser margarinas, mayonesas, aliños de ensalada, quesos para untar, yogures, etc. (4,6)

El Programa Nacional de Educación para el Colesterol de EEUU propone como dosis óptimas diarias de esteroles, 2 g/día para personas de distintas edades y sexo.<sup>(6)</sup>

La ingesta de 2-3g/día de esteroles disminuye el colesterol LDL en un promedio del 15% y modestamente los triglicéridos séricos, especialmente en los sujetos con un ligero aumento de las concentraciones basales, mientras que en los niveles de HDL no se observan cambios significativos. (4,6,7,11)

En el cuadro siguiente podemos observar diferentes ensayos en los que se han demostrado la eficacia de los esteroles:

Titulo / año	Diseño del estudio	Población	Criterios de exclusión	Duración	Dosis esteroles	Perfil lipídico basal	Cambios después del seguimiento
Trigliceridemia en la infancia, 2015 <sup>(16)</sup>	Aleatorio a doble ciego	67 pacientes entre 5 y 12 años	enfermedad celiaca, tratamiento con hormona de crecimiento, cromosomopatías conocida, alérgicos a proteína de leche de vaca, intolerantes a la lactosa, Galactosemia.	2 meses	2,24g en leche	[TG]=91,06	[TG]=79,54

Enfermedad cardiovascular en población joven adulta,2014 <sup>(4)</sup> )	Aleatorio o a doble ciego y cruzado	27 Hombres y mujeres entre 18-45 años	Ct < 200 mg/dl ECV Intolerancia a la lactosa, alérgicos a la proteína de leche de vaca, alérgicos a esteroides vegetales, tratamiento farmacológico y obesidad	2 meses	2,24g en leche	[CT]=225.6 [LDL]=141.6 [HDL]=63.6 [TG]=102.2	[CT]=201.1 [LDL]=122.1 [HDL]=61.4 [TG]=87.8
<b>Efecto a largo plazo de los estanoles vegetales en el perfil lipídico de pacientes con hipercolesterolemia.2015 <sup>(13)</sup></b>	Aleatorio, a doble ciego y en paralelo con grupo control placebo.	189 pacientes mayores de 18 años	Pacientes con hipersensibilidad a los estanoles u otros componentes del yogur líquido.	1 año	2g de sitostanol y campesterol por envase de yogur líquido	[CT]=235.8 [cLDL]=152 [cHDL]=55.9 [TG]=125	[CT]=219.3 [cLDL]=134.2 [cHDL]=58.5 [TG]=124
Efecto de los fitoesteroides y de la leche de soja enriquecida con inulina sobre el colesterol LDL en sujetos Tailandeses, 2015 <sup>(12)</sup>	Aleatorio, doble ciego y controlado	240 pacientes ambulatorios mayores de 18 años	Pacientes con ECV, diabetes, disminución motilidad intestinal, sensibilidad a la proteína de la leche de soja	2 meses	1g fitoesteroides + 5g inulina en leche de soja dos veces al día	[CT]=244 [TG]=99.5 [HDL]=63.51 [LDL]=165	[CT]=237.4 [TG]=100 [HDL]=65.04 [LDL]=154.97

**Tabla 1.-** Realizada con el programa WPS Office

Otras revisiones y metaánalisis como el realizado recientemente por Shufen Han et Al <sup>(11)</sup> nos habla del efecto de los esteroides vegetales tomados conjuntamente con estatinas en los perfiles lipídicos. Teniendo en cuenta que éstas actúan inhibiendo la HMG-CoA reductasa, se observa una reducción adicional de colesterol cLDL en un 8-9% en comparación con estatinas administradas solas. Así mismo, se observa que los niveles de cHDL y TG no varían significativamente. <sup>(11)</sup>

Daniela M.T Malina et al <sup>(15)</sup> realizaron un estudio prospectivo donde se evaluaron los efectos de la adición de esteroides junto con una terapia hipolipemiente sobre los niveles de cLDL. Los sujetos recibieron Atorvastatina, Ezetimiba (inhibidor de la NPC1 L1) o combinación de ambos junto con esteroides vegetales y se ensayaron los lípidos, sitosterol, campesterol, apolipoproteínas y desmesterol. Al finalizar se pudo observar que la atorvastatina es capaz de reducir el colesterol total un 3% y el cLDL un 22% y aumentar las concentraciones de sitosterol

un 39% y campesterol un 47%. Si se combina con esteroides el cLDL y Ct se reducen un 7,7% más.

Sin embargo el uso de ezetimiba disminuye las concentraciones de campesterol un 37% y campesterol/colesterol un 70%. El tratamiento combinado disminuyó el colesterol total y el colesterol LDL 22% y 38% además de reducir el campesterol, sitosterol y campesterol / colesterol 54%, 40% y 27% respectivamente. Estos disminuyeron un 5% más en combinación con fitoesteroides. <sup>(15)</sup>

## **5.DISCUSIÓN**

Resulta evidente que, en general, los individuos con hipercolesterolemia pueden beneficiarse de un buen aporte de fitoesteroides en su alimentación. Como podemos observar, los ensayos que se encuentran en la Tabla 1 muestran estudios con dos grupos de poblaciones, por un lado los niños y por otro los adultos pero ambos solo tratados con esteroides en alimentos, por lo que se demuestra su utilización en todo tipo de edades. No obstante, el uso de estanoles/esteroides se utiliza tanto en hombres como mujeres indiferentemente. No hay variaciones significativas relacionadas con el sexo.

Basándonos en la eficacia de los esteroides podemos observar que los valores de TG en el ensayo de Ismael San Mauro Martín<sup>(4)</sup> disminuyen un 35.77% , mientras que en el ensayo de Ignacio Párraga<sup>(13)</sup> los valores de TG no varían. Sin embargo en ambos estudios los niveles de colesterol total y de cLDL se ven disminuidos significativamente, en un 18.70% ; 12.88% y un 11.6% ; 6.1% respectivamente.

Si ambos estudios los comparamos con el realizado por Nappadol <sup>(12)</sup> podemos observar que no solo disminuyen las concentraciones de colesterol sino que también las cHDL y cLDL, mientras que los TG aumentan . Es la única variación significativa entre los 4 estudios con esteroides en alimentos. Incluso en la trigliceridemia infantil, ensayo realizado por Javier A Blumenfeld <sup>(16)</sup>, el primero realizado en niños, demostró que los esteroides vegetales pueden ser sustancias que mejoran el perfil cardiovascular tanto por su acción sobre el colesterol LDL como sobre los triglicéridos disminuyendo sus niveles en un 5.88%.

En aquellos casos donde la hipercolesterolemia no se vea compensada con fármacos, se puede tratar junto con esteroides. En conjunto, los efectos de ambos se ven potenciados, como muestran los ensayos de Daniela y Shunfen <sup>(11,15)</sup> en donde ambos muestran que el uso conjunto de las estatinas o ezetimiba con esteroides reducen el colesterol, ya sea por medio de la inhibición de su biosíntesis endógena, al inhibir la HMG CoA reductasa , o por la inhibición de su absorción, al inhibir la proteína transportadora NPC1L1, respectivamente . Estas acciones en conjunto con la de los esteroides, que también reducen la absorción del colesterol e interfiere en la biosíntesis, se ven potenciados aumentando los efectos de los fármacos entre un 6-7%.

Si comparamos el uso de atorvastatina con el uso de ezetimiba en el tratamiento de dislipemias, observamos que la atorvastatina es capaz de reducir el colesterol total y las cLDL es un 3% y 22% mientras que el uso de ezetimiba disminuye los niveles en un 22% y 38% respectivamente. Su uso junto con estanoles se ve potenciado en la atorvastatina en un 7% y en la ezetimiba en un 5%. Se podría decir que en los casos de dislipemias el uso de ezetimiba es más efectivo al reducir más las concentraciones de cLDL y colesterol total en el organismo.

A pesar de demostrar su eficacia en numerosas ocasiones, los esteroides no son muy conocidos entre la población, pero aun así, cada vez son más los alimentos con esteroides/estanoles en el mercado. Los más conocidos son aquellos que se muestran en anuncios en medios como la televisión, como es el caso del Danacol, Naturcol o la margarina Flora Pro.Activ, los cuales poseen unas concentraciones de esteroides de 1,6g;1,7g y 0,75mg/250ml respectivamente en su composición. También existen suplementos alimentarios que podemos encontrar en herboristerías como pueden ser Esteroides & Esterolines, en cuya composición encontramos 162mg de fitoesteroides. La utilización de suplementos alimentarios o alimentos enriquecidos con esteroides aporta relativamente la misma concentración de fitoesteroides, sin embargo es superior que el aportado por las frutas y verduras, las cuales solo aportan entre 12mg y 952mg por cada 100g de alimentos. <sup>(17-20)</sup> En Anexos se analiza la composición de algunos de estos suplementos encontrados actualmente en el mercado.

## **6. CONCLUSIONES**

1. Los esteroides vegetales son compuestos naturales que no sintetiza nuestro organismo por lo que deben ser aportados por la dieta.

2. Su uso es beneficioso para personas de todas las edades, tanto niños como adultos y no hay diferencias destacables entre hombres y mujeres.

3. Su consumo puede incluir, desde alimentos naturales como verduras y frutas (tomate, lechuga, manzana, plátano,...), alimentos enriquecidos como yogures, margarinas, aliños de ensalada, hasta suplementos alimentarios como Sterol Stop ó ErgySterol.

4. Su utilización no solo es beneficiosa para reducir el colesterol sino que también se puede usar para reducir los niveles de cLDL y TG en diferentes patologías, tales como hipercolesterolemia ó hipertrigliceridemia, además de prevenir las enfermedades cardiovasculares. Se pueden usar conjuntamente con fármacos tales como estatinas y ezetimiba para potenciar los efectos de estos y controlar las dislipemias.

5. Son compuestos seguros, no producen efectos secundarios ni reacciones adversas tanto solos como administrados conjuntamente con fármacos.

6. El consumo seguro en mujeres embarazadas, así como el uso beneficioso en las dislipemias, aún no se ha demostrado por lo que queda mucho por investigar en relación a la aplicación de los fitoesteroides en la lucha por el control de las dislipemias.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

- 1) Jordi Merino, Luis Masana, Carlos Guijarro, Juan Ascaso, Manuel Lagares y Fernando Civeira. Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroles/fitoestanoles en el manejo de la hipercolesterolemia. Clin Invest Arterioscl. 2014;26(3):147---158. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-recomendaciones-utilizacion-clinica-los-alimentos-S0214916814000527>
- 2) Muñoz Jáuregui Ana María, Alvarado-Ortíz Ureta Carlos, Encina Zelada Christian. Phytosterols and phytostanols: Health claims. Revista Horizonte Médico Volumen 11(2), Julio - Diciembre 2011. Disponible en: <http://www.medicina.usmp.edu.pe/revista-horizonte/135-2011-2/458-articulo6-vol11-n2.html>
- 3) Andreu Palou Oliver, Catalina Picó Segura, María Luisa Bonet Piña ,Paula Oliver Vara, Francisca Serra Vic, Ana María Rodríguez Guerrero, Joan Ribot Riutort . El libro blanco de los esteroides vegetales en alimentación. 2ª Edición. Editorial: Unilever Foods España
- 4) Ismael San Mauro Martin, Luis Collado Yurrita, Maria Jose Ciudad Cabanas, Maria Angeles Cuadrado Cenzual, Marta Hernandez Cabria y Maria Elisa Calle Puron . Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular con leche enriquecida en esteroides en población joven adulta; ensayo clínico controlado aleatorizado y cruzado. Nutr Hosp. 2014;30:945-951
- 5) Sitosterolemia. Published: May 9, 2017. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/sitosterolemia>
- 6) Helena Gylling y Piia Simonen. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. Nutrients 2015, 7, 7965-7977. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/9/5374/htm>
- 7) Montserrat Cofan Pujol. Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. Clin Invest Arterioscl. 2014;26(1):41---47. Disponible también en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-mecanismos-basicos-absorcion-excrecion-colesterol-S0214916813001277?referer=buscador>
- 8) Alfonso Ragnar Torres-Jiménez, Eunice Solís-Vallejo , Berenice Sanchez-Jara , Adriana Ivonne Cespedes-Cruz y Maritza Zeferino-Cruz .Xanthomas and macrothrombocytopenia: Sitosterolaemia is the answer. Reumatol Clin. 2016;12(3):164–166. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/xantomas-macrotrombocitopenia-sitosterolemia-es-respuesta/articulo/S1699258X15001175/>
- 9) Bridget O. Ajagbe, Rgia A. Othman, and Semone B. Myrie1. Plant Sterols, Stanols, and Sitosterolemia. Ajagbe et al.: Journal of AOAC International Vol. 98, No. 3, 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514516/>
- 10) Othman RA, Myrie SB, Mymin D, Rouillet JB, Steiner RD, Jones PJH Effect of ezetimibe on low- and high-density lipoprotein subclasses in sitosterolemia. *Atherosclerosis*. 2017 May;260:27-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.015. Epub 2017 Mar 10.
- 11) Shufen Han, Jun Jiao, Jiaying Xu, Diane Zimmermann, Lucas Actis-Goretta, Lei Guan, Youyou Zhao & Liqiang Qin. Effects of plant stanol or sterolenriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. Published: 19 August 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990897/>
- 12) Noppadol Kietsiroje, Jirateep Kwankaew, Sunita Kitpakornsanti and Rattana Leelawattana. Effect of phytosterols and inulin-enriched soymilk on LDL-cholesterol in Thai subjects: a double-blinded randomized controlled trial. Published online 2015 Nov 9. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640379/>

- 13) Ignacio Párraga-Martínez, Jesús D. López-Torres-Hidalgo, José M. Del Campo-del Campo, María P. Galdón-Blesa, Juan C. Precioso-Yáñez, Joseba Rabanales-Sotos, Mercedes García-Reyes-Ramos, Fernando Andrés-Pretel, Beatriz Navarro-Bravo y Ángeles Lloret-Callejo. Efecto a largo plazo de los estanoles vegetales en el perfil lipídico de pacientes con hipercolesterolemia. Ensayo clínico aleatorizado. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(8):665–671.
- 14) Javier Andrés Blumenfeld Olivares, Ismael San Mauro Martín. María Elisa Calle, Cornelia Bischofberger Valdés, Eva Pérez Arruche, Esperanza Arce Delgado, María José Ciudad, Marta Hernández Cabría y Luis Collado Yurita. Leche enriquecida con esteroides vegetales como estrategia para conseguir una disminución de la trigliceridemia en la infancia; ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1056-106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319820>
- 15) Malina DM, Fonseca FA, Barbosa SA, Kasma SH, Machado VA, Franca CN, Borges NC, Moreno RA, Izar MC. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens. July–August, 2015 Volume 9, Issue 4, Pages 542–552. Disponible: [http://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(15\)00205-6/fulltext](http://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(15)00205-6/fulltext)
- 16) Javier Andrés Blumenfeld Olivares, Ismael San Mauro Martín. María Elisa Calle, Cornelia Bischofberger Valdés, Eva Pérez Arruche, Esperanza Arce Delgado, María José Ciudad, Marta Hernández Cabría y Luis Collado Yurita. Leche enriquecida con esteroides vegetales como estrategia para conseguir una disminución de la trigliceridemia en la infancia; ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1056-1060.
- 17) <https://www.farmaciasoler.com/nutergia-ergysterol-100caps-p-5057.html>
- 18) <http://www.suravitasan.com/esteroides-esteroides-60-perlas.html>
- 19) <https://www.alimentasonrisas.es/es/salud/colesterol/esteroides-vegetales>.
- 20) <http://www.institutoflora.com/pdf/Flora%20Pro-activ%20AEDN.pdf>
- 21) K. Schrick, G. Martin, C. Bellini et al. Interactions between sterol biosynthesis genes in embryonic development of Arabidopsis. *The Plant J.* (2002) 31(1) 61-73.

## **8. ANEXOS**

### **ALIMENTOS CON ESTEROLES EN EL MERCADO**

Los esteroides, como hemos mencionado en muchas ocasiones, los podemos encontrar en una gran variedad de vegetales, como pueden ser; aceite de maíz, aceite de girasol, almendras, trigo, alubias, lechuga, manzana y otra gran variedad de frutas y verduras, aportando cada una de ellas unas concentraciones de esteroides/ estanoles diferentes, tal como se muestra en la tabla siguiente :

<b>ALIMENTO</b>	<b>ESTEROLES VEGETALES (mg/100g porción comestible )</b>
Aceite de maíz	952
Aceite de girasol	725
Almendras	143
Trigo	69
Alubias	76
Lechuga	38
Manzana	12

Dada su eficacia, la producción de preparados comerciales que incluyen derivados del esteroide se ha visto incrementada en los últimos años. Hoy en día podemos encontrar suplementos alimentarios en herboristerías o alimentos en el supermercado en cuya composición encontramos fitoesteroides. Sin pretender que la lista sea exhaustiva, algunos de estos son:

- **ERGYSTEROL**: suplemento rico en fitoesteroides naturales y polvo de Opuntia, se aconseja 4 cápsulas al día, con las comidas durante 3 meses. Cada cápsula contiene: Fitoesteroides 162mg (de aceite de palma) de los cuales: Beta-sitosterol 100mg, Campesterol 34mg y Stigmasterol 24mg. <sup>(17)</sup>
- **ESTEROLES & ESTEROLINES**: suplemento alimenticio rico en fitoesteroides y aceite de lino esterificado, se sugiere el consumo de 3 perlas al día con las comidas. Cada perla contiene: Fitoesteroides 350 mg, que aporta: Beta-sitosterol 151mg, Campesterol 90 mg , Estigmasterol 88 mg y Aceite de lino 666 mg. <sup>(18)</sup>
- **DANACOL, BENECOL y NATURCOL**: Leche pasteurizada desnatada, éster de esteroide vegetal con 1,6g, 2g y 1,7 g respectivamente. El consumo de unidad al día durante 2-3 semanas para observar su efecto. <sup>(19)</sup>
- **FLORA PRO.ACTIV**: Margarina con ésteres de esteroides vegetales (0,75mg/250ml) en su composición. <sup>(20)</sup>