



Original

Fitoesteros circulantes: biomarcadores de la absorción de los esteroides de la dieta habitual y de adherencia a alimentos suplementados con esteroides vegetales

Verónica Escuriol *, Montserrat Cofán y Emili Ros

Clinica de Lípidos, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona
Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2010

Aceptado el 12 de febrero de 2010

Palabras clave:

Dieta
Fitoesteroides
Sitosterol
Lathosterol
Colesterol

RESUMEN

Introducción: Los alimentos enriquecidos con aproximadamente 2 g de fitoesteroides tienen un claro efecto hipocolesterolemiante. Aunque menos conocido, los fitoesteroides de los alimentos naturales en la dieta habitual también contribuyen a reducir el colesterol. La ingesta de fitoesteroides aumenta sus concentraciones plasmáticas, sobre todo las de sitosterol, el más abundante.

Objetivos: Analizar, mediante tres trabajos realizados con distintos diseños y poblaciones de estudio, la relación entre el consumo de fitoesteroides de la alimentación, tanto en la dieta habitual como tras ingesta de alimentos suplementados, con la fitosterolemia y su relación con los lípidos plasmáticos.

Diseño: El primer trabajo es un estudio clínico a 1 año con 114 participantes en el estudio PREDIMED de intervención con dieta mediterránea y, por lo tanto, con alimentos ricos en fitoesteroides. El segundo es un estudio observacional transversal de 883 individuos de la cohorte española del estudio EPIC. El tercero es un estudio cruzado de intervención dietética con grupo control realizado en 56 sujetos hipercolesterolémicos que consumieron leche suplementada con 2 g de fitoesteroides o placebo.

Resultados y conclusiones: El aumento del consumo de fitoesteroides, con la dieta habitual o con alimentos suplementados, se asocia a concentraciones plasmáticas elevadas de sitosterol, las cuales se relacionan inversamente con las concentraciones del lathosterol, un marcador de la síntesis de colesterol. A su vez, las cifras elevadas de sitosterol circulante se asocian con un mejor perfil lipídico y son marcadores de una dieta saludable, con una ingesta abundante de alimentos vegetales, o bien reflejan la adherencia al consumo de alimentos suplementados con fitoesteroides.

© 2010 Asociación Española de Dietistas - Nutricionistas. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Circulating phytosterols: biomarkers of the absorption of sterols in the normal diet and of adherence to vegetable sterol supplemented foods

ABSTRACT

Introduction: Foods enriched with ~2 g of phytosterols have an obvious cholesterol-lowering effect. Although they are less known, the phytosterols of natural foods in the normal diet also help to reduce cholesterol. Taking phytosterols increases its plasma concentrations, especially those of sitosterol, which is the most abundant.

Objectives: To analyse the relation between the consumption of phytosterols from food, both in the normal diet and after taking supplemented foods, with phytosterolaemia and its relation with plasma lipids.

Design: The first work is a clinical study over a period of one year with 114 participants in the PREDIMED intervention study with a Mediterranean diet and, therefore, with food rich in phytosterols. The second work is a transversal observational study of 883 individuals from the Spanish group of the EPIC study. The third is a cross study of dietary intervention with a control group carried out on 56 subjects with hypercholesterolaemia who consumed milk supplemented with 2 g of phytosterols or a placebo.

Keywords:

Diet
Phytosterols
Sitosterol
Lathosterol
Cholesterol

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vescurri@clinic.ub.es (V. Escuriol).

Results and conclusions: The increase in the consumption of phytosterols, with their normal diet or with supplemented foods, is associated to high concentrations of sitosterol in plasma and which are inversely related with the concentrations of lathosterol, a cholesterol synthesis marker. In turn, the high counts of circulating sitosterol are associated with a better lipid profile and are markers of a healthy diet, with a high intake of vegetable foods, or else they reflect the adherence to the consumption of foods supplemented with phytosterols.

© 2010 Asociación Española de Dietistas - Nutricionistas. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los esteroides que ingerimos con los alimentos se componen de colesterol de origen animal y esteroides vegetales o fitoesteroides. Los fitoesteroides son componentes importantes de los cereales integrales, frutos secos, semillas y aceites derivados y, por lo tanto, de una dieta rica en vegetales. El sitosterol y el campesterol son las principales formas moleculares¹. Estos compuestos están relacionados estructuralmente con el colesterol pero tienen mayor peso molecular y son más hidrófugos, lo cual les confiere una mayor afinidad por las micelas intestinales que transportan el colesterol junto con los productos de la digestión de las grasas^{2,3}. De este modo, los fitoesteroides interfieren con la solubilización micelar del colesterol, lo cual reduce su absorción intestinal y, en consecuencia, sus concentraciones circulantes²⁻⁴. Estas características confieren un notable interés a estas moléculas como agentes hipocolesterolemiantes.

Diversos estudios han demostrado la inhibición de la absorción intestinal de colesterol asociada a la ingesta de alimentos suplementados con fitoesteroides a dosis superiores a 1 g, con la subsiguiente reducción de las cifras plasmáticas de colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL)⁴⁻⁶. Esta disminución de la absorción de colesterol también se observó en individuos que consumían alimentos naturalmente ricos en fitoesteroides, como el aceite de maíz⁷ o el germen de trigo⁸. Además, dos grandes estudios poblacionales mostraron una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol y el consumo de fitoesteroides en la dieta habitual^{9,10}.

El contenido de fitoesteroides en la dieta habitual es similar al del colesterol (150-450 mg/día)³, pero su absorción es menos eficiente y se eliminan rápidamente, por lo que las concentraciones en plasma son del orden de 10⁻³ las del colesterol¹¹. La rápida eliminación de estos compuestos, tanto en el intestino como por la bilis, es un proceso mediado por los transportadores ABCG5 y ABCG8. Los defectos genéticos en estos transportadores causan la sitosterolemia, una rara enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por hiperabsorción intestinal de esteroides, aumento de las concentraciones de fitoesteroides plasmáticos, xantomas y aterosclerosis acelerada¹². Las cifras elevadas de fitoesteroides en sangre en personas no sitosterolemicas han generado un gran volumen de literatura con resultados controvertidos. Algunos estudios indican que son un factor de riesgo cardiovascular, ya que sus cifras se relacionan con una enfermedad como la sitosterolemia, que cursa con aterosclerosis acelerada, mientras que otros apuntan a que pueden ser protectoras porque su aumento refleja el consumo de una dieta con un alto contenido en productos vegetales, lo cual se relaciona inversamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular^{13,14}.

El aumento del consumo de fitoesteroides, ya sea con la dieta habitual o mediante alimentos enriquecidos, eleva sus cifras en sangre^{4,15} como reflejo del aumento de su absorción intestinal. Así, las concentraciones plasmáticas de sitosterol y su cociente con el colesterol reflejan la eficiencia de la absorción intestinal de colesterol¹⁶. En cambio, las concentraciones de lathosterol, un precursor del colesterol, son un buen índice de la síntesis endógena del esteroide¹⁵. Hay una relación recíproca entre síntesis y absorción de colesterol, por lo que las personas que sintetizan mucho tienden a absorber poco y

viceversa, lo que refleja el preciso control homeostático del metabolismo del colesterol¹⁷.

El objetivo de esta comunicación es analizar, mediante tres trabajos realizados con distintos diseños y poblaciones de estudio, la asociación entre las concentraciones plasmáticas de fitoesteroides y la cantidad de estos compuestos presente en la alimentación, tanto en la dieta habitual como tras la ingesta de alimentos suplementados, y su relación con la colesterolemia.

Material y métodos

Población de estudio

Estudio PREDIMED. Los individuos estudiados participaban voluntariamente en el estudio PREDIMED, un ensayo de intervención dietética multicéntrico, aleatorizado y controlado de 5 años de duración, cuyo objetivo principal es comprobar la eficacia de la dieta mediterránea (DMed) en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares¹⁸. Los participantes de este subestudio eran 114 sujetos escogidos al azar de dos centros de reclutamiento (Hospital Clínic, Barcelona y Hospital Sant Joan, Reus), quienes habían sido distribuidos al azar en tres grupos, dos grupos de DMed suplementada con aceite de oliva virgen o con frutos secos, y un grupo que recibió recomendaciones para seguir una dieta baja en grasas (DBG). Las variables basales y al cabo de 1 año de intervención fueron un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, medidas antropométricas y muestras de sangre para determinación del perfil lipídico y esteroides. Previamente, se han descrito las características detalladas de los sujetos de estudio, reclutamiento, intervención y seguimiento¹⁸ y los resultados principales de este subestudio, que demostró que los fitoesteroides en los alimentos suplementados contribuían a la reducción del cLDL al cabo de 1 año de intervención¹⁹. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado en un protocolo que fue aprobado por los comités éticos y de investigación clínica de todos los centros reclutadores.

Estudio EPIC. Los sujetos estudiados eran participantes del estudio EPIC-España, un estudio prospectivo diseñado para investigar los determinantes dietéticos del cáncer, que incluye a 41.440 voluntarios sanos, con una edad de 30-69 años en el momento del reclutamiento, pertenecientes a 5 regiones, 3 en el norte (Asturias, Navarra y Guipúzcoa) y 2 en el sur (Murcia y Granada)²⁰. Se estudió a 883 personas incluidas en un estudio de casos y controles anidado dentro de la cohorte española EPIC, 299 casos que habían sufrido un infarto de miocardio detectado durante una media de seguimiento de 10 años y 584 controles sanos, apareados por sexo, edad y fecha de reclutamiento. Las variables recogidas mediante cuestionarios para cada individuo eran componentes del estilo de vida, incluidos el consumo de alimentos y nutrientes y el hábito de fumar; historia clínica, que comprendía el diagnóstico previo de hipertensión, hiperlipemia, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular y uso de medicamentos; medidas antropométricas y una muestra de sangre, que se obtuvo tras ayuno nocturno en cerca de un 60% de los individuos, para determinar perfil lipídico y esteroides. Los resultados principales de este subestudio del estudio EPIC, que indican una relación inversa entre

la fitoesterolemia y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, se han publicado recientemente²¹. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado, que fue aprobado por los comités éticos y de investigación clínica correspondientes.

Estudio con un producto lácteo enriquecido con fitoesteroles. Se trata de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, diseñado para averiguar el efecto hipocolesterolemizante de una leche desnatada enriquecida con fitoesteroles en pacientes con hipercolesterolemia moderada. El estudio consistió en un período de lavado y dos períodos de 4 semanas en los que se consumía 500 ml diarios de leche placebo o leche semidesnatada suplementada con 2 g de fitoesteroles. El estudio se efectuó en los hospitales de Bellvitge y Clínic de Barcelona en 56 pacientes con hipercolesterolemia que presentaban cifras de colesterol total entre 190 y 300 mg/dl, con valores de triglicéridos < 300 mg/dl. Todos los participantes seguían una dieta hipolipemiente estándar y 11 estaban bajo tratamiento estable con estatinas. Al final de cada período se obtuvieron registros de consumo de alimentos de 7 días y de adherencia a las leches probadas, medidas antropométricas y una muestra de sangre en ayunas para determinar perfil lipídico y esteroides en plasma. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado del protocolo, que aprobaron los comités éticos y de investigación clínica correspondientes.

Dietas

En los tres estudios la ingesta de fitoesteroles y sus componentes principales con la dieta habitual se estimó a partir de la base de datos de alimentos españoles desarrollada por Jimenez-Escrig et al²².

Estudio PREDIMED. Los participantes agrupados en las dos dietas mediterráneas recibieron provisiones gratuitas de aceite de oliva virgen (1 l/semana) o frutos secos (30 g/día, distribuidos en 15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas). A los sujetos que recibían suplementos con aceite se les recomendó consumir un mínimo de 50 ml de aceite al día. La ingesta de alimentos basal y al año de intervención se evaluó mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de 137 alimentos previamente validado²³.

Estudio EPIC. La información sobre la ingesta de alimentos durante el año previo a la selección se recogió mediante una historia dietética validada²⁴. La ingesta de energía y nutrientes se estimó utilizando una tabla de conversión en una base de datos computarizada recopilada especialmente para el estudio EPIC de España²⁵.

Estudio con un producto lácteo enriquecido con fitoesteroles. Las leches desnatadas activa y placebo del estudio tenían una composición similar, excepto por el enriquecimiento de la leche activa con 4 g de fitoesteroles por litro. Las cantidades consumidas de las dos leches durante los períodos dietéticos respectivos fueron de 500 ml/día. Se obtuvieron registros de consumo de alimentos de 7 días, en la tercera semana del período de preinclusión y en la cuarta semana de cada período de tratamiento para determinar cambios en la dieta habitual y evaluar la ingesta de macronutrientes. La composición de las dietas se calculó con el programa Food Processor Plus, versión 10.4 software de ESHA Research, Salem, Estados Unidos, adaptado a las bases de datos de nutrientes de alimentos específicos mediterráneos.

Tabla 1

Características clínicas, lípidos, consumo de fitoesteroles y esteroides distintos del colesterol plasmáticos al inicio y tras 1 año de intervención en el estudio PREDIMED

Variables	Dieta mediterránea (n = 72)	Dieta baja en grasa (n = 34)	p ^a
Edad, años	65,6 ± 6,2	67,6 ± 6,6	0,12
Varones	42 (58)	20 (59)	0,96
IMC	28,2 ± 2,9	29,4 ± 3,9	0,07
Lípidos (mg/dl)			
Colesterol total			
Basal	208 ± 33	203 ± 31	0,34
1 año	201 ± 30	202 ± 31	0,91
p ^b	0,007	0,818	
Triglicéridos			
Basal	117 ± 48	144 ± 89	0,051
1 año	119 ± 50	135 ± 67	0,17
p ^b	0,689	0,525	
cHDL			
Basal	53 ± 14	54 ± 12	0,87
1 año	55 ± 14	54 ± 11	0,72
p ^b	0,025	0,838	
cLDL			
Basal	131 ± 29	122 ± 25	0,11
1 año	124 ± 27	121 ± 26	0,60
p ^b	< 0,001	0,75	
Fitoesteroles dietéticos			
Basal	353 ± 108	369 ± 130	0,52
1 año	463 ± 168	394 ± 135	0,04
p ^b	< 0,001	0,45	
Esteroides plasmáticos (μg/mg)			
Sitosterol/colesterol			
Basal	2,29 ± 1,22	2,22 ± 1,20	0,79
1 año	2,49 ± 1,37	2,30 ± 1,11	0,49
p ^b	0,020	0,46	
Latosterol/colesterol			
Basal	1,44 ± 0,62	1,45 ± 0,89	0,93
1 año	1,45 ± 0,69	1,50 ± 0,73	0,75
p ^b	0,82	0,64	

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

^ap calculada por *t-test* no apareado o χ^2 (comparación entre grupos).

^bp calculada por *t-test* apareado o prueba de Wilcoxon (comparación entre valores basales y al año).

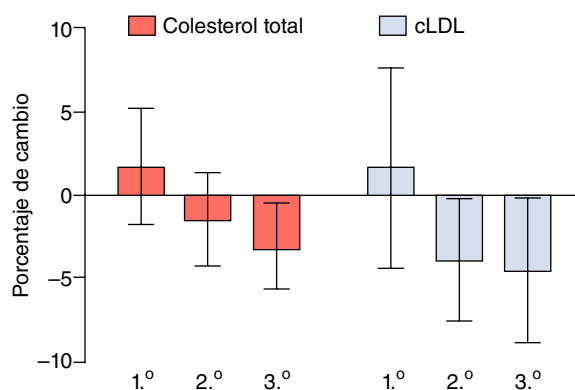


Figura 1. Porcentaje de cambio de colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) plasmáticos (mmol/l) en 1 año en los terciles de cambio del cociente de sitosterol ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$) (inferior, $\leq -0,12$; medio, $-0,13$ a $-0,30$; superior, $\geq 0,31$) en toda la cohorte PREDIMED estudiada. Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95%. Aunque se observa una clara tendencia a mayor reducción de colesterol y LDL con un mayor aumento del sitosterol plasmático, los valores de p no llegan a la significación estadística ($p = 0,063$ para el colesterol total y $p = 0,132$ para el cLDL).

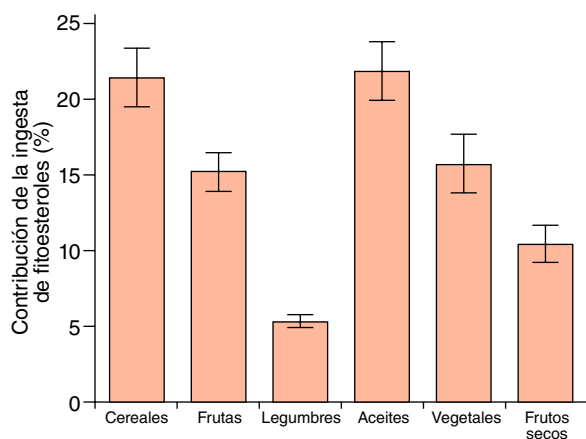


Figura 2. Contribución de los grupos de alimentos vegetales a la ingesta diaria estimada de fitoesteroles a los 12 meses de intervención en los participantes del estudio PREDIMED.

Análisis de laboratorio

En los tres estudios presentados las muestras de plasma se codificaron y se remitieron a un laboratorio central para su conservación a -80 °C hasta el momento del análisis. El colesterol y los triglicéridos se determinaron por procedimientos enzimáticos estándar. El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se determinó por un método de precipitación. En todas las muestras de plasma la concentración de cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald²⁶, excepto en el estudio EPIC cuando la concentración de triglicéridos era > 300 mg/dl o las muestras no se habían recogido en ayunas, en cuyo caso se determinó por el método homogéneo de Daiichi Pure Chemicals Company (N-geneous® LDL, Genzyme Diagnostics, Cambridge, Estados Unidos).

Las concentraciones de los esteroides distintos del colesterol se determinaron por cromatografía de gases utilizando una modificación del método de Heinemann et al²⁷. Como estándar interno se añadió al plasma 0,1 ml de epicoprostanol (2 μg). Tras hidrólisis alcalina, extracción y derivación a trimetilsilil ésteres, los esteroides se cuanti-

Tabla 2

Características clínicas, lípidos, fitoesteroides de la dieta y esteroides plasmáticos en 883 participantes del estudio EPIC

Variables	Media (intervalo)
Edad (años)	54,2 (36,3-67,1)
IMC	29 (18,6-53,6)
Lípidos (mg/dl)	
Colesterol total	225 (111,5-404,6)
Triglicéridos a 1 año	134 (15,4-935,8)
cHDL a 1 año	52 (20,9-143,2)
cLDL	147 (40,7-325,7)
Fitoesteroides dietéticos (mg/día) a 1 año	314 (26,1-850,7)
Esteroides plasmáticos ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	
Cociente latosterol/colesterol	1,68 (0,28-6,37)
Cociente sitosterol/colesterol	1,47 (0,14-4,94)

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

ficaron en una columna capilar no polar de 30-m (TRB-Esterol, Teknokroma, Barcelona) equipada con detector de ionización de llama en un aparato de cromatografía de gases (Autosystem™, Perkin Elmer, Norwalk, Estados Unidos). En cada serie se cuantificaron el latosterol como biomarcador de síntesis y el sitosterol como biomarcador de absorción. Los esteroides se expresan como cocientes de colesterol ($\mu\text{g}/\text{mg}$ colesterol). Los coeficientes de variación entre los análisis e intraanálisis fueron del 5 y el 3,2% para el latosterol y del 2 y el 1,8% para el sitosterol, respectivamente.

Análisis estadísticos

Las variables continuas con distribución normal o sesgada se expresan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana [rango intercuartílico], respectivamente, y las variables cualitativas, como número (%). Las comparaciones entre distintas variables se efectuaron mediante pruebas estadísticas ANOVA, χ^2 o Kruskal-Wallis, según fuera apropiado. En los dos estudios de intervención, la comparación del efecto se hizo con *t-test* apareado o prueba de Wilcoxon. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete informático SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos) y la significación se estableció como $p < 0,05$.

Resultados

Estudio PREDIMED

La tabla 1 muestra que al inicio los dos grupos de intervención tenían características similares, tanto clínicas como en cifras de lípidos (con una diferencia cercana a la significación para los triglicéridos), ingesta habitual de fitoesteroides con la dieta y concentraciones de esteroides circulantes ajustados por colesterol. Tras 1 año de intervención, en el grupo de dieta mediterránea, comparado con el de dieta baja en grasa, se observó una reducción de colesterol total y cLDL, junto con un aumento del cHDL. Al mismo tiempo, aumentó la ingesta de fitoesteroides con la dieta habitual y el cociente sitosterol/colesterol plasmático.

La figura 1 muestra los porcentajes de cambio de colesterol total y cLDL al cabo de un año de intervención dietética en todos los individuos del estudio en función de los terciles de sitosterol ajustado por colesterol. Los resultados muestran que en los individuos en que aumentan más las concentraciones de sitosterol, lo que refleja de modo objetivo un mayor aporte de fitoesteroides dietéticos, es mayor la reducción de colesterol total y cLDL, si bien no se alcanza la significación estadística.

La figura 2 muestra la contribución de los principales grupos de alimentos vegetales de la dieta habitual a la ingesta estimada de fitoesteroides tras 1 año de intervención. En todos los sujetos de

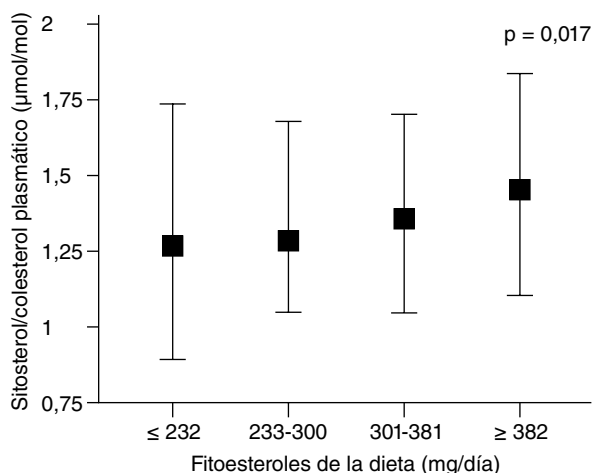
Tabla 3

Respuesta de los lípidos y esteroides plasmáticos a la leche placebo y la leche con fitoesteroides en 44 pacientes hipercolesterolémicos

Variables	Leche placebo	Leche con fitoesteroides	Porcentaje de cambio	p*
Lípidos (mg/dl)				
Colesterol total	255 ± 34	241 ± 36	-5,5	0,005
cLDL	171 ± 29	164 ± 31	-4,1	0,044
cHDL	52 ± 13	52 ± 12	0	0,804
Triglicéridos	142 ± 85	123 ± 42	-13,4	0,078
Esteroides/colesterol (µg/mg)				
Latosterol	1,98 ± 1,15	2,42 ± 1,36	22,2	0,002
Sitosterol	1,86 ± 0,77	3,64 ± 1,90	95,7	< 0,001

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

*T-test apareado.

**Figura 3.** Concentración de sitosterol plasmático ajustada por colesterol (mediana e intervalo intercuartílico) según los cuantiles de ingesta de fitoesteroides.

estudio las principales fuentes de fitoesteroides fueron los aceites (esencialmente aceite de oliva), seguido por los cereales y después los vegetales y frutas en un grado similar, mientras que la contribución de legumbres y frutos secos fue menor. Sin embargo, en el grupo suplementado con frutos secos, éstos fueron el segundo alimento vegetal que más contribuyó a la ingesta de fitoesteroides.

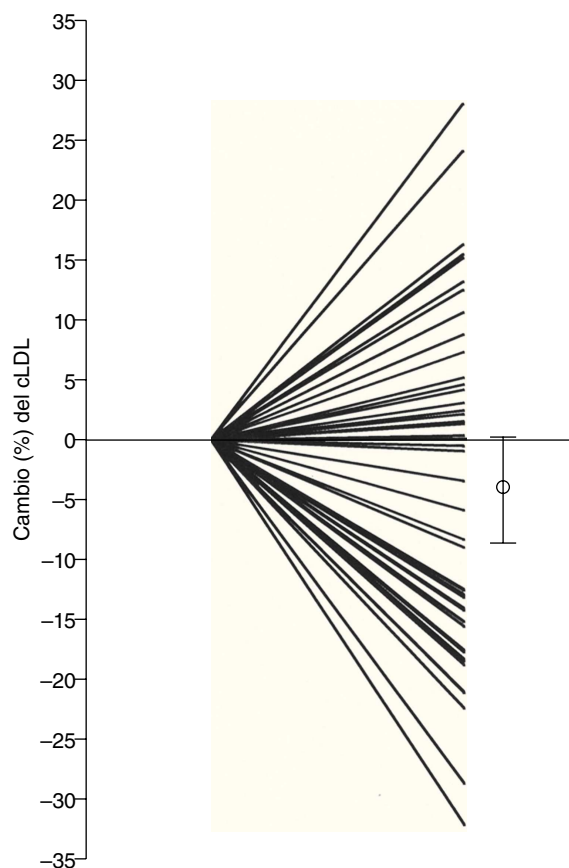
Estudio EPIC

Las características de los participantes del estudio EPIC se muestran en la tabla 2. Debido al diseño del estudio original de casos y controles de enfermedad coronaria, la mayoría de los participantes eran varones (n = 701, 78%).

En la figura 3 se observa el aumento de la concentración de sitosterol ajustado por colesterol cuando aumenta la ingesta de fitoesteroides de la dieta, lo que refleja su absorción.

Estudio con suplementación de fitoesteroides

Terminaron el estudio 44 pacientes (22 varones y 22 mujeres), con una media de edad de 49 (intervalo, 21-72) años, un índice de masa corporal (IMC) de 26,6 ± 3 y cifras lipídicas basales compatibles con hipercolesterolemia moderada: colesterol total, 264 mg/dl, y triglicéridos, 137 (intervalo, 61-274) mg/dl. Doce pacientes recibían tratamiento estable con estatinas. La tabla 3 muestra las concentraciones de lípidos y esteroides tras la leche placebo y la leche enriquecida en fitoesteroides, con los porcentajes de cambio entre ambos períodos. El consumo de la leche con fitoesteroides se asoció a reducciones significativas del colesterol total y el cLDL, sin cambios del

**Figura 4.** Cambios individuales (porcentaje) del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) tras el período de leche con fitoesteroides respecto al período de leche placebo. La barra situada a la derecha representa la media con el intervalo de confianza del 95% del porcentaje de cambio.

cHDL, y una reducción casi significativa de los triglicéridos. Los pacientes en tratamiento con estatinas respondieron de modo similar que los no tratados (datos no mostrados). El consumo del suplemento de fitoesteroides causó un aumento moderado del latosterol, reflejando un incremento de la síntesis hepática de colesterol compensando en parte la reducción de su absorción, mientras que las cifras medias de sitosterol se duplicaron.

La figura 4 muestra la dispersión de respuestas del cLDL a la leche con fitoesteroides, que osciló entre un aumento del 27% y una reducción máxima del 32%. En cambio, el sitosterol ajustado por colesterol aumentó en todos los participantes (fig. 5A), lo que indica una excelente adherencia a la intervención. Por otra parte, el latosterol plasmático aumentó en promedio, pero la respuesta no fue homogénea (fig. 5B), lo cual refleja la variabilidad entre

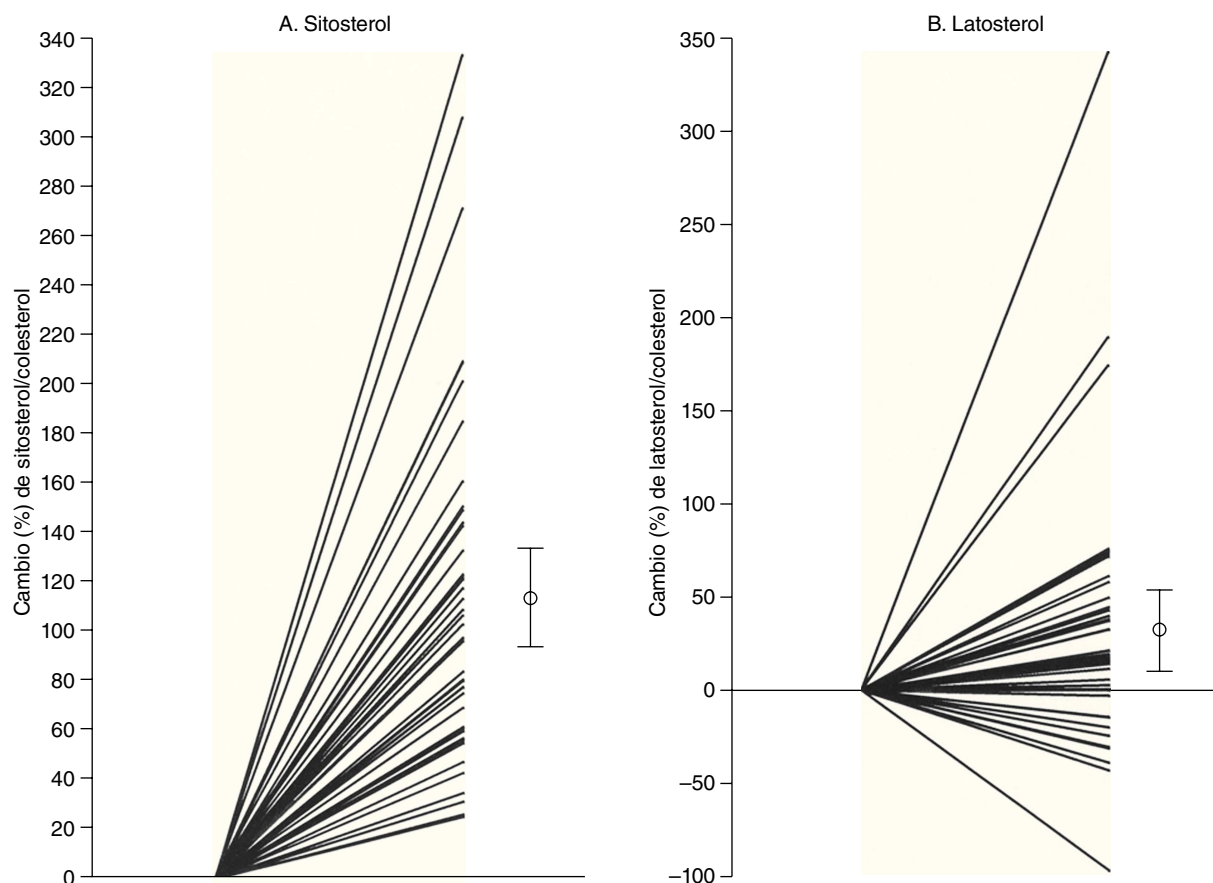


Figura 5. Cambios individuales (porcentaje) del sitosterol y latosterol ajustados por colesterol tras el período de leche con fitoesteroles respecto al período de leche placebo. La barra situada a la derecha representa la media con el intervalo de confianza del 95% del porcentaje de cambio.

individuos de los mecanismos de control de la síntesis de colesterol.

Discusión

Los resultados de los estudios presentados en este trabajo muestran la relación entre los fitoesteroles ingeridos, ya sea con la dieta habitual o mediante una leche enriquecida en fitoesteroles, y la concentración de estos compuestos en plasma; el sitosterol es el marcador escogido por ser el fitoesterol mayoritario en los alimentos. Cuando aumenta la ingesta de fitoesteroles con la dieta, también aumenta su concentración en sangre, lo cual indica que, por muy limitada que sea su absorción intestinal^{1-4,14-17,27}, pasan a la circulación cantidades suficientes como para ser detectadas con técnicas muy precisas como la cromatografía de gases. En los subestudios PREDIMED y EPIC, la ingesta de fitoesteroles con la dieta habitual se relacionó con un aumento de sus concentraciones plasmáticas, lo cual confirma y extiende los resultados de estudios previos^{14,28}. El aumento es más marcado cuando la cantidad ingerida de fitoesteroles es mayor, como en el caso de la leche suplementada, lo que refleja la adherencia a la ingesta de estos productos¹⁴.

Es bien sabido que los suplementos de fitoesteroles en dosis de gramos reducen la colesterolemia alrededor de un 10%²⁻⁶, pero es mucho menos conocido que este efecto, si bien menor, también se manifiesta con las dosis de miligramos que ingerimos con los alimentos vegetales de la dieta habitual^{9,10}. En el estudio PREDIMED, cuyos participantes son personas mayores con alto riesgo cardiovascular, los participantes adscritos al grupo de dieta mediterránea, que habían aumentado la concentración de sitosterol plasmático, reflejo

de un mayor consumo de fitoesteroles con la dieta rica en aceite de oliva o frutos secos, mejoraron el perfil lipídico después de 1 año de intervención nutricional. Estos resultados indican que hay una relación entre el aumento de la ingesta de fitoesteroles, documentado por encuesta dietética y confirmado por el aumento de sus concentraciones en plasma, y la disminución de las cifras circulantes de colesterol total y cLDL (fig. 1).

En el tercer estudio, la reducción media del cLDL asociada a la suplementación de 2 g de fitoesteroles por día fue de alrededor de un 5%, pero hubo una notable diversidad de respuestas (fig. 4). Sin embargo, pese a la gran variabilidad interindividual que existe en la eficiencia de absorción de esteroides², las concentraciones plasmáticas de sitosterol aumentaron en todos los individuos (fig. 5A), lo que refleja, una vez más, que son marcadores objetivos de la ingesta de fitoesteroles y, en esta situación, de adherencia a la intervención.

La controversia que existe sobre el presunto riesgo cardiovascular de las cifras elevadas de fitoesteroles en plasma dentro de un intervalo fisiológico^{13,14} se contradice con su asociación al contenido en fitoesteroles de la dieta habitual, ya que una alimentación rica en fitoesteroles lo es en vegetales, sobre todo semillas, legumbres y frutos secos¹; por lo tanto, es saludable por definición. En el estudio de casos de enfermedad coronaria y controles efectuado en la cohorte EPIC, del cual se derivan los datos aquí presentados, los fitoesteroles circulantes se relacionaron inversamente con el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria, lo cual puede atribuirse al hecho de que sean tanto indicadores de una dieta saludable como biomarcadores de una absorción intestinal de esteroides eficiente, que se asocia inversamente con el síndrome metabólico²¹.

En conclusión, los resultados presentados indican que el aumento del consumo de fitoesteroles, con la dieta habitual o con alimentos suplementados, incrementa las concentraciones de sitosterol en plasma. A su vez, las cifras elevadas de fitoesteroles circulantes se relacionan con un mejor perfil lipídico y son marcadores de una dieta saludable, con una ingesta abundante de alimentos vegetales, o bien reflejan de modo objetivo la adherencia a la ingesta de alimentos suplementados con fitoesteroles.

Bibliografía

- Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res*. 2002;41:457-500.
- Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2000;151:357-79.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:533-49.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol*. 2005;96:15D-22D.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, for the Stressa Workshop Participant. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:965-78.
- Demonty I, Ras RT, Van der Knaap HCM, Duchateau GSMJE, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009;139:271-84.
- 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;75:1000-4.
- Ostlund RE Jr, Racette SB, Stenson WF. Inhibition of cholesterol absorption by phytosterol-replete wheat germ compared with phytosterol-depleted wheat germ. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1385-9.
- Andersson SW, Skinner J, Ellegard L, Welch AA, Bingham S, Mulligan A, et al. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1378-85.
- Klingberg S, Ellegard 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;87:993-1001.
- Von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:10D-4.
- Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290:1771-5.
- Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;186:12-9.
- 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;64:385-402.
- Miettinen TA, Tilvis RS, Kesaniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol*. 1990;131:20-31.
- Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption: influence of body weight and the role of plant sterols. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:466-71.
- Santosa S, Varady KA, AbuMweis S, Jones PJ. Physiological and therapeutic factors affecting cholesterol metabolism: does a reciprocal relationship between cholesterol absorption and synthesis really exist? *Life Sci*. 2007;80:505-14.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al for the PREDIMED study investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
- Escuriol V, Cofán M, Serra M, Bulló M, Basora J, Salas-Salvado J, et al. Serum sterol responses to increasing plant sterol intake from natural foods in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr*. 2009;48:373-82.
- González CA, Navarro C, Martínez C, Quiros JR, Dorronsoro M, Barricarte A, et al. Grupo EPIC de España. El estudio prospectivo europeo sobre dieta, cáncer y salud (EPIC) en España. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:781-5.
- Escuriol V, Cofán M, Moreno-Iribas C, Larranaga N, Martínez C, Navarro C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res*. 2009 [Epub ahead of print].
- 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;54:3462-71.
- Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22:512-9.
- EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. *Foods*. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S91-9.
- EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. II. *Nutrients*. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S100-9.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- Heinemann T, Axtmann G, Von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:827-31.
- Sarkkinen ES, Uusitupa MI, Gylling H, Miettinen TA. Fat-modified diets influence serum concentrations of cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects. *Metabolism*. 1998;47:744-50.