



## Trabajo Original

### Efecto de esteroides vegetales en la reducción del colesterol plasmático: ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego

*Effect of plant sterols in reducing plasma cholesterol: crossover double-blind randomized clinical trial*

Ismael San Mauro-Martín<sup>1,6</sup>, Luis Collado-Yurrita<sup>1</sup>, Javier Andrés Blumenfeld-Olivares<sup>2</sup>, María Ángeles Cuadrado-Cenzual<sup>3</sup>, María Elisa Calle-Purón<sup>4</sup>, Marta Hernández-Cabria<sup>5</sup>, Elena Garicano-Vilar<sup>6</sup>, Eva Pérez-Arruche<sup>2</sup>, Esperanza Arce-Delgado<sup>2</sup> y María José Ciudad-Cabañas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario El Escorial. Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. <sup>5</sup>Departamento de Nutrición. Corporación Alimentaria Peñasanta S.A. Asturias. <sup>6</sup>Centros de Investigación en Nutrición y Salud S.L. Madrid

## Resumen

**Introducción:** la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular. Los esteroides vegetales se han postulado como agentes reguladores y beneficiosos para el control de esta.

**Objetivo:** analizar el efecto de los esteroides vegetales añadidos en una leche en la reducción del colesterol plasmático en adultos jóvenes.

**Métodos:** ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado. Los esteroides (2,24 g diarios) fueron administrados en dos tomas de 350 ml de una leche comercial desnatada, durante dos periodos de 3 semanas, separados por una "fase de lavado" de 2 semanas, en el grupo experimental. Al grupo control se le administró la misma cantidad de leche desnatada, sin esteroides. Tanto al inicio como al final de cada periodo de intervención se extrajeron muestras sanguíneas. Se analizaron la composición corporal, hábitos de salud y los siguientes marcadores sanguíneos: perfil lipídico, hematológico, inflamación, etc.

**Resultados:** se incluyeron 54 personas en el estudio con una edad media de 38,8 ± 7,3 años. La diferencia porcentual entre los marcadores basales y finales para el colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos y colesterol no-HDL fueron del 9,73%, 12,5%, 1,9%, 3,15% y 13,2%, respectivamente. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control, para todos los marcadores analizados excepto para los triglicéridos.

**Conclusión:** los esteroides vegetales suministrados en un alimento de consumo habitual, como la leche, pueden ser una estrategia terapéutica no farmacológica para el control de la hipercolesterolemia de alto interés sanitario.

#### Palabras clave:

Colesterol. Riesgo cardiovascular. Esteroides vegetales. Lipoproteínas de baja densidad (LDL).

## Abstract

**Introduction:** Hypercholesterolemia is one of the most relevant risk factors in cardiovascular disease, and plant sterols have been postulated as beneficial regulator agents for the control of the disease.

**Objective:** Analyze the effect of added plant sterols in milk in reducing plasma cholesterol in young adults.

**Methods:** A randomized, clinical controlled trial, double-blind crossover study. Sterols (2.24 g per day) were administrated in two doses of 350 ml of commercial skimmed milk, during two phases of three weeks respectively separated by a washout period of 2 weeks, in the experimental group. The same amount of skimmed milk was administrated to the control group, but with no sterols. At the beginning and end of each phase blood draws were performed. Anthropometric data and health habits were analyzed and the following blood laboratory markers: lipid profile, hematology, inflammation, etc. were collected.

**Results:** Fifty four people were included in the study with an average age of 38.8 ± 7.3 years. Differences between baseline and final scores percentage were 9.73 %, 12.5 %, 1.9 %, 3.15 % y 13.2 % for total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and No HDL-cholesterol, respectively. Statistically significant differences were found between the experimental group and the control group for all biomarkers analyzed except for triglycerides.

**Conclusion:** Plant sterols supplied in commonly consumed food, such as milk, may be a non- pharmacological therapeutic strategy of hypercholesterolemia with high health interest.

#### Key words:

Cholesterol. Cardiovascular risk. Plant sterols. Low density lipoproteins (LDL).

Recibido: 16/09/2015  
Aceptado: 27/10/2015

San Mauro-Martín I, Collado-Yurrita L, Blumenfeld-Olivares LA, Cuadrado-Cenzual MA, Calle-Purón ME, Hernández-Cabria M, Garicano-Vilar E, Pérez-Arruche E, Arce-Delgado E, Ciudad-Cabañas MJ. Efecto de esteroides vegetales en la reducción del colesterol plasmático: ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego. Nutr Hosp 2016;33:685-691

#### Correspondencia:

Ismael San Mauro Martín. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal s/n. 28030 Madrid  
e-mail: ismasmm@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un concepto genérico que agrupa patologías que afectan al corazón y al sistema vascular (1).

Actualmente las ECV son la principal causa de fallecimiento en el mundo, representando el 30% de todas las muertes (2), también en España (3).

La prevención y el manejo de la placa de ateroma, producido por el aumento de las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad de colesterol (LDL-c), se ha referido como uno de los principales factores de riesgo (4), y el uso de esteroides vegetales (EV) se ha postulado como una de las posibles estrategias de prevención (4-6).

Los EV son componentes bioactivos con funciones similares a la del colesterol en mamíferos. Son alcaloides esteroideos que difieren del colesterol en la cadena lateral. Las principales fuentes alimenticias de EV son aceites vegetales, margarinas, pan, cereales, frutas, hortalizas y frutos secos (7). Los más abundantes son el sitosterol y el campesterol, que representan un 80% de la ingesta de EV (8).

Los fitosteroides son conocidos por reducir el nivel de las LDL-c en suero sin modificar el de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) o triglicéridos (TG) (9,10). El consumo diario de alimentos enriquecidos con fitosteroides se utiliza ampliamente como una opción terapéutica para reducir el nivel de LDL-c en plasma y, por tanto, el riesgo de la enfermedad aterosclerótica (9).

Los expertos de la European Food Safety Authority (EFSA) confirman que el colesterol en sangre puede reducirse en un promedio de 7 a 10,5% si una persona consume de 1,5 a 2,4 g de EV/día; efecto observado generalmente dentro de las primeras 2-3 semanas. Los estudios a medio y largo plazo, de hasta 85 semanas, muestran que el efecto podría sostenerse durante todo ese período (11).

El efecto reductor de los EV sobre los niveles de colesterolemia se cree que ocurre, al menos en parte, por un mecanismo de competencia entre el colesterol biliar y el de la dieta, en las micelas mixtas (9). Esta competencia reduce la absorción intestinal entre un 20 y un 80% (4).

En las células del intestino, los EV se incorporan a las micelas mixtas. En la membrana del borde en cepillo, los esteroides se liberan de las micelas y se transportan dentro de la célula a través del transportador Niemann-Pick C1-like1. Una vez absorbidos, se metabolizan de diferentes maneras. La mayor parte de los EV sin colesterol internalizado retornan al lumen intestinal a través del ABCG5/ABCG8. Sin embargo, una proporción significativa del colesterol internalizado se somete a esterificación. El colesterol esterificado, junto con cantidades más pequeñas de EV sin colesterol esterificado, se incorporan a los quilomicrones emergentes que entran en el sistema linfático y en la circulación (8). Los alimentos con cantidades adicionales de EV causan una inhibición significativa de la absorción de colesterol, probablemente a través de la interrupción de la etapa de solubilización intraluminal (9,12).

Algunos metaanálisis (13-17) sostienen cómo el consumo de EV en alimentos enriquecidos reduce eficazmente las concentraciones en plasma de LDL-c y colesterol total (CT), manteniendo además los niveles de HDL-c.

## OBJETIVO

Analizar el efecto de los esteroides vegetales añadidos en una leche en la reducción del colesterol plasmático en adultos jóvenes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado, realizado en dos hospitales de la Comunidad de Madrid, Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid y el Hospital del Escorial de Madrid. Previo al inicio, fue presentado y aprobado por sus respectivos comités de bioética. Antes del estudio, los participantes recibieron la información sobre la finalidad del mismo y firmaron el consentimiento informado. Se realizaron dos fases de tres semanas cada una, separadas por un periodo de lavado de 2 semanas, pasando cada participante por ambas fases. Al inicio y al final de cada fase se realizaron extracciones de sangre. Durante un periodo de 3 semanas los sujetos ingirieron 2 vasos diarios de leche de 350 ml, administrando en ellos una cantidad de 2,24 g de EV diarios, para aquellos sujetos en el grupo experimental; y la misma cantidad de leche desnatada sin EV, al grupo control. Los EV fueron ingeridos con la leche comercial Naturcol (suministrada por la empresa Corporación Alimentaria Peñasanta S.A.), disponible en el mercado durante todo el estudio. Las leches fueron envasadas en blanco sin conocer ni sujetos ni investigadores el tipo de leche, diferenciadas únicamente por el color del tapón. Se usaron tablas de aleatorización por números para la asignación de grupos.

Los criterios de inclusión fueron: hombre y mujer, edad 18-50 años, CT > 200 mg/dl y/o TG > 150 mg/dl. Los criterios de exclusión: CT < 200 mg/dl, patología cardíaca (ictus, infarto de miocardio, angina de pecho), intolerancia a la lactosa, alergia a la proteína de leche de vaca, alergia a EV, obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30) o tratamiento farmacológico para el control del colesterol o TG: fibratos, estatinas, etc.

### TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo de los participantes se hizo para una diferencia  $\pm$  15% del CT, teniendo en cuenta una desviación estándar de 35 mg/dl, para un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 90%, y una tasa de pérdida del 10%.

## ANÁLISIS CLÍNICOS

La extracción de muestras para las pruebas analíticas se llevaron a cabo por personal sanitario, tras 12 horas de ayuno, en la Unidad de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid y del Hospital del Escorial y el Centro de Especialidades San Carlos de San Lorenzo del Escorial, siguiendo el protocolo estándar (18-20).

## VARIABLES Y FACTORES DE ESTUDIO

Los cuestionarios y el estudio antropométrico fueron realizados por un único investigador, entrenado, estandarizando previamente unos criterios de uniformidad y metodología a seguir. Las variables de estudio se incluyeron en un cuestionario *ad hoc*: género, edad, historial clínico y farmacológico, calidad de sueño, hábitos de salud, hábitos tóxicos como tabaco y alcohol, hábito intestinal, frecuencia de consumo de alimentos y actividad física. Además se midió el peso, la talla, perímetro de la cintura, IMC, % de grasa, % de grasa visceral, masa libre de grasa (kg) y % de agua. El peso, el IMC y la composición corporal se determinaron a través de una bioimpedancia eléctrica, tetrapolar, multifrecuencia (20 y 100 kHz), InBody Modelo 230. Para la medición se siguió el protocolo habitual estándar y las recomendaciones del fabricante. Para el perímetro de cintura se usó una cinta métrica flexible, no elástica, metálica y de anchura inferior a 0,1 mm-150 cm.

Los marcadores analíticos fueron: perfil lipídico (CT, HDL-c, LDL-c, TG, hematología [recuento de series blanca y roja]), glucosa e insulina, proteína C reactiva.

Además, se tuvieron en cuenta factores de confusión con una tabla de afinidad al cumplimiento de la ingesta (> 95%), y con un registro de frecuencias de consumo de alimentos para controlar la ingesta de alimentos que pueden influir en el metabolismo del colesterol al alza y a la baja; y control sobre la no modificación de los hábitos basales durante el ensayo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 21.0. En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de los datos sociodemográficos, antropométricos y de los valores lipídicos basales y finales bajo la ingesta de Naturcol y placebo. También se estudió la normalidad de los valores lipídicos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para analizar la eficacia de las ingestas de Naturcol y placebo se calculó la diferencia en los valores lipídicos antes y después de la ingesta, aplicándose la prueba T de Student para muestras relacionadas o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en función del cumplimiento del supuesto de normalidad de las variables dependientes. La eficacia de la intervención se ha comprobado mediante la comparación de las diferencias (final-basal) de las ingestas de la leche con EV y placebo, aplicándose para ello la prueba T de Student para mues-

tras relacionadas o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en función del cumplimiento del supuesto de normalidad de los incrementos lipídicos. Se calculó el tamaño del efecto como el cociente de la diferencia de medias con la desviación típica basal o leche con EV en su caso. El nivel de significación aplicado fue del 5%.

Este estudio siguió los principios éticos reconocidos por la Declaración de Helsinki, las recomendaciones de la buena práctica clínica, la actual legislación española que regula la investigación clínica en humanos, protección de datos personales y bioéticos (Decreto Real 561/1993 sobre ensayos clínicos y 14/2007, 3 Julio para la investigación biomédica).

## RESULTADOS

De los 59 participantes iniciales, 3 fueron excluidos por incumplimiento del tratamiento o de la metodología empleada, y 2 no completaron el ensayo, por lo que no se pudieron incluir en los resultados finales. Finalmente, 54 personas culminaron el estudio, 30 mujeres y 24 hombres, con una edad media de 38,8 ( $\pm$  7,3) años. Se comprobó la normalidad de las variables y que no presentaban diferencias significativas entre edad, peso, talla, género e IMC. Las características descriptivas de los sujetos se refleja en la tabla I.

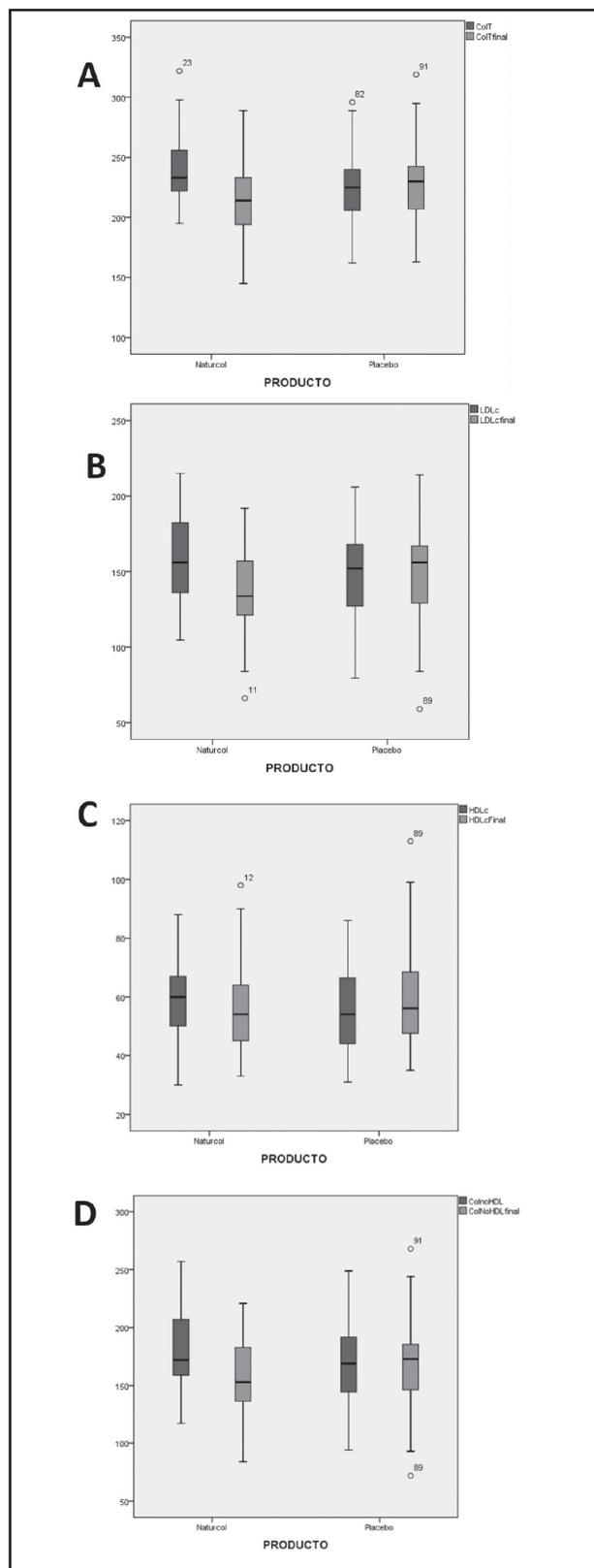
Tras la ingesta de las dos fases, observamos diferencias significativas entre la leche con EV y la leche placebo (Fig. 1). En la tabla II se representan los valores de los marcadores en el momento inicial y final de cada periodo.

Teniendo en cuenta la fase de 3 semanas de ingesta de la leche con EV, la diferencia entre los marcadores basales y finales son de 23,7  $\pm$  23,04 mg/dl, 21,7  $\pm$  22,84 mg/dl, 1,4  $\pm$  10,07 mg/dl, 6,8  $\pm$  54,07 mg/dl y 23,9  $\pm$  22,43 para el CT, el LDL-c, el HDL-c, los TG y el colesterol no HDL, respectivamente. Esto supone una reducción del 9,73%, 12,5%, 3,15% y 13,2% para el CT, LDL-c, TG y colesterol no HDL, respectivamente (Tabla III). Sin sufrir cam-

**Tabla I. Estadísticos descriptivos de la muestra**

	Hombres (n = 24) M ( $\pm$ DE)	Mujeres (n = 30) M ( $\pm$ DE)
Edad (años)	38,8 (7,3)	
Peso (kg)	76,8 (11,5)	61,5 (7,7)
Talla (m)	1,76 (0,5)	1,64 (0,7)
IMC	24,7 (3,3)	22,8 (2,6)
Grasa total (%)	20,5 (6,4)	29,7 (6,2)
Grasa visceral (kg)	7,8 (4,4)	6,5 (4,3)
Músculo (kg)	40,9 (13,4)	29,4 (10,9)

Las medias (M), con su desviación estándar (DE), de las variables antropométricas según el género. Muestra, peso, talla, IMC, grasa total, grasa visceral y músculo.



**Figura 1.** Diferencias entre la medida inicial, en gris oscuro, y la final, en gris claro, para CT (A), LDL-c (B), HDL-c (C), y colesterol no HDL (D) entre el tratamiento con Naturcol (leche con EV) y placebo.

**Tabla II.** Comparación de los valores basales y finales de los grupos Naturcol y placebo

	Naturcol		Placebo	
	Basal M (DE)	Final M (DE)	Basal M (DE)	Final M (DE)
CT mg/dL	236,8 (26,6)	213,6 (28,6)	225,9 (31,6)	228,6 (31,4)
LDL-c mg/dL	158,8 (29,2)	137,1 (26,6)	148,2 (31,4)	148,5 (32,6)
HDL-c mg/dL	57,9 (13,9)	56,5 (14,6)	56,2 (14,2)	59,1 (16,4)
TG mg/dL	99,4 (43,9)	92,6 (39,2)	98,6 (45,3)	97,8 (47,1)
Colesterol no HDL	179,5 (31,4)	155,6 (32,0)	168,7 (34,9)	168,9 (39,1)

Las medias (M), con su desviación estándar (DE), de las variables CT, LDL-c, HDL-c, TG, CT no HDL, expresadas en miligramos por decilitro, para la leche con EV y el placebo.

**Tabla III.** Diferencias en el porcentaje de reducción de cada marcador durante el tratamiento

	Tratamiento		p ANOVA
	Naturcol % (DE)	Placebo % (DE)	
Colesterol total	9,73 (9,7)	-1,46 (10,8)	< 0,001
LDL-c	12,5 (13,5)	-1,88 (18,09)	< 0,001
HDL-c	1,9 (8,2)	-3,4 (9,97)	0,02
TG	3,15 (29,3)	-0,613 (31,0)	0,547
Colesterol no HDL	13,2 (12,5)	-0,56 (16,59)	< 0,001

Las medias del porcentaje (%), con su desviación estándar (DE), de las diferencias (inicial-final), de las variables CT, LDL-c, HDL-c, TG, colesterol no HDL, para la leche con EV y el placebo.

bios considerables en las fracciones de HDL-c,  $1,4 \pm 10,07$  mg/dl para Naturcol, y un aumento de 3,9 mg/dl en el placebo (3,4%).

Los TG no siguieron una distribución normal y, por tanto, para comparar las medias de los grupos de tratamiento durante el estudio se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para 2 muestras relacionadas. Los resultados obtenidos mostraron que no había diferencia estadísticamente significativa entre los rangos de la variable TG al inicio y al final del estudio en cualquiera de los dos grupos de tratamiento. Tampoco hubo diferencias significativas entre los rangos de cada grupo de tratamiento al inicio y al final del estudio. Por tanto, el tratamiento con EV no produjo una reducción en los niveles de TG significativamente diferente con respecto al grupo placebo.

Se desarrolló un diseño cruzado, por lo que al tratarse de los mismos sujetos, no se deberían encontrar diferencias significativas entre las medias basales de los dos grupos de tratamiento si el periodo de lavado ha sido lo suficientemente largo como para partir de unas condiciones basales, en la segunda fase del

estudio, similares a las condiciones del inicio del estudio. Esto es debido a que las diferencias entre sujetos hiporrespondedores, normorrespondedores e hiperrespondedores, desaparecen. Sin embargo, se realizó la prueba T de Student para muestras relacionadas y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los resultados de colesterol total de los dos grupos al inicio del estudio. Lo mismo sucedió con LDL-c y colesterol no-HDL. Por tanto, se debe investigar si estas diferencias se deben al efecto de arrastre del tratamiento asignado en la primera fase.

## DISCUSIÓN

Revisada la literatura científica de los últimos años, observamos que hay importantes estudios valorando el beneficio del consumo de EV sobre los marcadores del riesgo cardiovascular, como ya concluía un metaanálisis de más de 40 ensayos clínicos (21).

Rocha M y cols. (2011) (22) exponen cómo la mayoría de los estudios consiguen una reducción del 8-14% de LDL-c, siendo las mejores dosis entre 2 y 2,5 g, sin encontrarse mayor beneficio al superar estas dosis, siendo necesario al menos 0,8-1 g/día para que se obtenga una mínima reducción de LDL-c. Por ello, la Food and Drug Administration y la European Food Safety Authority (EFSA) recomiendan no superar dosis de 3 g/día, ya que dosis superiores no presentan ninguna ventaja. Tan solo se recomienda el control de la ingesta de EV a personas que padecen sitosterolemia (23). Parte de la variabilidad de los resultados se debe entre otros motivos al uso de distintos esteroides, a los distintos tiempos de ingesta, distintos niveles basales de colesterol, a la existencia o no de control de dieta complementaria y a cambios de hábitos durante el ensayo, a la matriz usada, el momento de ingesta y a la dosis administrada. Esta variabilidad va desde el 5 al 25% de descenso de LDL-c (22).

Actualmente los productos funcionales incluyen una dosis única de 2 g/día, por lo que parte de los ensayos más recientes arrojan eficacia en este formato. Otros trabajos (24) han basado su objetivo en comparar la eficacia dependiente de la dosis, concluyendo que una dosis única era igual de eficaz que 3 dosis/día.

Los alimentos enriquecidos en EV poseen un efecto reductor del LDL-c bien documentado (25), además de una reducción eficaz de las concentraciones de CT, y un aumento de las concentraciones de EV en plasma (26).

Clifton PM y cols. (2004) (27), que analizaron las diferencias del uso de los EV en distintas matrices, concluyeron que la matriz del alimento donde se incluyen puede ser determinante en los resultados. Así, los niveles de CT y LDL-c en suero se redujeron significativamente por el consumo de alimentos enriquecidos en fitoesteroides: con leche (8,7 y 15,9%, respectivamente) y con yogur (5,6 y 8,6%, respectivamente). Los niveles de LDL-c en suero disminuyeron significativamente un 6,5% con el pan y un 5,4% con el cereal. Ambos fueron significativamente menos eficaces que la leche enriquecida con EV ( $p < 0,001$ ). Las matrices en las que se obtiene mejor efecto en la reducción del LDL-c, por orden, son: la leche, el yogur, el pan y los cereales.

San Mauro Martín I y cols. (2014) (6) determinaron la eficacia de una leche enriquecida en fitoesteroides (2,24 g/día) para la disminución de marcadores de ECV, en un diseño clínico, doble ciego y cruzado de 2 fases de intervención de 3 semanas respectivamente y separadas por un periodo de lavado de 2 semanas. Las diferencias entre los marcadores basales y finales para el LDL-c, CT y TG fueron de  $19,47 \pm 29,10$  mg/dl ( $p = 0,009$ ),  $24,47 \pm 30,68$  mg/dl ( $p = 0,003$ ), respectivamente.

Casas-Agustench P y cols. (2012) (28) examinaron los efectos de la leche desnatada (LD) con EV (0,1% de grasa láctea) y la leche semidesnatada (LS) con grasa vegetal (GV) (0,1% de grasa láctea más 1,5% de grasa vegetal) sobre los lípidos y los esteroides séricos en individuos hipercolesterolémicos. Cuarenta y tres sujetos con LDL-c  $> 1,300$  mg/l fueron asignados aleatoriamente a 3 periodos de tratamiento (control LD, LD-EV y LS-GV), de 4 semanas, con 500 ml de leche con o sin 3-4 g de ésteres de EV (2 g de EV libres). Comparado con el control, el LDL-c se redujo en un 8 y 7,4% ( $p < 0,015$ , ambos) en los periodos de LD-EV y LS-GV, respectivamente. El ratio de latosterol:colesterol sérico aumentó un 11-25%, mientras que los ratios sitosterol:colesterol y campesterol:colesterol aumentaron un 70-120% con ambas leches fortificadas.

Sin embargo, la eficacia relativa de los EV como suplementos (cápsulas), en comparación con otras formas dietéticas, todavía necesita ser determinada. El análisis detallado de Amir Shaghghi y cols. (2013) (25) no mostró diferencias significativas entre el efecto reductor del LDL-c de los suplementos de EV (-12 mg/dl; 95% IC -0,39 a -0,24;  $p < 0,0001$ ) vs. los alimentos enriquecidos con EV (-12 mg/dl; 95% IC -0,35 a -0,27;  $p < 0,0001$ ). Pero el consumo de suplementos sí disminuyó las concentraciones de LDL-c en 12 mg/dl (IC del 95%: -0,39 a -0,23;  $p < 0,000$ ) en comparación con el placebo.

Un estudio (29) de diseño y resultados similares al nuestro, con 19 sujetos y 2 periodos de administración de EV, de 15 y 30 días, obtuvo una disminución parecida, en ambos periodos, de los niveles de LDL-c iniciales y finales, obteniéndose unas reducciones de un 9,61% y un 6,69%, respectivamente. En otro estudio (30) con un grupo de dieta y un grupo con suplemento de EV (2 g/día) se evidenció en este último una disminución significativa en el CT (6,4%) y LDL-c (9,9%).

Al igual que otros autores (31,32), hemos analizado si la eficacia de los EV es dependiente de los niveles basales de los sujetos, encontrando mayor descenso de LDL-c cuanto mayor es el nivel basal al inicio del tratamiento.

En el metaanálisis de Ras RT y cols. (2014) (33) se incluyeron 124 estudios. Se administraron EV y estanoles vegetales en 129 y 59 estratos, respectivamente; los restantes utilizaron una mezcla de ambos. La dosis media de fitoesteroides fue de 2,1 g/día. La toma de 0,6 a 3,3 g/día de fitoesteroides redujo gradualmente, en promedio, un 6-12% las concentraciones de LDL-c. Cuando se analizaron por separado los EV y estanoles vegetales se observaron relaciones claras y comparables dosis-respuesta.

Musa-Veloso K y cols. (2011) (34) observaron que las reducciones máximas de LDL-c por los EV (16,4%) y el éster de estanol vegetal (17,1%) fueron significativamente mayores que las reduc-

ciones máximas de LDL-c obtenidas por los EV (8,3%) y el éster de esteroles vegetal (8,4%).

Hasta hace poco se creía que los EV tenían poco o ningún impacto sobre TG en sangre. Sin embargo, los estudios realizados individualmente carecían posiblemente del poder estadístico para detectar las modestas disminuciones de TG. Nuestros resultados no exponen diferencias significativas al respecto. Sin embargo, un análisis en profundidad sobre el tema es el de los doce ensayos aleatorios controlados, analizados por Demonty I y cols. (2013) (35).

Con respecto al posible efecto de arrastre y el posible efecto de comienzo en el grupo control o en el de estudio, se tuvo en cuenta que el proceso de metabolismo, excreción y, por tanto, funcionalidad del esteroles en el humano no es superior a 2 días (36); además de implantar un sistema de lavado de 2 semanas, acorde con otras experiencias similares con buenos resultados (6,37,38).

## CONCLUSIÓN

Según los resultados, se puede afirmar que una dosis diaria de 2,24 g de EV suministrados en leche, pueden representar una estrategia terapéutica, no farmacológica, de control y manejo de la hipercolesterolemia.

## AGRADECIMIENTOS

A CAPSA por su colaboración. A la Unidad de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid. Al Departamento de Medicina, UCM, al Hospital el Escorial y centro de especialidades San Carlos del Escorial. A Microcaya S.A.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Este estudio siguió los principios éticos reconocidos por la Declaración de Helsinki (revisado Hong-Kong en Septiembre, 1989 y en Edimburgo, Escocia en 2000), las recomendaciones de la buena práctica clínica EEC (documento 111/3976/88, Julio 1990), la actual legislación española que regula la investigación clínica y biomédica en humanos, protección de datos personales y bioéticos (Decreto Real 561/1993 sobre ensayos clínicos y 14/2007, 3 Julio para la investigación biomédica).

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Actualizado: enero de 2015. Citado 10 marzo 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- World Health Organization. Global status report on non communicable diseases. Geneva; 2010. Citado 10 marzo 2015. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf)
- De Oya M. Colesterol-HDL y mortalidad cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51:988-90.
- San Mauro Martín I, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ, Cuadrado Cenual MA, Hernández Cabria M, Calle Purón ME. Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular con leche enriquecida en esteroles en población joven adulta; ensayo clínico controlado aleatorizado y cruzado. *Nutr Hosp* 2014;30(4):945-51.
- National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp3full.pdf>
- Alonso Karlezi RA, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6(G):24-35.
- Peñalvo JL, Oliva B, Sotos-Prieto M, Uzhova I, Moreno-Franco B, León-Latre M, et al. La mayor adherencia a un patrón de dieta mediterránea se asocia a una mejora del perfil lipídico plasmático: la cohorte del *Aragon Health Workers Study*. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:290-7.
- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232(2):346-60.
- Matthan NR, Zhu L, Pencina M, D'Agostino RB, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. Sex-specific differences in the predictive value of cholesterol homeostasis markers and 10-year cardiovascular disease event rate in Framingham offspring study participants. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e005066.
- Rocha M, Banuls C, Bellod L, Jover A, Victor VM, Hernandez-Mijares A. A review on the role of phytosterols: new insights into cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2011;17(36):4061-75.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to plant sterols and plant stanols and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 549, 550, 567, 713, 1234, 1235, 1466, 1634, 1984, 2909, 3140), and maintenance of normal prostate size and normal urination (ID 714, 1467, 1635) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8(10):1813.
- Ros E. Doble inhibición del colesterol: papel de la regulación intestinal y hepática. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6(G):52-62.
- Ras RT, Hiemstra H, Lin Y, Vermeer MA, Duchateau GS, Trautwein EA. Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations--a meta-analysis of randomized controlled studies. *Atherosclerosis* 2013;230(2):336-46.
- Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112(2):214-9.
- 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.
- 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.
- San Mauro Martín I, Collado Yurrita L, Cuadrado Cenual MA, Ciudad Cabañas MJ, Mendive Dubourdieu P. Role of ApoA1 on High-Density Lipoprotein: an intervention with plant sterols in patients with hypercholesterolemia. *Nutr Hosp* 2015;31(1):494-9.
- Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem* 1995;41(5):717-23.
- Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19(5):476-82.
- Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20(4):470-5.
- 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.
- Rocha M, Banuls C, Bellod L, Jover A, Victor VM, Hernandez-Mijares A. A review on the role of phytosterols: new insights into cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2011;17(36):4061-75.
- Berge KE. Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism. *Ann Med* 2003;35(7):502-11.
- Plat J, van Onselen RN, van Heugten M, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins, and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671-7.
- Amir Shaghaghni M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(11):1494-503.

26. Ras RT, Hiemstra H, Lin Y, Vermeer MA, Duchateau GS, Trautwein EA. Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations--a meta-analysis of randomized controlled studies. *Atherosclerosis* 2013;230(2):336-46.
27. Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, et al. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(3):503-9.
28. Casas-Agustench P, Serra M, Perez-Heras A, Cofan M, Pinto X, Trautwein EA, et al. Effects of plant sterol esters in skimmed milk and vegetable-fat-enriched milk on serum lipids and non-cholesterol sterols in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *British Journal of Nutrition* 2012;107:1766-75.
29. Gonçalves S, Maria AV, Silva AS, Martins-Silva J, Saldanha C. Phytosterols in milk as a depressor of plasma cholesterol levels: experimental evidence with hypercholesterolemic Portuguese subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35(1-2):251-5.
30. Bañuls C, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, Morillas C, Lacomba R, Víctor VM, et al. Evaluation of cardiovascular risk and oxidative stress parameters in hypercholesterolemic subjects on a standard healthy diet including low-fat milk enriched with plant sterols. *J Nutr Biochem* 2010;21(9):881-6.
31. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52.
32. 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.
33. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112(2):214-9.
34. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85(1):9-28.
35. 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.
36. Ling WH, Jones PJ. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995;57(3):195-206.
37. Casas-Agustench P, Serra M, Pérez-Heras A, Cofán M, Pinto X, Trautwein EA, et al. Effects of plant sterol esters in skimmed milk and vegetable-fat-enriched milk on serum lipids and non-cholesterol sterols in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2012;107(12):1766-75.
38. Cleghorn CL, Skeaff CM, Mann J, Chisholm A. Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(1):170-6.