



Original/Otros

# Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular con leche enriquecida en esteroides en población joven adulta; ensayo clínico controlado aleatorizado y cruzado

Ismael San Mauro Martín<sup>1</sup>, Luis Collado Yurrita<sup>1</sup>, María José Ciudad Cabañas<sup>1</sup>, María Ángeles Cuadrado Cenzual<sup>2</sup>, Marta Hernández Cabria<sup>4</sup> y María Elisa Calle Purón<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina (Universidad Complutense de Madrid). <sup>2</sup>Unidad de Análisis clínicos. Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública (Universidad Complutense de Madrid). <sup>4</sup>Departamento de Nutrición (Corporación Alimentaria Peñasanta S.A). España.

## Resumen

**Introducción:** La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo relevantes en la enfermedad cardiovascular, siendo el uso de esteroides vegetales una de las estrategias con mayor evidencia.

**Objetivos:** Determinar la eficacia de una leche enriquecida en fitoesteroides para la disminución de marcadores de enfermedad cardiovascular en población joven adulta.

**Métodos:** Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado. Los esteroides (2,24 g diarios) fueron ingeridos a través de una leche comercial, administrada en dos fases de 3 semanas respectivamente y separadas por un periodo de lavado de 2 semanas, para aquellos sujetos durante la fase de "leche de estudio", y la misma cantidad de leche desnatada, sin esteroides, para el placebo. Al inicio y al final de cada fase se realizaron extracciones de sangre. Se recopilaron datos antropométricos, hábitos de salud y marcadores analíticos sanguíneos: perfil lipídico, hematológico, inflamación, etc.

**Resultados:** Diecinueve personas culminaron el estudio de con una edad media de 34,68 años ( $\pm 6,91$ ). La diferencia entre los marcadores basales y finales para el colesterol-LDL, el Colesterol total y Triglicéridos fueron de 19,47 ( $\pm 29,10$ ) mg/dl, 24,47 ( $\pm 30,68$ ) mg/dl, 14,36 ( $\pm 44,16$ ) mg/dl, respectivamente. Sin cambios considerables en las fracciones de colesterol-HDL. Existen diferencias significativas, entre el placebo y la leche con esteroides para colesterol-LDL ( $p=0,009$ ) y Colesterol total ( $p=0,003$ ).

**Conclusiones:** Los esteroides vegetales suministrados en un alimento de consumo habitual, como la leche, pueden ser una estrategia terapéutica no farmacológica de la hipercolesterolemia y, por ello, una herramienta en la prevención del riesgo cardiovascular a nivel global.

(Nutr Hosp. 2014;30:945-951)

DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7654

Palabras clave: *Colesterol, riesgo cardiovascular, esteroides vegetales, Lipoproteínas de baja densidad (LDL).*

**Correspondencia:** Ismael San Mauro Martín.  
Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.  
Plaza de Ramón y Cajal s/n. 28030. Madrid.  
E-mail: ismael.sanmauro@pdi.ucm.es

Recibido: 1-VI-2014.  
Aceptado: 23-VII-2014.

## RISK MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE THROUGH MILK ENRICHED WITH STEROLS IN A YOUNG-ADULT POPULATION; RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL

### Abstract

**Introduction:** Hypercholesterolemia is one of the most relevant risk factors in cardiovascular disease, where use of plant sterols one strategy evident.

**Aim:** To determine the effectiveness of a rich in phytoosterols for reducing markers of cardiovascular disease in young adult population milk.

**Methods:** A randomized, clinical controlled trial, double-blind crossover study. Sterols (2.24 g per day) were ingested through commercial milk, with two phases and three weeks respectively separated by a washout period of 2 weeks, for those subjects during the "milk of study", and the same amount of skim milk, sterols, for placebo. At the beginning and end of each phase blood draws were performed. Lipid profile, hematology, inflammation, etc; anthropometric data, health habits and blood laboratory markers were collected.

**Results:** Nineteen people completed the study of 34.68 years ( $\pm 6.91$ ). Difference between baseline and final scores were 19.47 ( $\pm 29.10$ ) mg/dl, 24.47 ( $\pm 30.68$ ) mg/dl, 14.36 ( $\pm 44.16$ ) mg/dl for LDL-cholesterol, total Cholesterol and Triglycerides, respectively. Without considerable changes in HDLc. There are significant differences between placebo and milk with sterols for LDL ( $p=0.009$ ) and total Cholesterol ( $p=0.003$ ).

**Conclusions:** Sterols supplied in a functional food, such as milk, can be a strategy for non-pharmacological treatment of hypercholesterolemia and therefore a tool for cardiovascular risk reduction globally.

(Nutr Hosp. 2014;30:945-951)

DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7654

Key words: *Cholesterol, cardiovascular risk, plant sterols, Low density lipoproteins (LDL).*

## Abreviaturas

- Ct: colesterol total  
Dl: decilitro  
G: gramos  
HDLc: "lipoproteínas de alta densidad" (High-density lipoprotein Cholesterol).  
LDLc: "lipoproteínas de baja densidad" (low-density lipoprotein Cholesterol).  
TG: Triglicéridos

## Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es un concepto que integra al conjunto de patologías, cuyas causas o etiologías están imbricadas con trastornos relacionados con la formación y desarrollo de procesos ateroscleróticos en la pared vascular, tanto del corazón como del cerebro y del resto de los vasos sanguíneos periféricos. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de fallecimiento en la Unión Europea.

En 1981 Hopkins y Williams publicaron una lista de 246 factores de riesgo cardiovascular, pero podemos afirmar sin miedo a equivocarnos que los principales factores de riesgo de la ECV se engloban en dos grandes grupos: por un lado los denominados factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables, es decir aquellos que pueden ser corregidos o eliminados cuando realizamos cambios en nuestro estilo de vida y entre los que destacamos por su importancia la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la diabetes mellitus, el sobrepeso, el sedentarismo y el consumo excesivo de alcohol siendo a su vez los hábitos dietéticos y la composición de la dieta, un condicionante de la presencia de muchos de estos factores; por otro lado, los denominados FRCV no modificables que son propios de la persona y que siempre existirán y no es posible eliminarlos. Y dentro de estos destacaremos la edad y el sexo.

Estudios como el *Framingham Heart Study* ya relevaron hace años la relación entre la hipercolesterolemia, además de otros factores, correlacionada con la enfermedad cardiovascular, analizándose y revisándose en la literatura a lo largo de los años<sup>1</sup>. En el *Lyon Diet Heart Study*, también se observó una disminución de la morbilidad de un 70 % con modificaciones del perfil lipídico<sup>2</sup>.

Por lo que se refiere a nuestro país, según los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2011<sup>3</sup>, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de ingreso hospitalario y muerte en España.

Son muchos los factores de riesgo implicados en el desarrollo de ECV, de todos ellos, la hipercolesterolemia (HC), es uno de los que tienen mayor trascendencia en el desarrollo de las mismas, no sólo por su elevada prevalencia sino también por su deficiente control. El aumento de las concentraciones séricas de LDLc se ha reportado como el principal factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular.

Algunos estudios sugieren que por cada 1% de reducción de las concentraciones del colesterol total, se consigue un 2% de reducción de riesgo cardiovascular<sup>4</sup>.

Dentro de las hipercolesterolemias, encontramos distintos fenotipos, afectados por distintos mecanismos<sup>5,6,7</sup>. Según los datos del estudio ENRICA<sup>8</sup>, el 50% de la población presentarían hipercolesterolemia en nuestro país.

La homeostasis del colesterol se mantiene, equilibrando la síntesis endógena del esteroide con la absorción intestinal y con la secreción biliar de ácidos biliares y colesterol. Sin embargo, puesto que los ácidos biliares, son eficientemente reabsorbidos y una parte del colesterol biliar también es reabsorbido en el intestino, el balance global del colesterol depende de las ingestas (dieta y síntesis) y pérdidas (eliminación fecal)<sup>9</sup>. En cuanto a la absorción del colesterol en el intestino, cabe destacar que existe una gran variabilidad interindividual en la eficiencia, oscilando entre un 20 % y un 80 %<sup>10</sup>. Esta variabilidad se ve afectada por otros factores como la adaptación de los mecanismos de compensación, los factores ambientales y los genéticos<sup>11, 12, 13</sup>.

En el caso de los factores ambientales, podemos destacar la dieta, relacionada con ingesta de grasas, y más particularmente con su contenido en ácidos grasos saturados e insaturados. Hasta un 20% del colesterol plasmático está determinado por la dieta. Por ello adquiere especial relevancia en salud pública la dieta, tanto en forma de prevención primaria como secundaria.

De entre los hábitos dietéticos, destinados a prevenir la hipercolesterolemia, el uso de esteroides vegetales se ha evidenciado científicamente como componentes capaces de modular el colesterol de los humanos.

Cuando se expresa la HC, se recomiendan unas pautas generales a todos los fenotipos, entre las que se encuentran normalizar el peso, ejercicio, reducir el consumo de grasas trans, grasas saturadas y colesterol, así como el aumento de ácidos grasos insaturados, fibra y fitoesteroides. Todo ello mejorará las fracciones lipídicas<sup>14,7</sup>.

La dieta habitual occidental solo contiene 150-450 mg diarios de fitoesteroides, los cuales no producen reducciones apreciables de colesterol<sup>15,16</sup>. Estos esteroides vegetales tienen una estructura similar al colesterol, formando una parte importante de la fisiología de las membranas celulares<sup>17</sup>. Hace ya más de 10 años, quedaba reflejada la posibilidad terapéutica y utilidad en Salud Pública de los esteroides vegetales en una de las guías más relevantes hasta la fecha<sup>7</sup>.

Al introducir esteroides vegetales a la dieta, la absorción del colesterol en el intestino disminuye entre un 20 y un 80 %. Como respuesta a este descenso respuesta el hígado desarrolla mecanismos de compensación destinados a aumentar la síntesis de receptores de LDLc. El resultado final es la disminución del LDLc y del Ct entre un 8 y un 15 %, sin afectar a las fracciones de HDLc<sup>18</sup>.

En cuanto al mecanismo de acción afectan a la absorción intestinal de colesterol, a su síntesis, y a los sistemas de eliminación<sup>19</sup>.

A pesar de que su estructura química es similar, los esteroides vegetales y el colesterol difieren marcadamente

en lo que respecta a su absorción intestinal. Así, los esteroides de plantas se absorben poco en el intestino (0,4%-3,5%).

El efecto más estudiado de los esteroides vegetales es su inhibición de la absorción intestinal de colesterol, tanto procedente de la dieta (unos 300 mg/día) como colesterol endógeno recirculante procedente de la bilis (unos 1000 mg/día), que puede ser parcialmente reabsorbido en el intestino siendo, de hecho, la principal forma de recaptación<sup>20</sup>. Los esteroides vegetales, al ser más hidrofóbicos que el colesterol, pueden desplazarlo de las micelas de absorción<sup>21</sup>, habiéndose demostrado, tanto *in vivo* como *in vitro*, que de esta manera se produce una disminución, por competición, de la incorporación del colesterol en las micelas<sup>22,23</sup>.

Además, los esteroides vegetales podrían reducir la tasa de esterificación del colesterol en el enterocito (afectando a la actividad de la ACAT)<sup>24</sup> y, consecuentemente, de esta forma se reduciría la cantidad de colesterol exportado a la sangre en forma de quilomicrones. También se ha sugerido que el colesterol en el intestino, que ya de por sí es poco soluble, es precipitado y por tanto no absorbible o menos absorbible en presencia de esteroides vegetales<sup>25</sup>.

## Objetivos

Determinar la eficacia de una leche enriquecida en fitoesteroides para la disminución de marcadores de enfermedad cardiovascular en población joven adulta.

## Material y métodos

Se diseñó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado. La muestra fue reclutada desde el Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid (HUCSCM), tras ser aprobado el estudio por su comité de bioética. Previamente los participantes recibieron instrucciones sobre la finalidad del estudio y firmaron un consentimiento informado. Los esteroides fueron ingeridos, a través de la leche comercial "Naturcol" (suministrado por la empresa *Corporación Alimentaria Peñasanta S.A.*), en el mercado durante todo el estudio. El diseño del estudio fue cruzado, contando con dos fases de tres semanas respectivamente y separadas por un periodo de lavado de 2 semanas. Al inicio y al final de cada fase se realizaron las extracciones de sangre. Durante un periodo de 3 semanas los sujetos ingirieron un tipo de leche, tomando diariamente 2 vasos. Cada vaso fue estandarizado para una capacidad volumétrica de 350 ml, administrando en ellos una cantidad de 2.24 g de esteroides vegetales diarios, para aquellos sujetos durante la fase de "leche de estudio", y la misma cantidad de leche desnatada, sin esteroides, para el placebo. Las leches fueron envasadas en blanco sin conocer ni sujetos ni investigadores el tipo de leche, diferenciadas únicamente por el color del tapón. La asignación de grupos fue aleatoria, usando tablas de aleatorización por números.

## Tamaño muestral

Se calculó la muestra de participantes para una diferencia  $\pm 15\%$  del colesterol total, teniendo en cuenta una desviación estándar de 35 mg/dl, para un intervalo de confianza del 95 % y una potencia del 80 %.

## Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: Hombre y mujer, Edad 18-45 años, Ct > 200 mg/dl y/o TG > 150 mg/dl.
- Criterios de exclusión: Ct < 200 mg/dl Patología cardíaca (Ictus, infarto miocardio, angina de pecho, etc), Intolerancia a la lactosa, alérgicos a la proteína de leche de vaca, alérgicos a esteroides vegetales, tratamiento farmacológico para el control del colesterol o triglicéridos: fibratos, estatinas, etc. Obesidad (IMC > 30).

## 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 HUCSCM se siguió la metodología estandarizada<sup>26,27,28</sup>.

## Variables y factores de estudio

Para el proyecto se ha diseñado un cuestionario *Ad Hoc*. Todos los cuestionarios y el estudio antropométrico fueron realizados por un único investigador, entrenado, homogeneizando y estandarizando previamente unos criterios de uniformidad y metodología a seguir. Las variables de estudio se establecieron para alcanzar los objetivos planteados. 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, el índice de masa corporal (IMC), el % de grasa, % de grasa visceral, la masa libre de grasa (kg) y, el % de agua de cada participante. El peso, el IMC y la composición corporal, se determinaron a través de una bioimpedancia eléctrica (BIA), tetrapolar, monofrecuencia (50 kHz), TANITA Modelo BP-601. Para la medición en composición mediante BIA se siguió el protocolo habitual estándar.

Los marcadores analíticos fueron: perfil lipídico (colesterol total, HDLc, LDLc, TG, Hematología (recuento de series blanca y roja), glucosa e insulina, PCR.

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

Para el análisis de los datos se ha utilizado el paquete estadístico SPSS 21.0. En primer lugar se ha realizado 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 también 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 Naturcol y placebo, aplicándose para ello 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 los incrementos lipídicos. Se ha calculado el tamaño del efecto como el cociente de la diferencia de medias con la desviación típica basal o Naturcol en su caso. Con el fin de estudiar si el efecto de la ingesta de Naturcol o placebo interactúa con el género, se ha aplicado la prueba F para la interacción del ANOVA de un diseño de medidas parcialmente repetidas con el factor género. El nivel de significación aplicado ha sido 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).

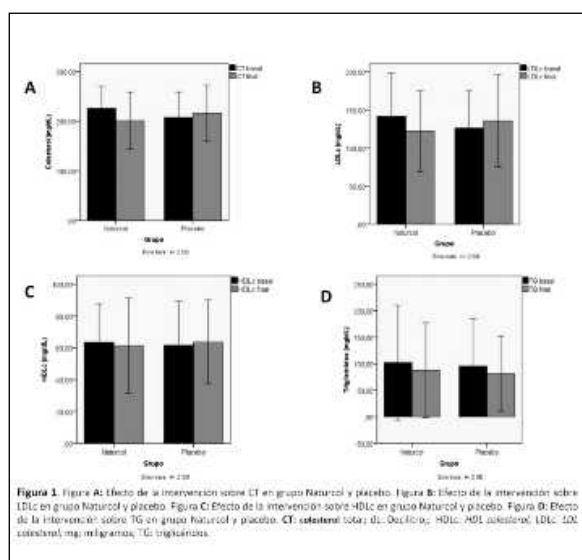


Fig. 1.— Valores basales y finales de los marcadores durante el tratamiento y el placebo.

## Resultados

De los 27 participantes iniciales, 4 fueron excluidos por incumplimiento del tratamiento o de la metodología empleada, y 4 no completaron el ensayo por lo que no se pudieron incluir en los resultados finales. Diecinueve personas culminaron el estudio, 11 Mujeres y 8 hombres, con una edad de 34,68 años ( $\pm 6,91$ ). Se comprobó la normalidad de las variables y que no presentaban diferencias significativas entre edad, peso, talla y la antropometría. 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 esteroides y la leche placebo (Figura 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 esteroides, la diferencia entre los marcadores basales y finales son de 19,47 ( $\pm 29,10$ ) mg/dl, 24,47 ( $\pm 30,68$ ) mg/dl, 14,36 ( $\pm 44,16$ ) mg/dl, para el LDLc, el Ct y TG respectivamente, lo que supone una reducción del 13,8 ( $\pm 18,70$ ) %, el 10,9 ( $\pm 12,88$ ) % y 7,04 ( $\pm 35,77$ ) % para LDLc, Ct y TG, respectivamente (Tabla III). Sin sufrir cambios considerables en las fracciones de HDLc, 2,15 ( $\pm 8,11$ ) mg/dl para Naturcol, y un aumento de 2 ( $\pm 4,1$ ) mg/dl en el placebo (3,2%) que no es relevante, pues también se produce a expensas de un aumento en la fracción de LDLc en 9,6 ( $\pm 22,8$ ) mg/dl.

El género no interactúa significativamente con la ingesta de Naturcol en ninguno de los índices lipídicos observados, lo que indica que el efecto de la intervención es similar en hombres y mujeres (tabla IV). Sin embargo, se ha observado una interacción significativa del género con el grupo placebo en los valores de CT y LDLc (tabla IV). En este grupo se ha producido un aumento del CT y LDLc en los hombres, mientras que dichos valores se han mantenido estables en el grupo de mujeres.

Relación de los valores basales con la eficacia de la ingesta: En la siguiente tabla (Tabla V) se encuentran las correlaciones de Pearson para estudiar la asociación entre los valores basales de CT, LDLc, HDLc y TG con la

**Tabla I**  
Estadísticos descriptivos de la muestra

|                 | N(%)//M (Sd) |
|-----------------|--------------|
| Género (hombre) | 8 (42,1)     |
| Edad (años)     | 34,7 (6,9)   |
| Peso (Kg)       | 68,7 (11,8)  |
| Talla (m)       | 1,7 (0,1)    |
| IMC             | 23,3 (3,2)   |

Datos descriptivos de la muestra referentes a género, edad y antropometría básica. Expresados en valores absolutos y su porcentaje entre paréntesis o en media y su desviación estándar entre paréntesis. IMC: Índice de masa corporal; Kg: kilogramos; M: Media; N: número de muestra; Sd: desviación estándar.

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

|                       | <i>Naturcol</i>    |                    | <i>Test (d)</i>              | <i>p</i> | <i>Placebo</i>     |                    | <i>Test (d)</i>             | <i>p</i> |
|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|----------|--------------------|--------------------|-----------------------------|----------|
|                       | <i>Basal M(Sd)</i> | <i>Final M(Sd)</i> |                              |          | <i>Basal M(Sd)</i> | <i>Final M(Sd)</i> |                             |          |
| CT <sub>mg/dL</sub>   | 225,6<br>(22,0)    | 201,1<br>(28,8)    | -3,48 <sup>a</sup><br>(1,11) | ,003     | 207,6<br>(25,6)    | 215,9<br>(28,3)    | 1,63 <sup>a</sup><br>(0,32) | ,121     |
| LDLc <sub>mg/dL</sub> | 141,6<br>(28,2)    | 122,1<br>(26,6)    | -2,92 <sup>a</sup><br>(0,69) | ,009     | 126,0<br>(24,8)    | 135,6<br>(30,0)    | 1,83 <sup>a</sup><br>(0,39) | ,083     |
| HDLc <sub>mg/dL</sub> | 63,6<br>(12,0)     | 61,4<br>(14,9)     | -1,16 <sup>a</sup><br>(0,18) | ,261     | 61,7<br>(13,8)     | 63,7<br>(13,2)     | 2,11 <sup>a</sup><br>(0,14) | ,049     |
| TG <sub>mg/dL</sub>   | 102,2<br>(54,2)    | 87,8<br>(44,8)     | -1,59 <sup>b</sup><br>(0,27) | ,112     | 95,5<br>(44,8)     | 81,2<br>(35,5)     | -207 <sup>b</sup><br>(0,32) | ,038     |

Marcadores del estudio basales y finales en los grupos Naturcol y placebo, expresados como media y desviación estándar, con la significación (p) en cada caso. d: tamaño del efecto de Cohen. <sup>a</sup>Prueba t de Student; <sup>b</sup>Prueba de rangos con signo de Wilcoxon. CT: colesterol total; dL: Decilitro; HDLc: *HDL colesterol*, LDLc: *LDL colesterol*, M: media; mg: miligramos; p: significación (estadístico); Sd: desviación estándar; TG: triglicéridos.

**Tabla III**  
*Comparación de la eficacia de la intervención (Δ: basal-final)*

|                        | <i>Naturcol</i> | <i>Placebo</i> | <i>Test (d)</i>          | <i>p</i> |
|------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|----------|
|                        | <i>M(Sd)</i>    | <i>M(Sd)</i>   |                          |          |
| ΔCT <sub>mg/dL</sub>   | 24,5 (30,7)     | -8,3(22,3)     | 3,73 <sup>a</sup> (1,07) | ,002     |
| ΔLDLc <sub>mg/dL</sub> | 19,5 (29,1)     | -9,6(22,8)     | 3,42 <sup>a</sup> (1,00) | ,003     |
| ΔHDLc <sub>mg/dL</sub> | 2,2(8,1)        | 2,0(4,1)       | 194 <sup>b</sup> (052)   | ,052     |
| ΔTG <sub>mg/dL</sub>   | 14,4 (44,2)     | 1413(26/8)     | 0,00 <sup>b</sup> (0,00) | 1,000    |

Comparación de la eficacia de la intervención, medido a través de la diferencia entre el basal y el final (Δ: basal-final), expresados como media y desviación estándar, con la significación (p) en cada caso. d: tamaño del efecto de Cohen. <sup>a</sup>Prueba t(18) de Student; <sup>b</sup>Prueba de rangos con signo de Wilcoxon. ΔCT: diferencia colesterol total; ΔHDLc: diferencia *HDL colesterol*, ΔLDLc: diferencia *LDL colesterol*, ΔTG: diferencia triglicéridos; dL: Decilitro; M: media; mg: miligramos; p: significación (estadístico); Sd: desviación estándar.

**Tabla IV**  
*Interacción del género con la intervención.*

|                       | <i>Hombre (n = 8)</i> |                     | <i>Mujer (n = 11)</i> |                     | <i>F(1,17)</i> | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|----------------|----------|
|                       | <i>Basal M (Sd)</i>   | <i>Final M (Sd)</i> | <i>Basal M (Sd)</i>   | <i>Final M (Sd)</i> |                |          |
| <b>Naturcol</b>       |                       |                     |                       |                     |                |          |
| CT <sub>mg/dL</sub>   | 237,4 (7,1)           | 211,4 (10,0)        | 217,0 (6,0)           | 193,6 (8,5)         | 0,03           | ,859     |
| LDLc <sub>mg/dL</sub> | 157,9 (8,8)           | 136,1 (8,6)         | 129,7 (7,5)           | 111,9 (7,3)         | 0,08           | ,778     |
| HDLc <sub>mg/dL</sub> | 54,8 (3,4)            | 53,3 (4,7)          | 70,0 (2,9)            | 67,4(4,0)           | 0,09           | ,773     |
| TG                    | 123,8 (18,5)          | 109,8 (14,7)        | 86,5 (15,8)           | 71,8 (12,6)         | 0,00           | ,976     |
| <b>Placebo</b>        |                       |                     |                       |                     |                |          |
| CT <sub>mg/dL</sub>   | 214,1 (9,1)           | 236,0 (8,1)         | 202,9 (7,7)           | 201,4 (6,9)         | 6,77           | ,019     |
| LDLc <sub>mg/dL</sub> | 135,6 (8,5)           | 161,0 (7,4)         | 119,1 (7,3)           | 117,2(6,3)          | 9,90           | ,006     |
| HDLc <sub>mg/dL</sub> | 54,4 (4,4)            | 57,1 (4,3)          | 67,0 (3,8)            | 68,5 (3,7)          | 0,44           | ,516     |
| TG                    | 111,8 (15,5)          | 89,6 (12,6)         | 83,6 (13,2)           | 75,1 (10,8)         | 1,20           | ,289     |

Interacción de cada marcador estudiado durante la intervención según género, expresados como media y desviación estándar, con la significación (p) en cada caso. CT: colesterol total; dL: Decilitro; HDLc: *HDL colesterol*, LDLc: *LDL colesterol*, M: media; mg: miligramos; p: significación (estadístico); Sd: desviación estándar; TG: triglicéridos.

disminución de dichos valores en el post test debida a la ingesta. Se observa que los valores basales de CT, LDLc y TG se encuentran directamente relacionados con la disminución de estos valores tras la ingesta, lo que indica una mayor eficacia de la intervención para los pacientes con valores basales más elevados. Sin embargo, no se ha podido observar dicha relación para HDLc, cuyos valores basales son independientes de la eficacia de la ingesta.

## Discusión

Revisada la literatura científica de los últimos años observamos que hay importantes estudios valorando la evidencia sobre el beneficio del consumo de esteroides vegetales sobre los marcadores del riesgo cardiovascular, como ya concluía un metaanálisis de más de 40 ensayos clínicos<sup>29</sup>.

*Rocha M et Al, 2011*, han estudiado ampliamente el tema. En su revisión expone como la mayoría de los estudios consiguen una reducción de entre un 8-14 % de reducción de LDLc, siendo las mejores dosis entre 2 y 2,5g, sin encontrar mayor beneficio superando esta dosis, siendo necesario al menos una dosis de 0,8-1 g/día, para que se obtenga una mínima y leve reducción de LDLc<sup>31</sup>. Por ello, FDA y EFSA, recomiendan no superar dosis de 3g/día, ya que no presenta ninguna ventaja. Tan solo se recomienda el control de la ingesta de esteroides vegetales a personas que padecen sitosterolemia, una enfermedad rara cuyos individuos acumulan grandes dosis de fitosterol en sangre y tejidos<sup>32</sup>.

En su revisión *Rocha et Al, 2011* ponen de manifiesto que 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 cambios de hábitos durante el ensayo, a la matriz usada, el momento de ingesta y a la dosis de administrada. Esta variabilidad va desde 5 al 25 % de descenso de LDLc<sup>29</sup>.

Por lo que se refiere a la matriz alimentaria vehiculante de los esteroides vegetales ésta ha ido variando para comprobar su eficacia, siendo algunas de las más usadas las margarinas, el yogur, la leche, los cereales y sus derivados, salsas, mahonesa, chocolate, aceite, zumo de naranja, magdalenas, zumos vegetales, quesos y hasta snacks<sup>30</sup>.

*Clifton PM, 2004*, que analizó las diferencias en el uso de los esteroides en distintas matrices, concluyen que la matriz del alimento donde se incluyen pueden ser determinantes en los resultados. En las matrices en las que mejor efecto en la reducción del LDLc se obtiene, es por orden: la leche, el yogur, el pan y los cereales.

Un estudio<sup>34</sup> de diseño similar al nuestro, con 19 sujetos y 2 periodos de administración de esteroides, uno de 15 días y otro de 30 días, obtuvo una disminución parecida, en ambos periodos, de los niveles de LDLc iniciales y finales, obteniéndose unas reducciones de un 9,61 % y un 6,69 % respectivamente. Estos resultados son similares al nuestro.

En otro estudio<sup>35</sup>, tras un periodo inicial de 3 meses con una dieta estándar saludable, los sujetos fueron divididos en dos grupos de intervención: un grupo de dieta y un grupo con suplemento de esteroides (2 g/día), encontrándose en dicho estudio que en el grupo con suplementos de esteroides se evidenció una disminución significativa en el Ct (6,4%), y LDLc (9,9%).

En cuanto al número de tomas de la dosis diaria de esteroides vegetales, inicialmente la mayoría de ellos dividían la dosis en 3 tomas. 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<sup>36</sup>, han basado el objetivo del mismo en comparar la eficacia dependiente de la dosis, concluyendo que una dosis única era igual de eficaz que 3 a lo largo del día.

Al igual que otros autores<sup>37,38</sup>, hemos analizado si la eficacia de los esteroides es dependiente de los niveles basales de los sujetos, encontrando mayor descenso de LDLc cuanto mayor es el nivel basal al inicio del tratamiento.

**Tabla V**  
Correlación entre los valores basales y la eficacia de la intervención (diferencia entre los marcadores)

|       | CT_dif | LDL1_dif | HDLc1_dif | TG_dif |
|-------|--------|----------|-----------|--------|
| CT1   | 0,483  | 0,487    | 0,035     | 0,063  |
| p     | 0,002  | 0,002    | 0,834     | 0,708  |
| LDLc1 |        | 0,492    | 0,098     | -0,184 |
| p     |        | 0,002    | 0,559     | 0,268  |
| HDLc1 |        |          | 0,082     | 0,074  |
| p     |        |          | 0,625     | 0,658  |
| TG1   |        |          |           | 0,597  |
| p     |        |          |           | 0,000  |

Correlación entre los valores basales y la eficacia de la intervención, para cada marcador y representado sobre la diferencia entre basal y final.

## Conclusión

En base a los resultados, se puede afirmar que una dosis diaria de 2,24 g de esteroides vegetales suministrados en leche, pueden representar una estrategia terapéutica, no farmacológica, de control y manejo de la hipercolesterolemia y, una herramienta para la reducción del riesgo cardiovascular.

## Agradecimientos

A CAPSA por su colaboración. A la Unidad de Análisis Clínicos del HUCSCM. Al Departamento de Medicina, UCM.

## Bibliografía

- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Gar-side DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):891-7.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelie N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):779-85.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2011. (Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>)
- Collins TC, Jones PH. Statin therapy: is the percent reduction or the attained low-density lipoprotein cholesterol level more important? *Curr Atheroscler Rep*. 2007 Jan;9(1):10-7.
- Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):55-68.
- Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2-3):267-87.
- Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002 (Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>)
- ENRICA: Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jun;65(6):551-8.
- Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res*. 1993 Oct;34(10):1637-59.
- Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999 Feb;40(2):302-8
- Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2000 Aug;151(2):357-79.
- Berge KE, von Bergmann K, Lutjohann D, Guerra R, Grundy SM, Hobbs HH, Cohen JC. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res*. 2002 Mar;43(3):486-94.
- Ye SQ, Kwiterovich PO Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5 Suppl):1275S-1284S.
- Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999 Apr;69(4):632-46.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:533-49
- 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 Nov;41(6):457-500
- Malinowski J, Gehret M. Phytosterols for dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm* July 15, 2010.67:1165-1173
- Miettinen TA. Cholesterol absorption inhibition: a strategy for cholesterol-lowering therapy. *Int J Clin Pract*. 2001; 55:710-6.
- Ntanos, FY, Duchateau, GS. A healthy diet rich in carotenoids is effective in maintaining normal blood carotenoid levels during the daily use of plant sterolenriched spreads. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72: 32-39.
- Codex Alimentarius 1991. Second Edition. Codex General Guidelines on Claims. (CAC/GL 1-1979, rev 1-1991). Geneva. WHO.
- Scientific-Committee-on-Food. Opinion on applications for approval of a variety of plant sterol-enriched foods. Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 5 March, 2003. H [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf). 2003a.
- Scientific Committee on Food. Opinion on an application from ADM for approval of plant sterol-enriched foods. Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 4 April, 2003. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out192\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out192_en.pdf). 2003b.
- Scientific Committee on Food. Opinion on an application from MultiBene for approval of plant sterol-enriched foods. Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 4 April, 2003. available online at: [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out191\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf). 2003c.
- Weststrate, JA, Ayeshe, R, Bauer-Plank, C, Drewitt, PN. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 1063-1071.
- Turnbull, D, Whittaker, MH, Frankos, VH, Jonker, D. 13-week oral toxicity study with stanol esters in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999; 29(2 Pt 1): 216-226.
- Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, Miyauchi K. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem*. 1995 May;41(5):717-23.
- Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem*. 1973 May;19(5):476-82.
- Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*. 1974 Apr;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 Aug;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 Dec 1;17(36):4061-75.
- Sudhop T, Gottwald BM and von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism*. 2002; 51:1519-21.
- Berge KE. Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism. *Ann Med*. 2003;35(7):502-11.
- Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Anni-on G, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Mar;58(3):503-9.
- 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.
- Bañuls C, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, Morillas C, Lacomba R, Víctor VM, Rocha M, Hernández-Mijares A. 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 Sep;21(9):881-6.
- Plat J, van Onselen RN, van Heugten M, et al. 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.
- 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.
- 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 Feb;27(1):117-26.