



Original/*Pediatría*

Leche enriquecida con esteroides vegetales como estrategia para conseguir una disminución de la trigliceridemia en la infancia; ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado

Javier Andrés Blumenfeld Olivares¹, Ismael San Mauro Martín², María Elisa Calle², Cornelia Bischofberger Valdés¹, Eva Pérez Arruche¹, Esperanza Arce Delgado¹, María José Ciudad², Marta Hernández Cabría³ y Luis Collado Yurita²

¹Hospital Universitario El Escorial, San Lorenzo de El Escorial. ²Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ³Departamento de Nutrición, Corporación Alimentaria Peñasanta, España.

Resumen

Introducción: en estos últimos años, paralelamente a la epidemia de obesidad, se ha producido un aumento de las dislipemias en la población pediátrica. En estas dislipemias es posible que los triglicéridos sanguíneos también tengan un papel importante. Los esteroides vegetales se han mostrado eficaces en el tratamiento de la hipercolesterolemia, pero no de la hipertrigliceridemia. Nuestro objetivo en este estudio es determinar la eficacia de la leche enriquecida en fitoesteroides para la disminución de la hipertrigliceridemia en la población infantil.

Población y método: se diseñó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, y doble ciego, con leche desnatada enriquecida con esteroides vegetales y leche desnatada no enriquecida. Se incluyeron 67 pacientes pediátricos.

Resultados: tras la ingesta observamos diferencias en la trigliceridemia final entre la leche desnatada enriquecida con esteroides vegetales y la leche desnatada no enriquecida con esteroides. El efecto atribuible a la ingesta de la leche enriquecida con fitoesteroides vegetales fue de una disminución de 5,88 mg/dl.

Conclusión: concluimos que la leche enriquecida con esteroides vegetales (2,24 gr de esteroides vegetales al día) podría constituir una estrategia adecuada para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes pediátricos.

(Nutr Hosp. 2015;32:1056-1060)

DOI:10.3305/nh.2015.32.3.9319

Palabras clave: *Esteroides vegetales. Triglicéridos. Infancia. Ensayo clínico. Tratamiento dietético.*

LOW-FAT, FERMENTED MILK ENRICHED WITH PLANT STEROLS, A STRATEGY TO REDUCE HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN CHILDREN, A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Abstract

Introduction: in the last few years, as the rate of childhood obesity has been rising, there has been a parallel increase in the incidence of dislipemia in the pediatric population, in which blood triglycerids might play an important role. Plant sterols have been shown to be useful in the treatment of hypercholesterolemia, but not of hypertriglyceridemia. Our study focuses on determining the efficacy of phytosterol-supplemented milk for the treatment of hypertriglyceridemia in children.

Study Population and Method: we designed a double-blind, randomized, controlled clinical trial on 67 pediatric patients. The treatment group received low-fat, phytosterol-supplemented milk and the control group received low-fat conventional milk.

Results: we observed differences in triglyceridemia between the phytosterol-supplemented group and the non-supplemented group. The effect attributable to the intake of milk supplemented with plant sterols was a reduction of triglyceridemia of 5.88 mg/dl compared with the control group.

Conclusion: we conclude that phytosterol-supplemented milk (2.24 gr of plant sterols daily) might be an adequate tool in the management of hypertriglyceridemia in pediatric patients.

(Nutr Hosp. 2015;32:1056-1060)

DOI:10.3305/nh.2015.32.3.9319

Key words: *Plant sterols. Triglycerides. Children. Clinical trial. Dietary treatment.*

Correspondencia: Javier Andrés Blumenfeld Olivares.
E-mail: Javierandres.blumenfeld@salud.madrid.org

Recibido: 1-VI-2015.
Aceptado: 28-VI-2015.

Introducción

En estos últimos años, paralelamente a la epidemia de obesidad, se ha producido un aumento de las dislipemias en la población pediátrica¹. Tanto la obesidad como la dislipemia se relacionan con el síndrome metabólico, que es un fenotipo asociado con desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular². Sin embargo en los últimos años la disminución del colesterol LDL ha focalizado gran parte de los esfuerzos científicos y terapéuticos³.

En revisiones recientes se ha planteado la posibilidad de que los triglicéridos sean considerados como factores independientes de riesgo cardiovascular³. La posible causalidad en la formación de la placa de aterosclerosis tiene más que ver con la alta concentración de triglicéridos en el colesterol residual o remanente (lipoproteínas ricas en triglicéridos) que con otras proteínas como los quilomicrones, ya que las moléculas de colesterol remanente pueden entrar en la íntima de los vasos sanguíneos. La liberación dentro de la íntima de ácidos grasos libres, monoacilglicéridos y otras moléculas puede causar inflamación local^{3,4}.

Los esteroides vegetales son componentes que se encuentran en algunas plantas que poseen una estructura parecida al colesterol, pero con peor absorción intestinal. Existen varios estudios que demuestran la seguridad de los esteroides vegetales, no presentando efectos secundarios de importancia^{5,6,7}.

Aunque no existen evidencias para conocer de qué manera los esteroides vegetales interactúan con los triglicéridos una posible explicación puede ser que disminuyen la secreción de VLDL por parte del hígado⁸.

Durante la infancia la primera medida para el tratamiento de la hipertrigliceridemia es la dieta y cambios en el estilo de vida, pasando a tratamiento farmacológico si no se produce disminución de hipertrigliceridemia en el tiempo establecido. Sin embargo no existen estudios que demuestren la disminución de eventos cardiovasculares durante la edad adulta en pacientes que inician tratamiento farmacológico en la infancia^{4,9}.

Nuestro objetivo en este estudio es determinar mediante el análisis de resultados del estudio la eficacia de una leche enriquecida en fitoesteroides para la disminución de hipertrigliceridemia en población infantil. Este estudio se llevó a cabo en el marco de un estudio doble ciego para valorar el efecto de los esteroides vegetales sobre el LDL colesterol.

Población y métodos

Se diseñó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego. La muestra fue reclutada desde la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital El Escorial, Comunidad de Madrid, España, tras ser aprobado el estudio por el comité ético de Investigación clínica (CEIC) del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Acta 289, 24/06/2013). Previamente los

padres o tutores legales de 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 placebo fue leche desnatada suministrada por la misma empresa.

El diseño del estudio fue placebo doble ciego, contando con dos ramas, una de estudio y una de placebo. Durante un periodo de 2 meses los sujetos ingirieron solo un tipo de leche. Los pacientes ingirieron 700 ml diarios de leche, el grupo de estudio ingirió 2.24 g de esteroides vegetales diluidos en leche. Las leches fueron envasadas en blanco sin conocer ni sujetos ni investigadores el tipo de leche, diferenciadas únicamente por el color del tapón. Al inicio y al final de cada fase se realizaron las extracciones de sangre. La asignación de grupos fue aleatoria, usando tablas de aleatorización por números.

Tamaño muestral

Se reclutaron 67 pacientes entre 5 y 12 años.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Paciente pediátrico, entre 5 y 12 años de edad con hipercolesterolemia según criterios de riesgo límite o elevado de la NCEP (Colesterol total mayor de 170 mg/dl o Colesterol LDL mayor de 110 mg/dl).

Criterios de exclusión: inicio puberal al principio del estudio (estadio II o más de Tanner), enfermedad celíaca, tratamiento con hormona de crecimiento por talla baja, cromosopatías conocida, alérgicos a proteína de leche de vaca, intolerantes a la lactosa, Galactosemia.

Análisis clínicos

La extracción de muestras para las pruebas analíticas se llevaron a cabo por personal sanitario, tras 12 horas de ayuno, en el Centro de especialidades del Hospital El Escorial y en el laboratorio del Hospital de El Escorial. Los triglicéridos fueron medidos de forma estandarizada por la metodología del glicerol fosfato oxidasa (Achimtech ci8200, Abbott).

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 dos investigadores, entrenados, homogeneizando y estandarizando previamente unos criterios de uniformidad y metodología a seguir.

Las variables de estudio se establecieron con el fin de encontrar posibles correlaciones que ayudasen a dilucidar y alcanzar los objetivos planteados. Género, edad, historial clínico, horas de sueño al día, hábitos de salud, hábito intestinal, horas de ejercicio a la semana, consumo de frutos secos por semana, consumo de pescado azul por semana, consumo de frutas al día, consumo de legumbres por semana, consumo de cereales integrales por día, consumo de bollería industrial por semana. Además se midió el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el % de grasa, % de grasa visceral. El peso, el IMC y la composición corporal, se determinaron a través de una bioimpedancia eléctrica (BIA), tetrapolar, multifrecuencia (20 t 100 kHz), Modelo InBody 270 (Microcaya S.A.).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Se calculó la frecuencia de las variables categóricas y la media y desviación típica de las variables cuantitativas. Para estudiar las posibles diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control en cuanto a los datos sociodemográficos, antropométricos y de los valores de triglicéridos basales se utilizaron la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas y la t de Student para las variables cuantitativas. El análisis

Variable	Grupo tratamiento (media)	Grupo placebo (media)
Edad (años). Media(dt)	8,9 (2,2)	8,9 (2,2)
Peso (kg). Media (dt)	34,6 (15,8)	33,5 (13,8)
Género (% varones)	58%	65%
Talla (m). Media (dt)	1,31 (0,14)	1,32 (0,13)
IMC. Media (dt)	19,1 (4,6)	18,4 (4,7)
Grasa total (%)	25,6 %	24,4 %
Grasa visceral (%)	4,18 %	3,9 %
Músculo (kg)	12,2 %	12,2 %

Variables cuantitativas	Grupo tratamiento	Grupo placebo
Horas de sueño. Media (dt)	9.57 (0,8)	9.66 (0,9)
Horas de ejercicio por semana. Media (dt)	4.5 (2,08)	4.13 (1,9)

de las diferencias entre los valores basales y finales entre los dos grupos se realizó mediante el análisis de la varianza para medidas repetidas. Se tomó un nivel de error de $p < 0,05$ en todos los casos. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v 21.

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).

Variables	Grupo tratamiento (%)	Grupo placebo (%)
Consumo frutos secos		
> 2 por semana	21.4	7.1
< 2 por semana	78.6	92.9
Consumo pescado azul		
> 2 por semana	14.3	7.1
1-2 por semana	39.3	50.0
< 1 por semana	46.4	42.9
Tránsito intestinal		
> 2 veces al día	56.7	51.7
1-2 veces al día	36.7	37.9
1 vez cada 2 días	0	3.4
1 vez cada > de 2 días	6.7	6.9
Frutas		
No come fruta	7.1	0
1 pieza al día	28.6	39.3
2 piezas al día	39.3	32.1
3 o más piezas al día	25.0	28.6
Legumbres		
No come legumbres	14.3	10.7
1 vez por semana	28.6	25.0
2 veces por semana	46.4	57.1
3 o más veces por semana	10.7	7.1
Bollería industrial		
No consume	60.7	67.9
1 por semana	17.9	21.4
2 por semana	14.3	7.1
3 o más por semana	7.1	3.6

Resultados

De los 67 participantes iniciales, 6 fueron excluidos por incumplimiento del tratamiento o por no realizar la analítica de control el día indicado, y en 3 casos no se pudieron incluir en los resultados finales por faltar las fracciones de colesterol en alguno de los análisis, 58 culminaron el estudio, 36 varones y 22 mujeres, con una edad media de 8.48 años (desviación típica (dt) 2,3). Se comprobó la normalidad de las variables y que no presentaban diferencias significativas entre los dos grupos en edad, peso, talla y la antropometría. También se comprobó que los otros factores de encuesta realizada presentaba una normalidad de variables en ambos grupos (Tablas I, II, III).

La media (y Desviación típica) en toda la muestra de Triglicéridos basales fue de 76.45 (49) mg/dl; 91,06 en el grupo tratado con esteroides vegetales (60), y 68,29 en el grupo control (36), no había significación estadística entre ambos grupos.

Tras la ingesta observamos diferencias entre la leche desnatada (< 1% de materia grasa) enriquecida con esteroides vegetales (Naturcol®) y la leche desnatada no enriquecida con esteroides. En el grupo tratado con es-

teroides vegetales la media de TG fue de 79,64 (dt 41) y en el grupo control de 73,93 (dt 45) (Tabla IV).

El efecto atribuible a la ingesta de la leche enriquecida con fitosteroides vegetales fue de una disminución de 5,88, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística (Tabla II y Fig. 1). No se han presentado efectos secundarios durante la realización del tratamiento.

Discusión

Presentamos el primer estudio, según nuestro conocimiento, realizado en niños para disminuir los niveles de triglicéridos que, aunque no alcanza significación estadística, apunta un dato clínico de enorme relevancia: que el uso de leche desnatada enriquecida con fitoesteroides podría ser una estrategia adecuada para disminuir los niveles de hipertrigliceridemia en la infancia.

En un metaanálisis realizado recientemente refiere una disminución de aproximadamente 6% de trigliceridemia en estudios realizados hasta ahora con esteroides vegetales, sin embargo ninguno de los estudios analizados ha sido realizado en niños¹⁰.

Los esteroides vegetales pueden ser por lo tanto sustancias que mejoran el perfil cardiovascular tanto por su acción sobre el colesterol LDL como sobre los triglicéridos siendo por lo tanto una posible herramienta eficaz para prevención de enfermedad cardiovascular del adulto^{4,10,11}. Teniendo además un excelente perfil de seguridad.

Variable	Antes	Después	Dif (IC)	Efecto
Naturcol	91,06	79,54	11,52	5,88
Placebo	68,29	73,93	-5,64	

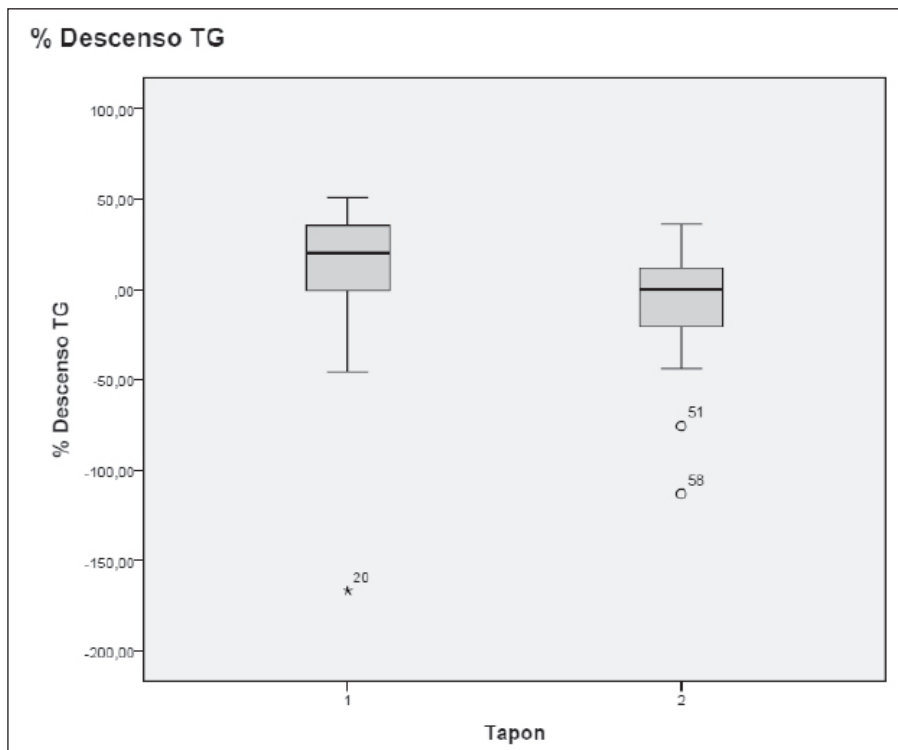


Fig. 1.—Tapón 1: grupo tratamiento. Tapón 2: grupo control.

Un posible mecanismo de la disminución de la triglicéridemia es la disminución de producción de VLDL hepático¹², lo cual disminuye el nivel de triglicéridos sanguíneos.

Los esterol vegetales son componentes bioactivos con funciones celulares parecidas a las del colesterol de los animales, su estructura bioquímica es muy parecida a la del colesterol. Los esterol vegetales se encuentran de forma natural en aceites vegetales, pan, cereales y fruta. La ingesta media de esterol vegetales en la dieta occidental es de alrededor de 300 mg al día¹¹.

Una vez ingeridos, los esterol vegetales forman micelios mixtos junto con el colesterol y otros lípidos que permiten su transporte intraluminal hasta entrar en contacto con la membrana del enterocito¹¹. El transporte al interior del enterocito se realiza gracias a la proteína transportadora Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)¹¹. Dentro del enterocito el colesterol es incorporado a quilomicrones que salen del enterocito hacia la circulación enterohepática. Los esterol vegetales no suelen formar parte de estos quilomicrones, siendo bombeados nuevamente desde el enterocito a la luz intestinal por la proteína transportadora ABCG5/ABCG8, siendo mínima la cantidad de esterol vegetales que entran en circulación¹³.

Por todo esto en el año 2014 se ha publicado un documento de consenso de la Sociedad Europea de Arterioesclerosis (EAS) donde se recomienda el uso de esterol vegetales en pacientes con dislipemia sin otros factores de riesgo cardiovascular, que no cumplen criterios de tratamiento farmacológico, y también como tratamiento coadyuvante junto al farmacológico en pacientes que lo requieran¹¹. Sin embargo no existe evidencia científica entre tratamiento de hipertriglicéridemia infantil con esterol vegetales y disminución de riesgo cardiovascular en el adulto¹⁴, verdadera finalidad de este tratamiento, siendo necesario la realización de este tipo de estudios en un futuro.

Conclusiones

Concluimos que la leche enriquecida con esterol vegetales (2.24 gr de esterol vegetales al día) podría constituir una estrategia adecuada para el tratamiento de la hipertriglicéridemia en pacientes pediátricos. Sin embargo son necesarios más estudios para confirmar este hecho.

Agradecimientos

A Corporación Alimentaria Peñasanta S.A. por su colaboración y soporte del estudio. A la cátedra UCM CLAS, por el apoyo logístico.

Conflictos de intereses

Javier Andrés Blumenfeld Olivares, Cornelia BischofbergerValdés, Eva Pérez Arruche y Esperanza Arce Delgado, declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of abnormal lipid levels among youths—United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59: 29-33.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009; 119: 628-47.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014; 384: 626-35.
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescent. *Pediatrics.* 2011; 128: S213.
- Slesinski RS, Turnbull D, Frankos VH, Wolterbeek AP, Waalkens-Berendsen DH. Developmental toxicity study of vegetable oil-derived stanol fatty acid esters. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999; 29: 227-33.
- San Mauro Martín I, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ, Cuadrado Cenzual MÁ, Hernández Cabria M, Calle Purón ME. Risk management of cardiovascular disease through milk enriched with sterols in a young-adult population; randomized controlled clinical trial. *Nutr Hosp.* 2014 Oct 1; 30.
- San Mauro Martín I, Collado Yurrita L, Cuadrado Cenzual MÁ, Ciudad Cabañas MJ, Mendive Dubourdieu P. Role of apoA1 on high-density lipoprotein: an intervention with plant sterols in patients with hypercholesterolemia. *Nutr Hosp.* 2014 Oct 3; 31: 494-499.
- Schonewille M, Brufau G, Shiri-Sverdlow R, Groen AK, Plat J. Serum TG-lowering properties of plant sterols and stanols are associated with decreased hepatic VLDL secretion. *J Lipid Res.* 2014; 55: 2554-61.
- Bhatnagar D. Should pediatric patients with hyperlipidemia receive drug therapy? *Paediatr Drugs.* 2002; 4: 223-30.
- 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: 153-60.
- Gylling H, *et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014; 232: 346-60.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids.* 2009; 44: 1149-53.
- Nguyen TM, Sawyer JK, Kelley KL, Davis MA, Kent CR, Rudel LL. ACAT2 and ABCG5/G8 are both required for efficient cholesterol absorption in mice: evidence from thoracic lymph duct cannulation. *J Lipid Res.* 2012; 53: 1598-609.
- Oliver Weingärtner, Ronny Baber, Daniel Teupser. Plant sterols in food: No consensus in guidelines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 446: 811-3.