

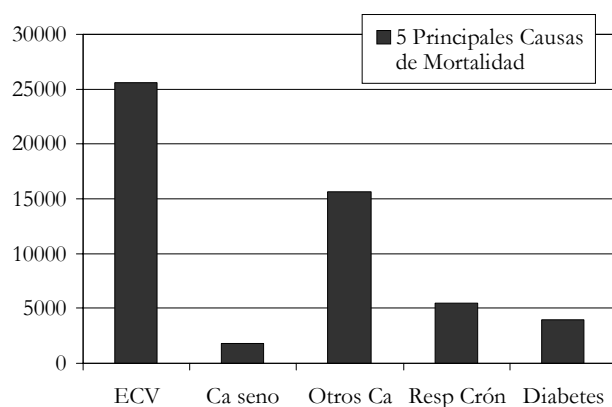
¿Qué hacen los Fitosteroles en la Hipercolesterolemia?

Recibido: agosto 30/07. Aceptado enero 15/08

JAIME URDINOLA*

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) es la patología prevalente más seria que enfrenta la mujer colombiana en los primeros años del siglo XXI. Afecta en mortalidad a 50.7 por 1.000 mujeres con enfermedades cerebrovasculares y a 67.1 por 1.000 mujeres con enfermedad isquémica del corazón¹.

Las intervenciones relacionadas con la prevención de estos problemas son necesarias, como las medidas para controlar la dislipidemia, sean farmacológicas o no. Así mismo, en la Figura 1 se aprecia que la ECV es la primera causa de muerte en 2005.



Elaborada y adaptada por Jaime Urdinola M.D.

Figura 1. Relación de la Enfermedad Cardiovascular (ECV) en Mujeres Colombia 2005. DANE. Cuadro de Defunciones por Grupos de Edad y Sexo Según Lista de Causas Agrupadas. Preliminar 2005-6187. CIE-10

¿Qué son los fitosteroles?

También llamados esteroides vegetales, son moléculas esteroideas que abundan en las semillas de las leguminosas y que inhiben la absorción del

colesterol. Su efecto hipocolesterolemiante se conoce desde 1950.

El más conocido es el β -sitosterol, perteneciente al grupo de los 4-desmetilesteroides, o sea que no tienen un grupo metilo en el Carbono 4, junto con el campesterol y el estigmasterol.

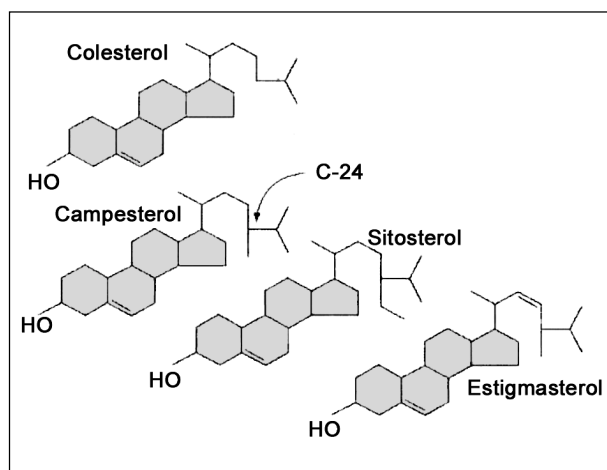


Figura 2. Fitosteroides. Esteroides vegetales. Estructuras químicas comparables al colesterol.

El colesterol también es un esteroide, pero presente exclusivamente en animales y en humanos.

En su forma libre, los fitosteroides son insolubles en agua y poco solubles en las grasas. Se esterifican para hacerlos solubles, que además poseerán mayor poder hipolipemiente. Precisamente para su esterificación se necesita de aceites vegetales de semillas como soya, girasol, maíz, canola, oliva, etc.

Los vegetarianos consumen en su dieta aproximadamente 500 mg diarios, mientras que la dieta occidental habitual proporciona 150-350

* Asociación Médica de los Andes - Bogotá D.C. Colombia. e-mail: jaimeurdinolamd@gmail.com; jurdinol@uniandes.edu.co; blogger: www.urdinola.blogspot.com; Coloquio / Almuerzo sobre Salud de la Mujer

mg diarios de fitosteroles, o sea una cantidad casi igual a la ingerida de colesterol. Pero estas cantidades no producen reducciones apreciables en los valores de colesterol, ya que se precisa al menos de 1g/día e idealmente de 1.5 a 3 g/día para conseguir reducir 11-14 % el colesterol LDL².

La dieta en la prevención de los problemas cardiovasculares es fundamental, de acuerdo con estudios epidemiológicos y con las investigaciones de intervención dietética. Si la población consume abundantes hidratos de carbono y grasas vegetales, la mortalidad cardiovascular es menor que en la población que ingiere abundantes grasas animales y colesterol.

Por otra parte, los fitosteroles solos o en alimentos enriquecidos con ellos podrían considerarse como *alimento funcional*, ya que han demostrado científicamente que se encuentran a medio camino entre los alimentos y los medicamentos, denominándoseles también *nutracéuticos*.

Los fitosteroles se han ido modificando en el tiempo, con el fin de hacerlos más eficientes. Al principio se administraban en forma libre y en dosis elevadas. En una segunda etapa se seguían administrando en forma libre pero a menores dosis. Actualmente su administración se hace en forma esterificada y en dosis pequeñas, pudiéndose mezclar con margarinas u otros productos grasos elaborados. Actualmente también existe la presentación farmacéutica.

Mecanismo de acción

Los fitosteroles y el colesterol tienen una estructura similar, igual el anillo esterol y diferente la presencia de un grupo metilo en el campesterol, o etilo en el sitosterol, en el Carbono 24 de la cadena. El estigmasterol es similar al sitosterol, pero con un doble enlace más en el Carbono 22.

Los esteroides se absorben menos que el colesterol, dependiendo de la longitud de la cadena. El campesterol se absorbe más que el sitosterol. Este es el más abundante en la naturaleza y sólo se absorbe en proporción del 5%. Los estanoles, esteroides saturados o sea sin doble enlace en el anillo esterol y producidos por hidrogenación de los esteroides, se absorben por debajo del 1%.

La dieta occidental contiene fitosteroides en cantidad similar al colesterol, pero su mínima absorción determina que sus concentraciones en sangre sean mucho más bajas que las del colesterol. Los fitosteroides, como el colesterol, se metabolizan en el intestino grueso por las bacterias, formando coprostanol y coprostanonas. Pero a diferencia del colesterol, los fitosteroides no son convertidos en ácidos biliares. La similitud molecular de los esteroides vegetales y humanos es la causa por la cual, cuando se ingieren en cantidades suficientes, entre 1.5 y 3 g diarios, compiten con el colesterol por la solubilización en las micelas, las cuales son compuestos polimoleculares encargados del transporte intestinal de lípidos insolubles, teniendo mayor afinidad por estas que el colesterol humano, con lo que inhiben su absorción.

Se debe recordar que 30% del colesterol proviene de la dieta ingerida, principalmente de yema de huevo, hígado de mamíferos y de crustáceos y 70% por su formación en el hígado y su excreción biliar. De esta manera, la absorción del colesterol en el intestino se reduce aproximadamente en 50%, afectando tanto al colesterol proveniente de la dieta como de la bilis en su circulación enterohepática.

La disminución de la absorción intestinal del colesterol inducida por los fitosteroides promueve dos efectos reguladores hepáticos. El primero es el aumento en la síntesis endógena del colesterol. El segundo es la estimulación de la expresión de receptores de LDL, aumentando así la captación del LDL circulante. Es por ello que el resultado final es un descenso de 10 a 15% del LDL plasmático.

Estudios recientes sugieren que la captación del colesterol por parte de las micelas dentro de la mucosa intestinal está mediada por la proteína Niemann Pick C1 Like, un transportador específico que puede ser inhibido por la ezetimiba³. También debe anotarse que la absorción del colesterol está controlada no sólo por su entrada o flujo hacia adentro (influx), sino también por su salida o flujo hacia fuera (efflux). Esto podría explicar por qué bajo circunstancias normales, la eficiencia en la absorción del colesterol disminuye a medida que la cantidad ingerida aumenta. Por esta razón podrían existir los hiper-

respondedores que absorben más colesterol dietario que los hipo-respondedores⁴. Otros hallazgos indican que los fitosteroles también influyen en el metabolismo celular del colesterol dentro de los enterocitos intestinales⁵.

El interés por los efectos de los estanoles en la dieta, que reducen los niveles de colesterol, motivó que ya en 2001 se reunieran en Stresa, Italia, 32 expertos en lípidos, nutrición y en enfermedades cardíacas⁶, bajo el auspicio de la Fundación Italiana de Nutrición, para discutir sobre la eficacia, la seguridad y el futuro de la investigación sobre estanoles. Un metanálisis de 42 ensayos clínicos⁷ demostró que la ingesta de 2 g/día de estanoles o esteroides disminuía la lipoproteína de baja densidad (LDL) en 10%. Cantidades mayores añadieron poco al efecto obtenido con las dosis anotadas.

Los efectos pueden ser adicionales a la dieta o a las intervenciones con medicamentos. Si se ingiere comida baja en grasa saturada y colesterol y alta en estanoles, el LDL puede reducirse aún más, hasta en un 20%.

Si se adicionan esteroides o estanoles a la terapia con estatinas, esto es más efectivo que doblar la dosis de estatinas^{8,9}. En pacientes con Diabetes Mellitus 3 g/día de fitosteroides redujeron 6% adicional el LDL al combinarse con pravastatina. En pacientes con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia familiar que recibían simvastatina, la misma dosis de 3 g/día de fitosteroides redujo el LDL 16 a 20% en comparación con la simvastatina sola¹⁰.

De importancia para el manejo de pacientes en edad madura o en la vejez, un metaanálisis¹¹ demostró que los niveles plasmáticos de las vitaminas A y D no se afectan por la acción de los estanoles o de los esteroides. Alfa caroteno, licopeno y los niveles de vitamina E permanecieron estables en relación con su molécula transportadora, el LDL. Los niveles de β caroteno disminuyeron, pero no se esperan desenlaces adversos en salud por este motivo; asimismo esto podría ser corregido añadiendo frutas y vegetales adicionales a la dieta.

Otra de las preocupaciones existentes son los pacientes que presentan fitosterolemia homocigota, debido a un aumento marcado en

la aterosclerosis en estos pacientes, pero se considera que el riesgo es más hipotético y que cualquier incremento debido al pequeño aumento en el plasma de los esteroides de las plantas puede ser prácticamente descartado, debido a la disminución en el plasma del LDL.

Los datos son insuficientes para sugerir que los esteroides o los estanoles puedan prevenir o promover el cáncer de colon. A este fenómeno se le hace seguimiento, pero el poder de los estudios para captar el incremento poco frecuente de enfermedades comunes es limitado. Un estudio clínico que analice desenlaces como el engrosamiento de la capa íntima media del vaso podría corroborar la eficacia esperada para reducir el fenómeno de la aterosclerosis.

Pero con los datos disponibles se puede pensar que la evidencia es suficiente para promover el uso de esteroides y estanoles en personas con un riesgo aumentado para enfermedad cardíaca coronaria.

Eficacia a largo plazo de los fitosteroides

Los estudios publicados sugieren que el efecto de reducción del colesterol por parte de los fitosteroides se hace menos marcado en los estudios a largo plazo, en comparación con los estudios a corto plazo. Hay una ligera disminución de los antioxidantes séricos solubles en los lípidos. Asimismo, los fitosteroides regulan hacia abajo la síntesis de ácido biliar hasta un 21%, lo cual a su vez atenúa la eficacia en la reducción del colesterol, pero se necesita de más estudios que confirmen este efecto y que permitan cuantificar los efectos en el tiempo¹².

Puntos Importantes

- La Enfermedad Cardiovascular mata actualmente a muchas mujeres en Colombia.
- La hipercolesterolemia se puede intervenir médicamente, contribuyendo a la prevención de esta patología.
- Los fitosteroides son esteroides vegetales parecidos al colesterol. Compiten con este en su absorción a nivel intestinal.

- La administración de 1.5 a 3 g/día de fitosteroles reduce por lo menos 10 a 14% el colesterol LDL.
- Es más efectivo y seguro para el paciente, adicionar fitosteroles al tratamiento con estatinas que doblar la dosis de estas últimas.

Referencias

1. Género, Salud y Desarrollo en las Américas – Indicadores Básicos 2005. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud.
2. Plaza I. Los fitosteroles, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 15: 209-218.
3. Altmann SW, Davis Hr Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, et al. Niemann-Pick C1 Like protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-1204.
4. Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl): 3D-9D.
5. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl): 15D-22D.
6. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, for the Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-978.
7. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861-864.
8. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46-52.
9. Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 500-506.
10. Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl): 37D-39D.
11. Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Jones PJ. No changes in serum fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations with the intake of plant sterol / stanols esters in the context of a controlled diet. *Metabolism* 2002; 1: 652-656.
12. O'Neill FH, Sanders AB, Thompson GR. Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: short-term and longer-term studies. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl): 29D, 36D.