



XVII Curso de Actualización en

# Nutrición Clínica y Dietética

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

## Factores involucrados en la eficacia y riesgo del consumo de esteroides

Dr. Antonio Hernández Mijares  
*Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital Universitario Dr. Peset*

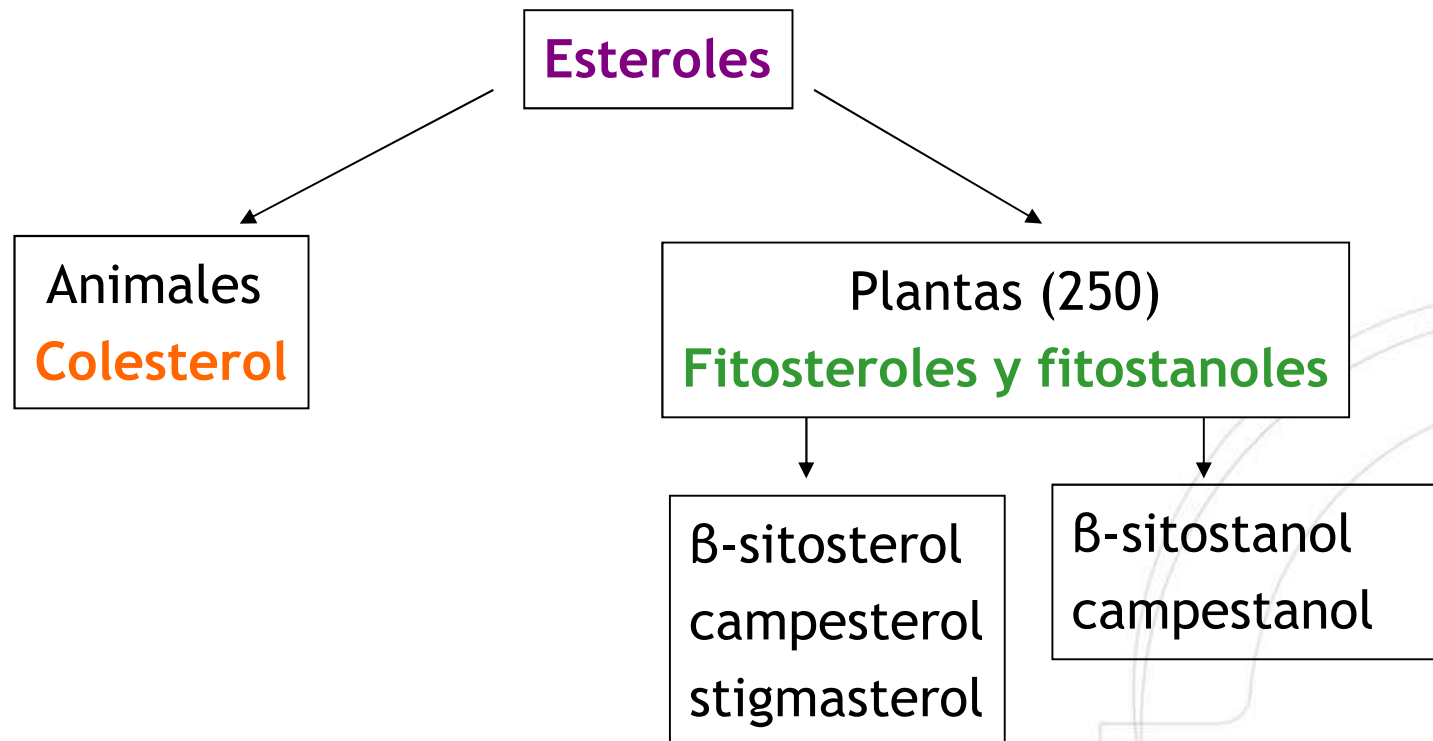


UNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

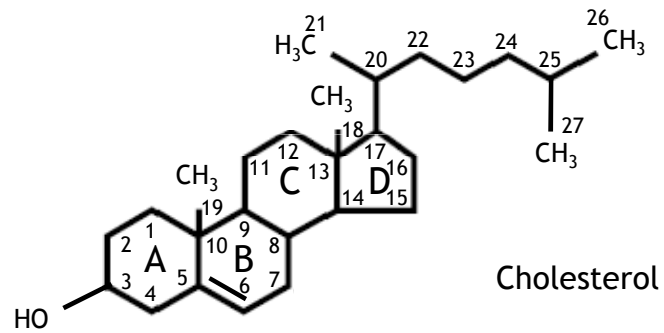


# Esteroles vegetales (PS)

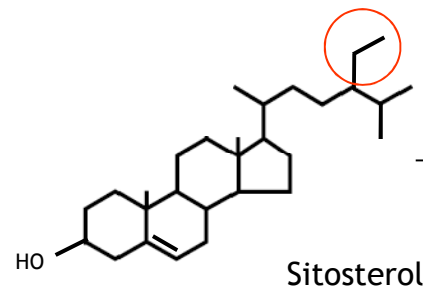
- ✓ PS engloba a los fitosteroles y fitostanoles (formas saturadas obtenidos por hidrogenación)
- ✓ Son esteroides sintetizados por los vegetales (mantenimiento de la estructura y función de la membrana celular)



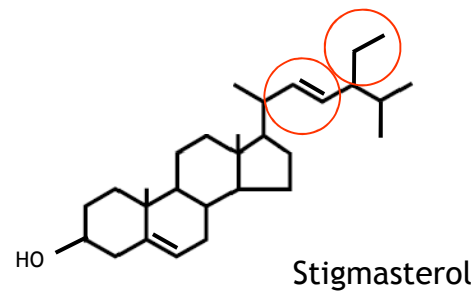
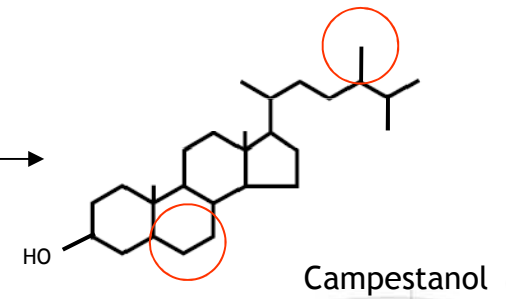
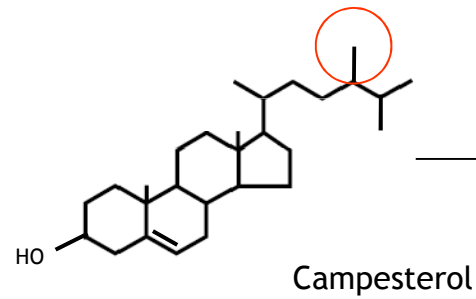
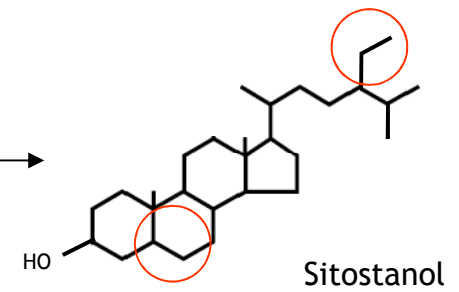
# Estructura química



a) Plant sterols



b) Plant stanols



# PS son componentes vegetales naturales de la dieta humana

Dosis diaria ingesta PS en adultos

**150 - 400 mg/dia**

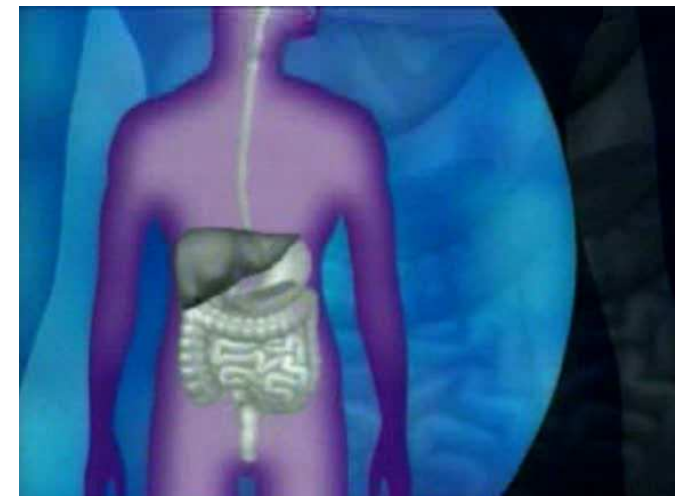
Fuente dietética:

- ✓ aceites vegetales (0,2-1,2 g %)
- ✓ legumbres
- ✓ frutas y hortalizas
- ✓ cereales

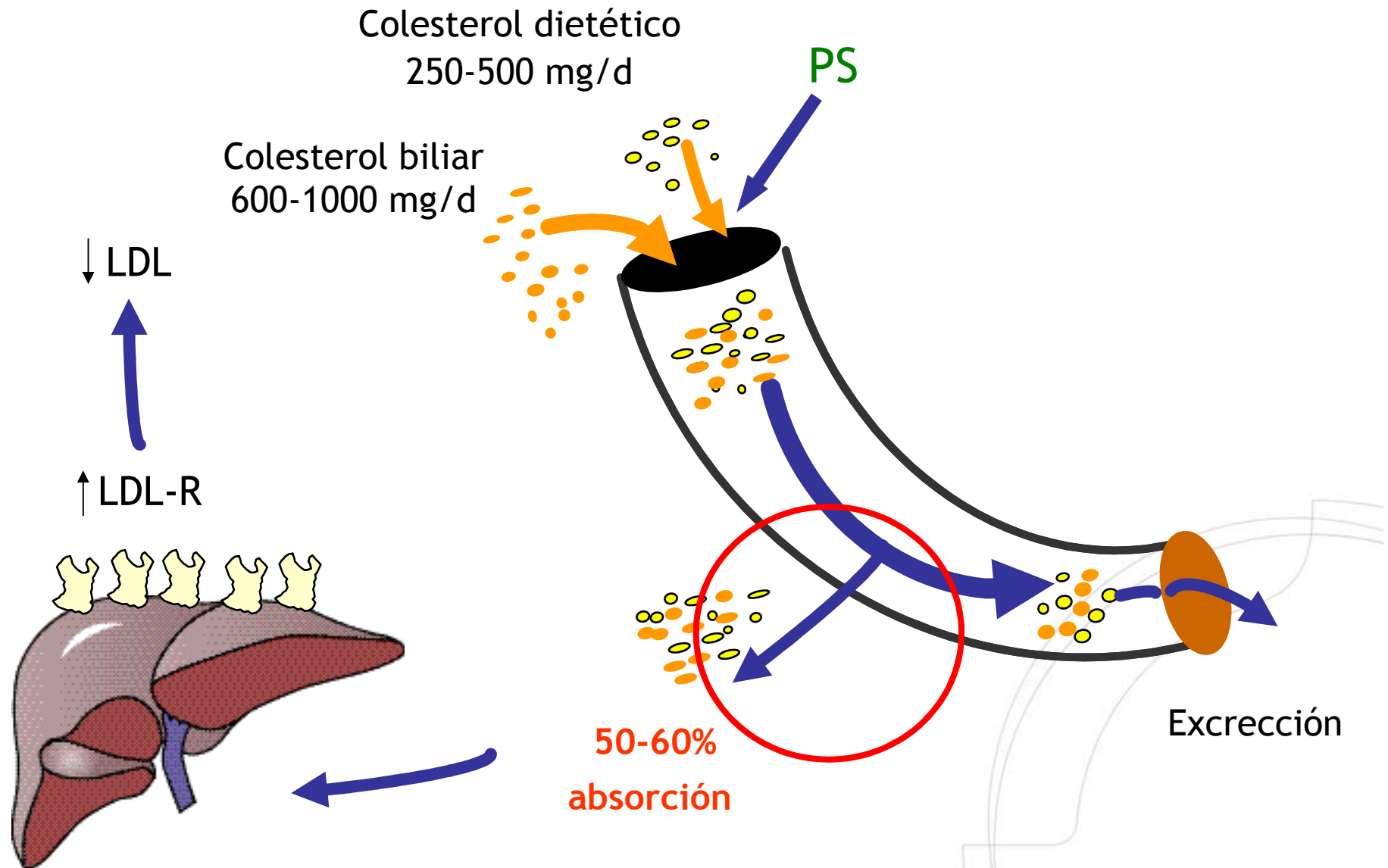




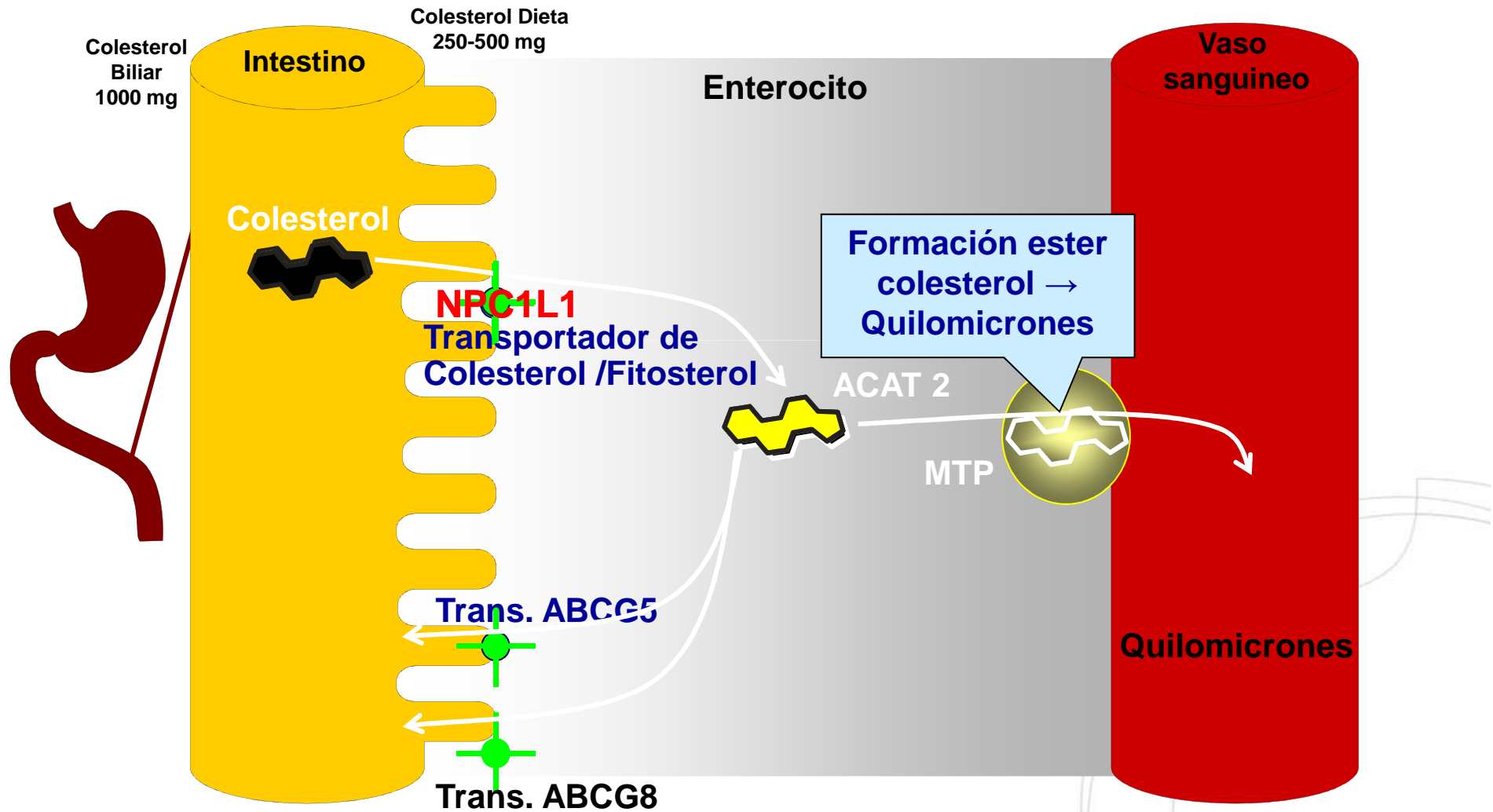
## Mecanismos de acción de los PS



# Efecto hipocolesterolemizante del PS



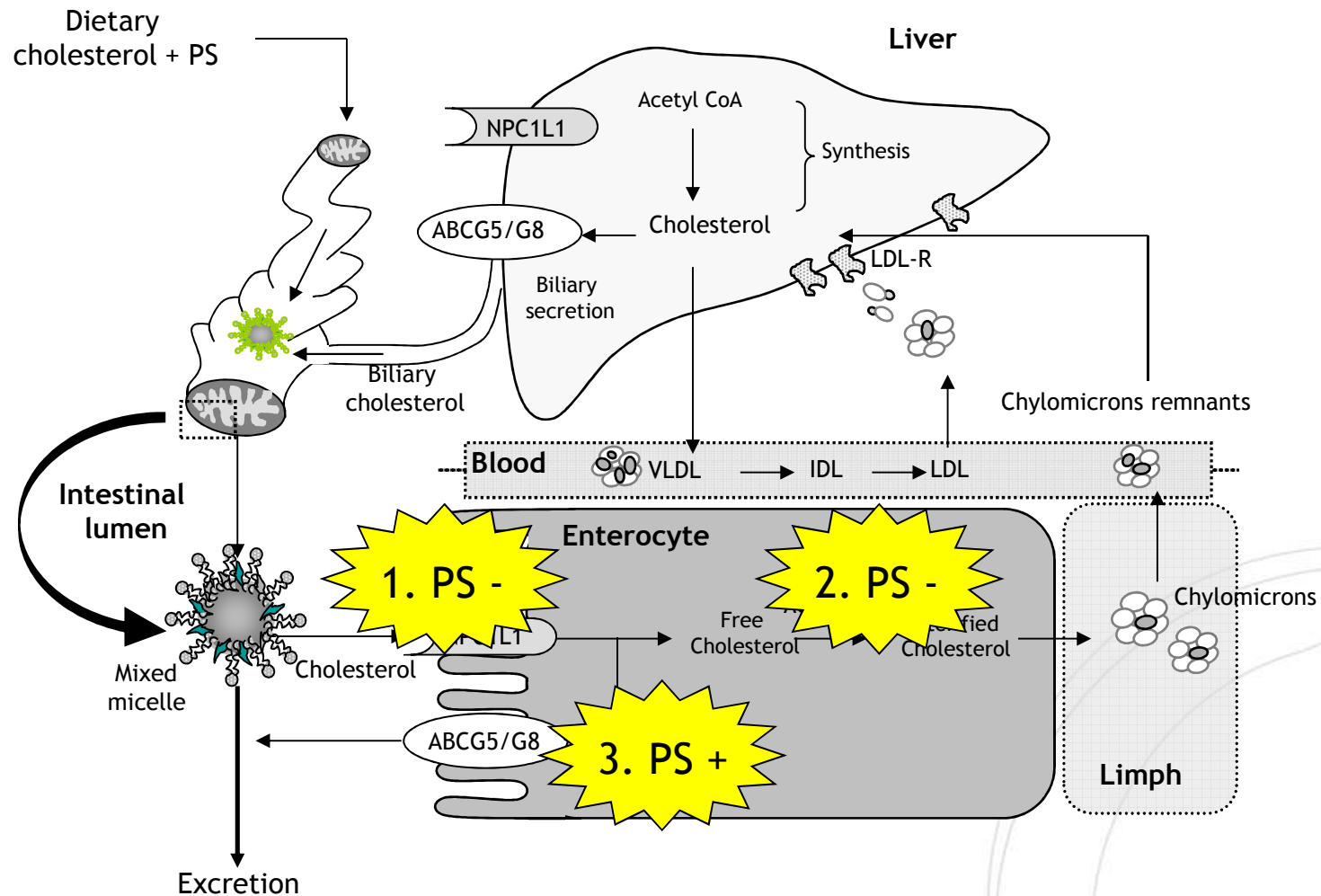
# Absorción Intestinal de Colesterol



Daskalopoulou SS et al. Curr Med Res and Opin 2006;22:511-528  
Boix E et al. Endocrinol Nutr 2005;52(6):297-308

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

# Metabolismo y mecanismo de acción



Rocha et al. Current Pharmaceutical Design 2011 (in press)

# Biodisponibilidad

- ✓ Los PS sangre raramente excede 1,7 mg/dl
- ✓ Absorción intestinal muy limitada (<5% esterol, <1% estanol)
- ✓ Mayor excreción de los PS que del colesterol (>95% vs 40-60%)

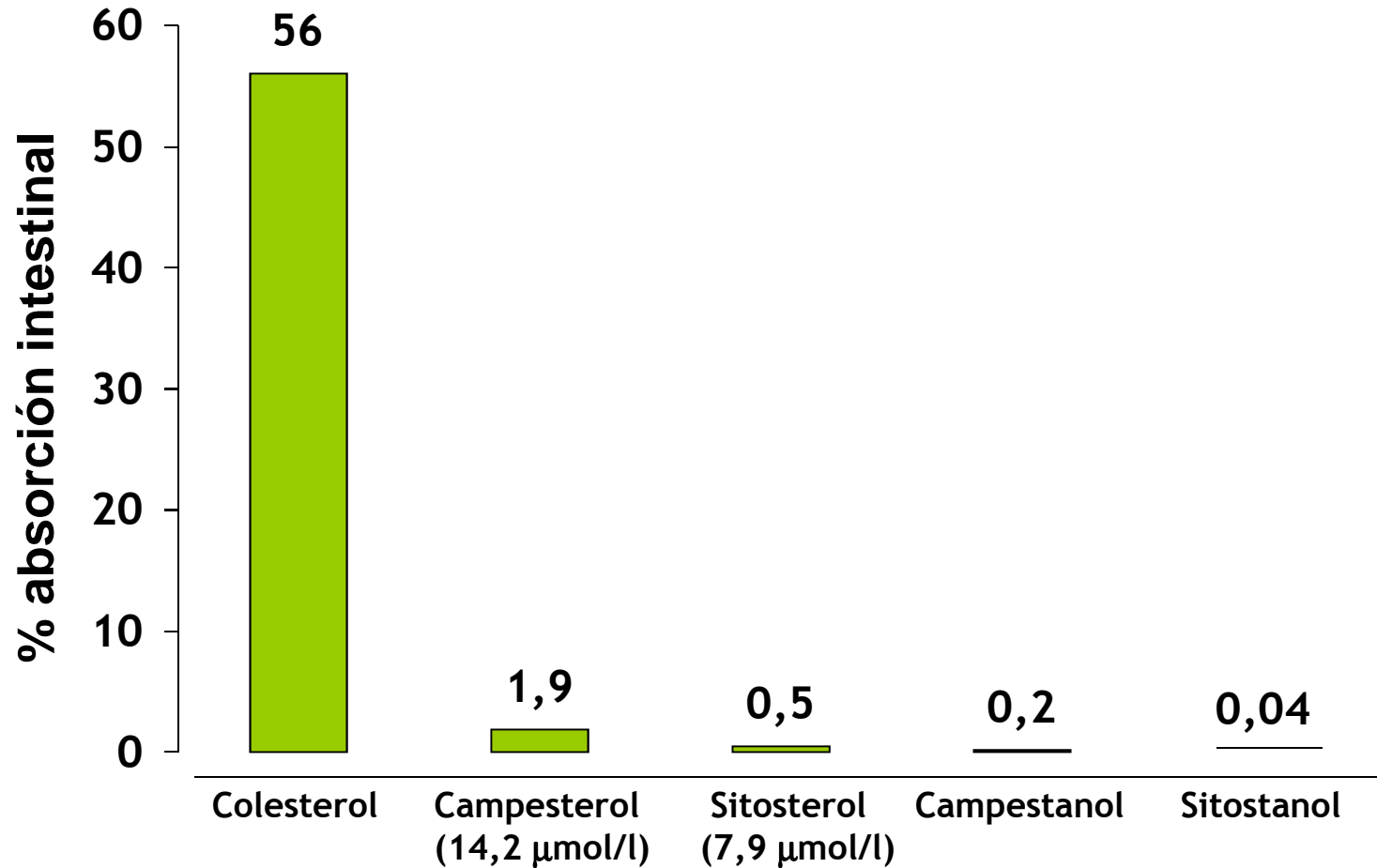


Chan YM, et al. Nutr Rev 2006; 64:385-402

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

# Porcentaje de absorción de esteroides

✓ Absorción esteroides depende de la **longitud y complejidad** de la **cadena lateral**.



Heinemann T, et al. Eur J Clin Invest 1993;23:827- 31

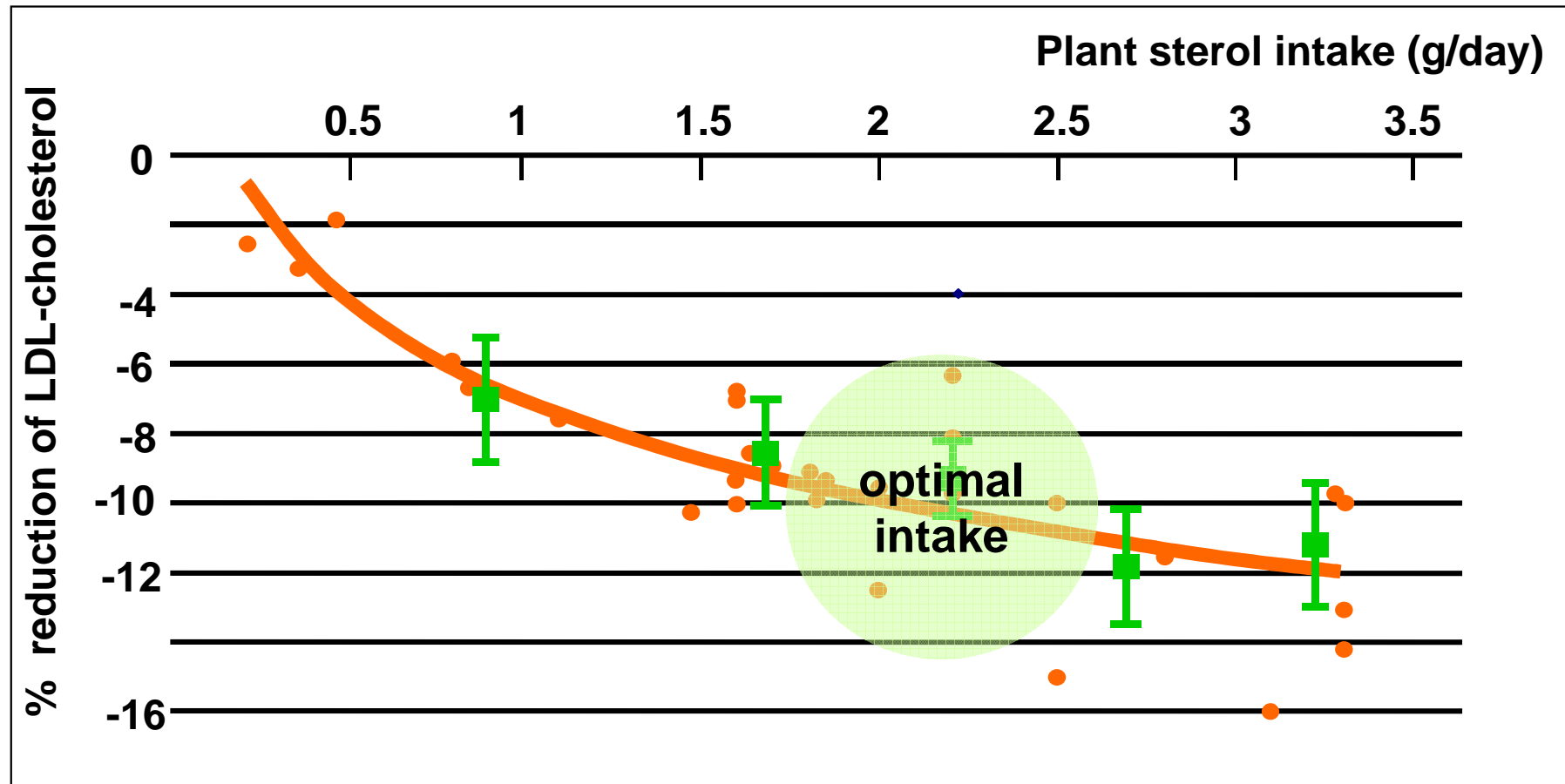
# Aspectos fisiológicos del colesterol y de los esteroides

	Colesterol	Fitosteroles	Fitostanoles
Ingestión de la dieta (mg/día)	300-500	200-400 (hasta 1000 en vegetarianos)	<10
Fuente dieta	Mantequilla, lácteos, Huevos, carne	Aceites vegetales, frutos secos, cereales	Aceite coco otros aceites
Síntesis endógena	Colesterol biliar 600-1000 mg/d	no	no
Tasa absorción	40-60%	<5%	0,1-2%
Concentración plasma (mg/dL)	140 - 320	0,3 - 1,7	0,3 - 0,6
Excreción	50-60%	>95%	>98%



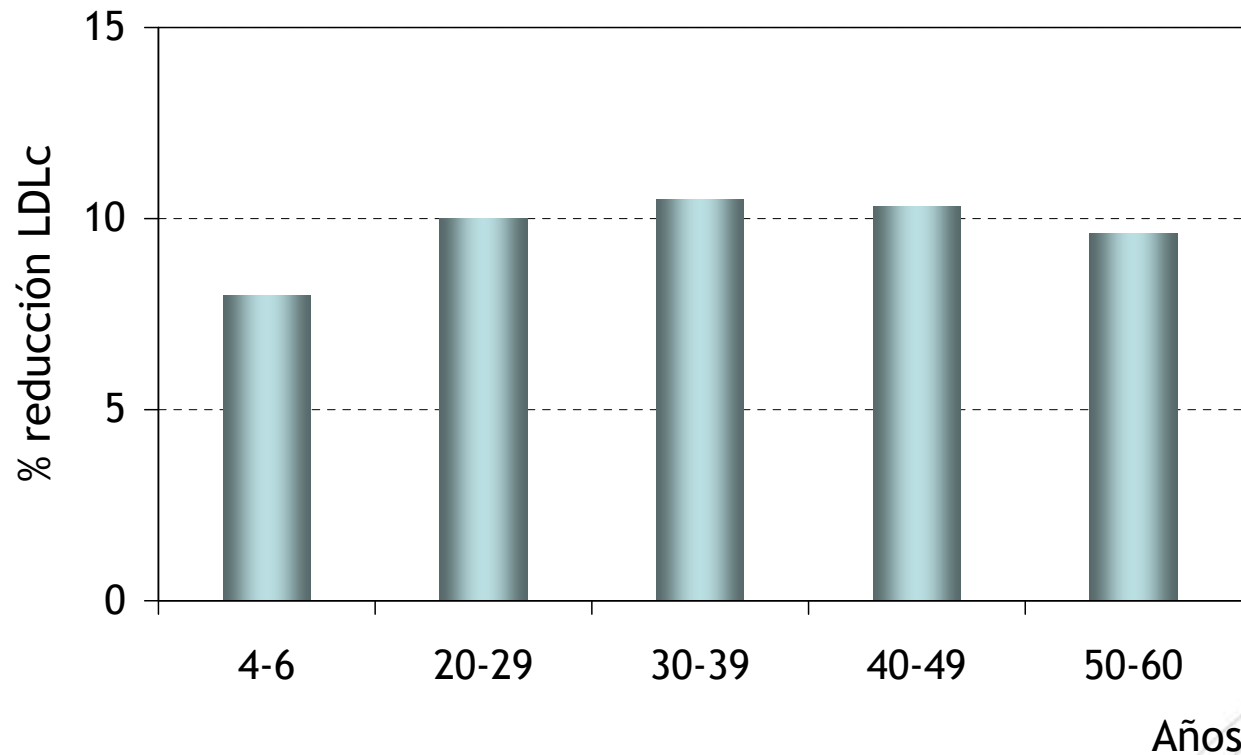
# Eficacia

# Cholesterol lowering with PS in fat-based foods: dose-response relationship



- data of ~ 30 placebo-controlled Unilever initiated studies with phytosterol-enriched spreads
- data (mean plus 95% confidence interval) from meta-analysis of 41 studies with phytosterols or stanols

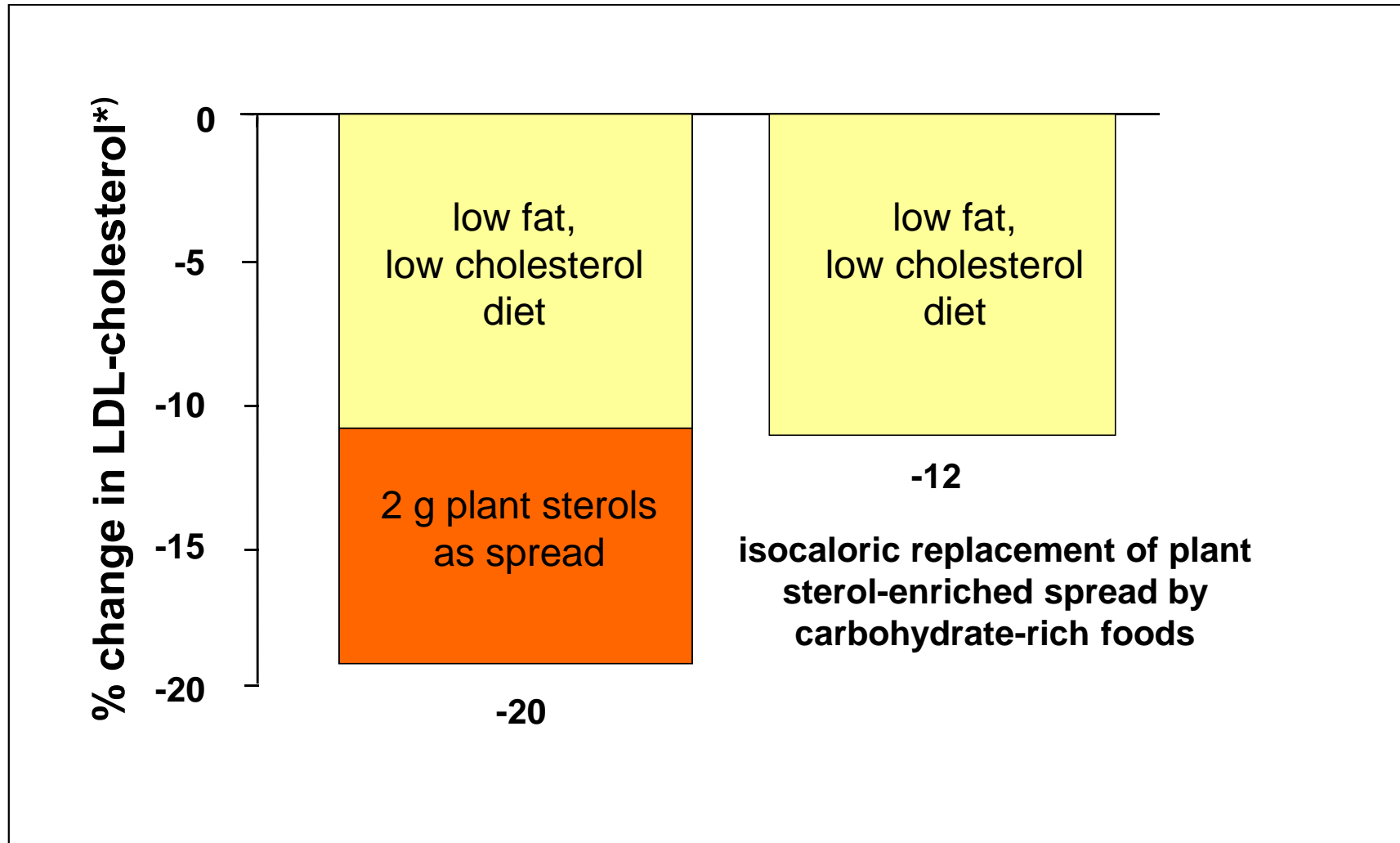
# Porcentaje de reducción LDLc en función de la edad



Resultados de 50 estudios, con dosis diarias de stanol/sterols  $\geq 1,5$  g/d

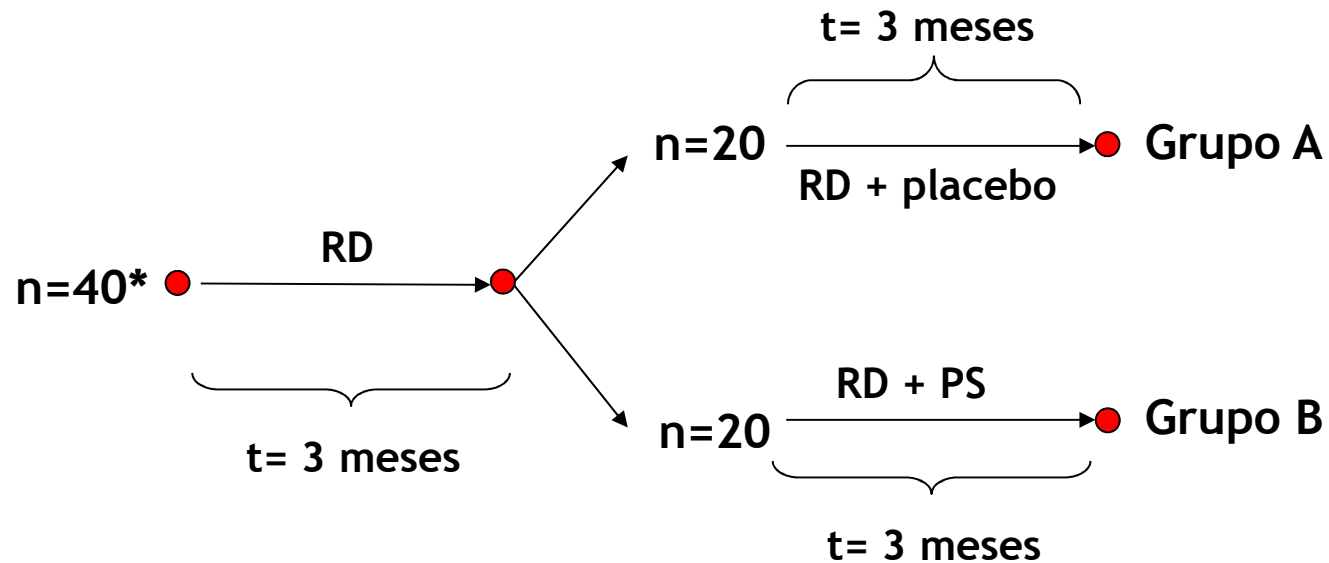
Katan MB et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:965-78

Significant additional cholesterol lowering can be achieved if a plant sterol-enriched spread is consumed as part of a healthy diet



Skeaff CM, et al, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15:337-44.

# Diseño del estudio y variables de estudio



**RD:** Recomendaciones Dietéticas, Sociedad Española Aterosclerosis

**\*** Individuos con hipercolesterolemia moderada sin tratamiento farmacológico

**PS:** Esteroles Vegetales (2g/día)

● Toma de muestras

Bañuls C, et al. J Nutr Biochem. 2010;21:881-6

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

### Criterios de inclusión:

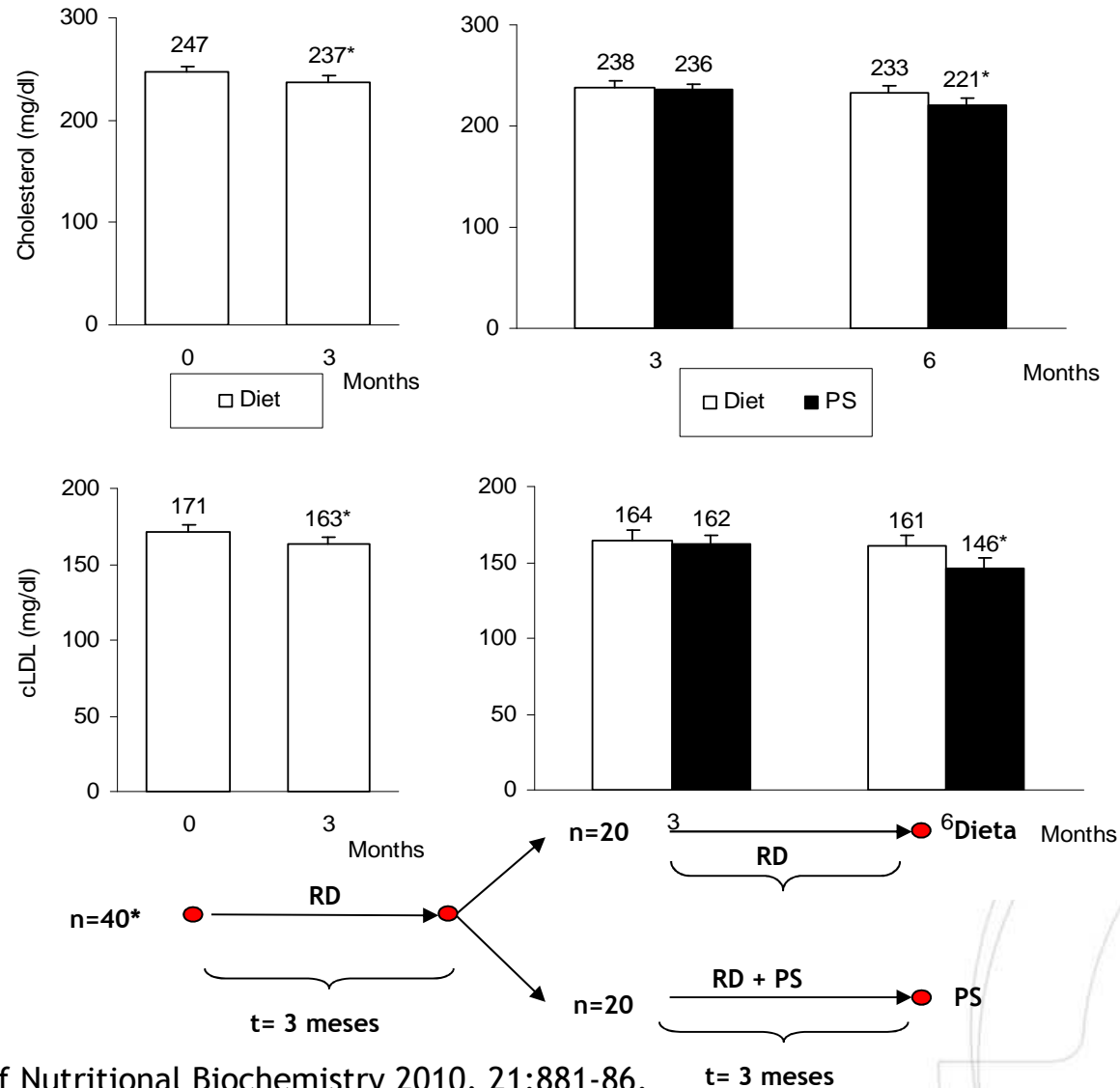
- LDL 160 mg/dl - 190mg/dl y menos de 2 FRC
- LDL 130 mg/dl - 160 mg/dl y 2 o más FRC.
- Triglicéridos inferiores a 400 mg/dl
- LDL 100 mg/dl- 130 mg/dl en prevención secundaria

### Factores de riesgo cardiovascular:

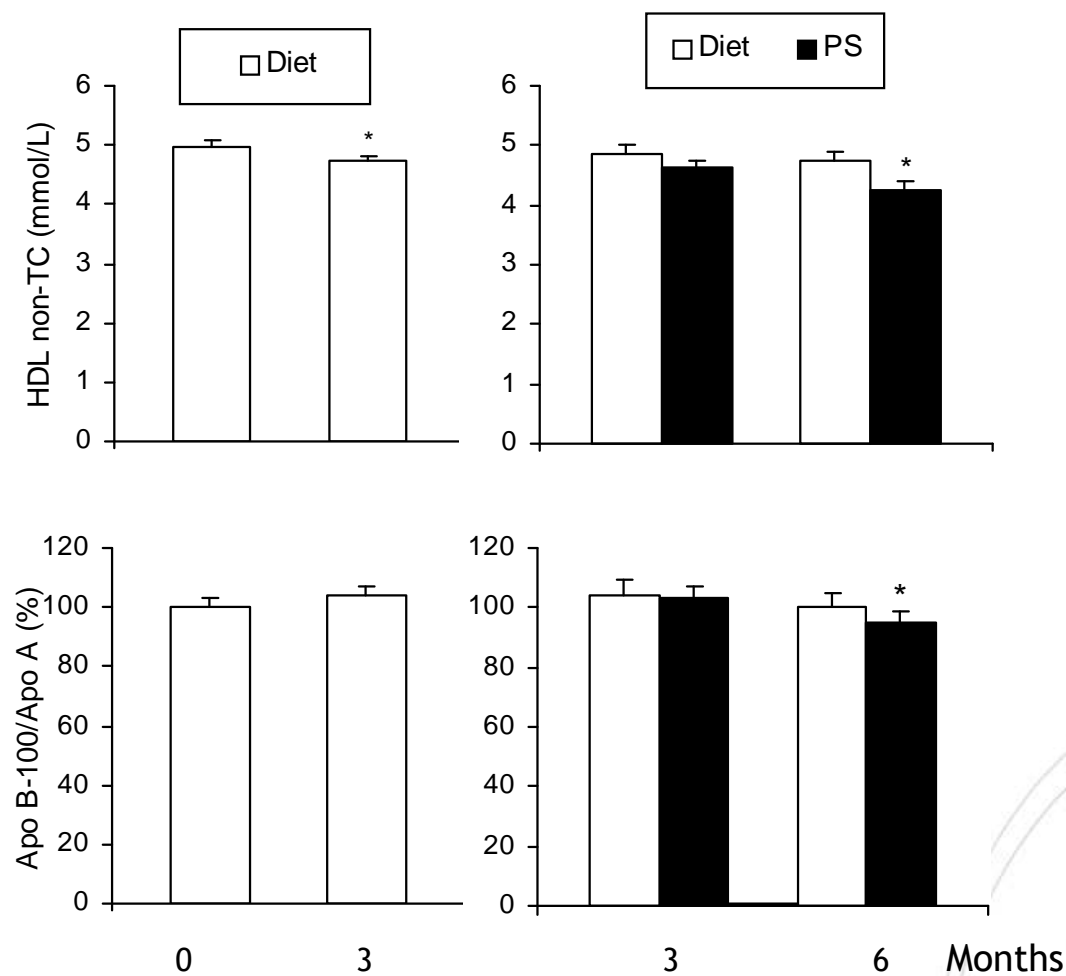
1. edad: varones 45 años/mujeres 55 años
2. tabaquismo
3. hipertensión arterial (140/90)
4. diabetes
5. HDL 40mg/dl
6. antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (65 años en mujeres y 55 años en varones)

Bañuls C, et al. J Nutr Biochem. 2010;21:881-6

# Cambios en el perfil lipídico tras dieta y administración de PS (1)



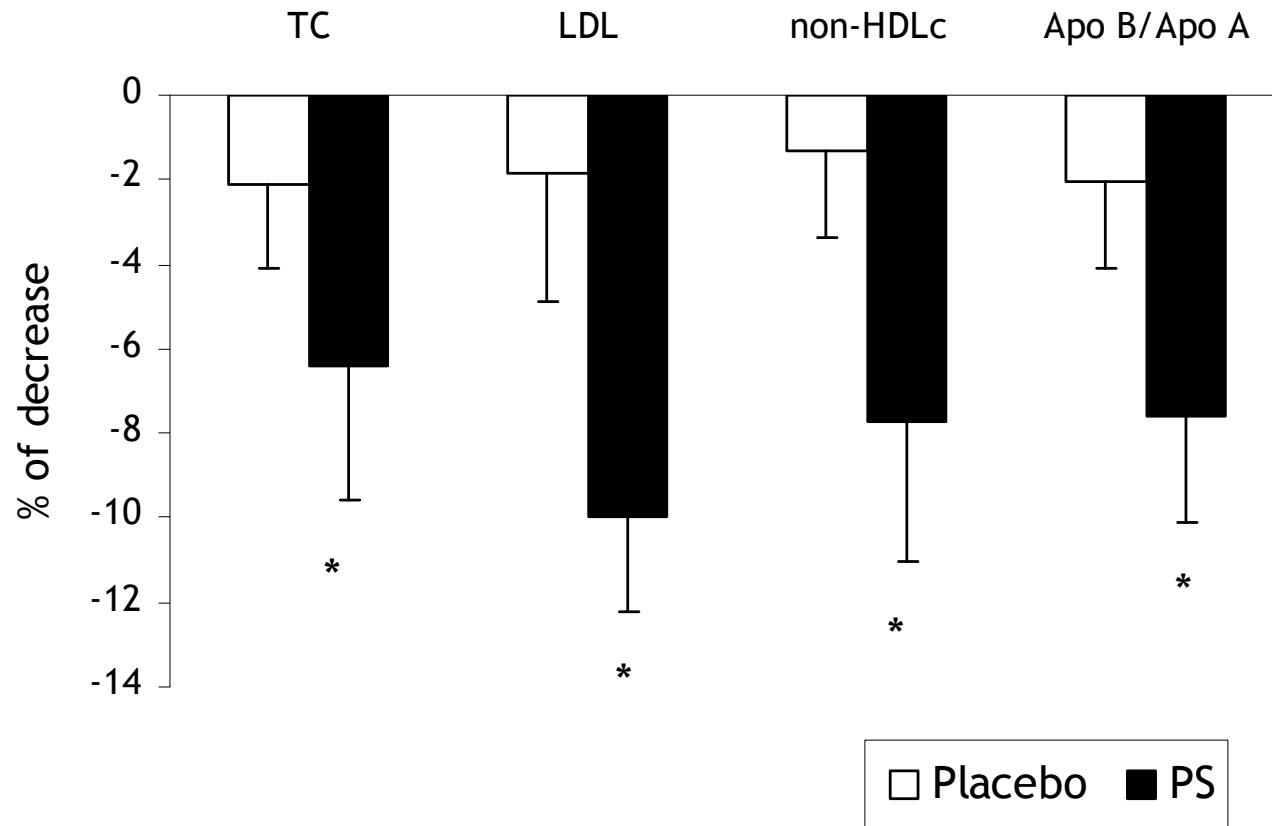
# Cambios en el perfil lipídico tras dieta y administración de PS (2)



Bañuls C, et al. J Nutr Biochem. 2010;21:881-6

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

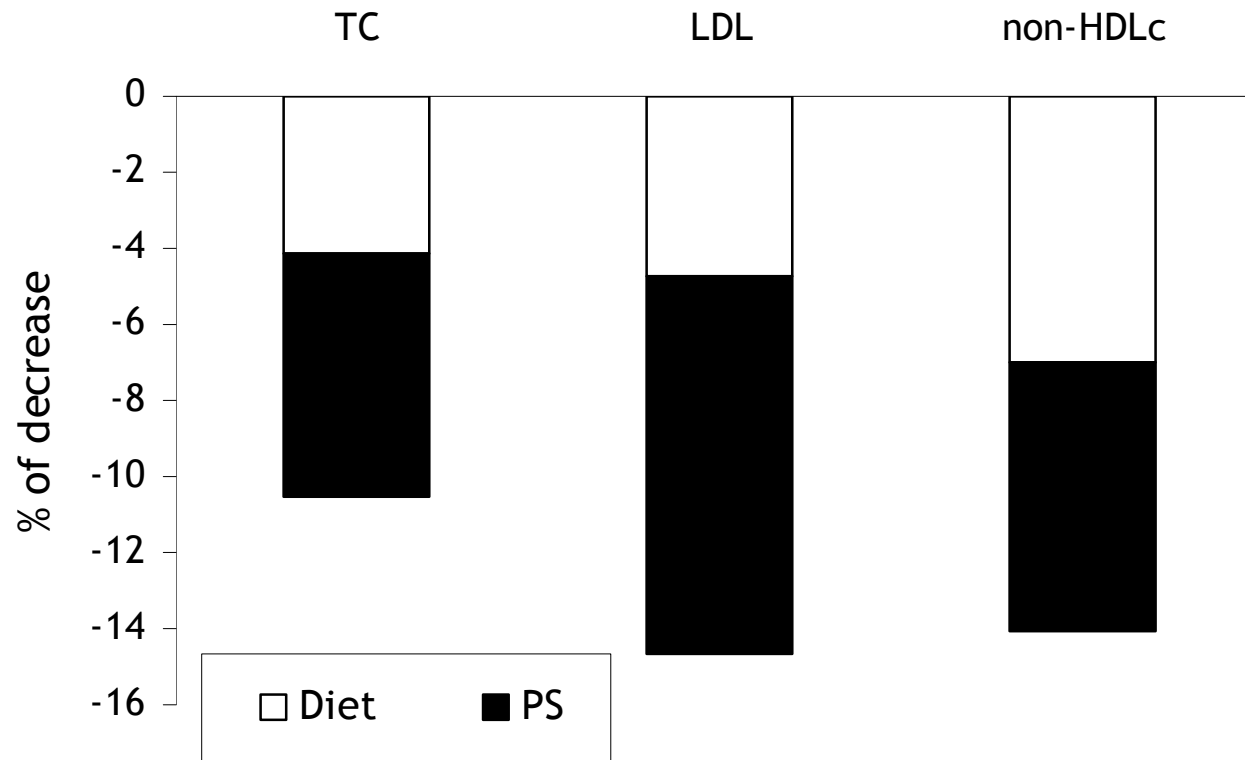
# % de descenso en las variables lipídicas tras dieta y PS



Bañuls C, et al. J Nutr Biochem. 2010;21:881-6

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

# Efecto aditivo de la dieta y PS en el perfil lipídico aterogénico



Bañuls C, et al. J Nutr Biochem. 2010;21:881-6

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

# Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)

Impacto de cambios específicos en el estilo de vida en las concentraciones de lípidos

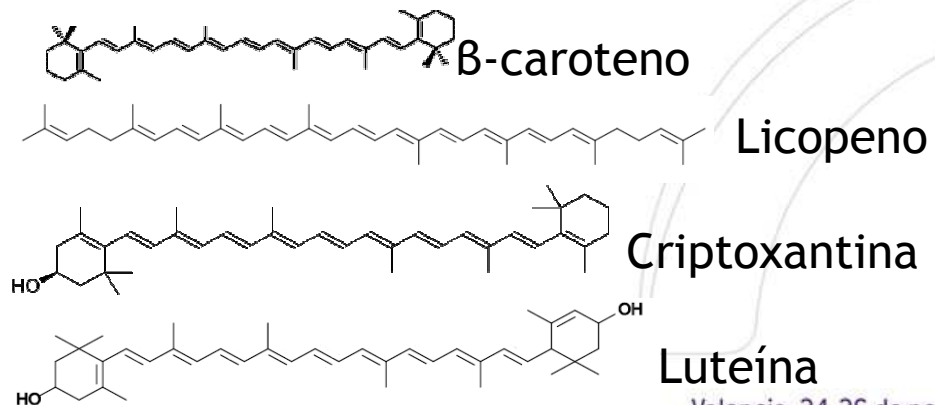
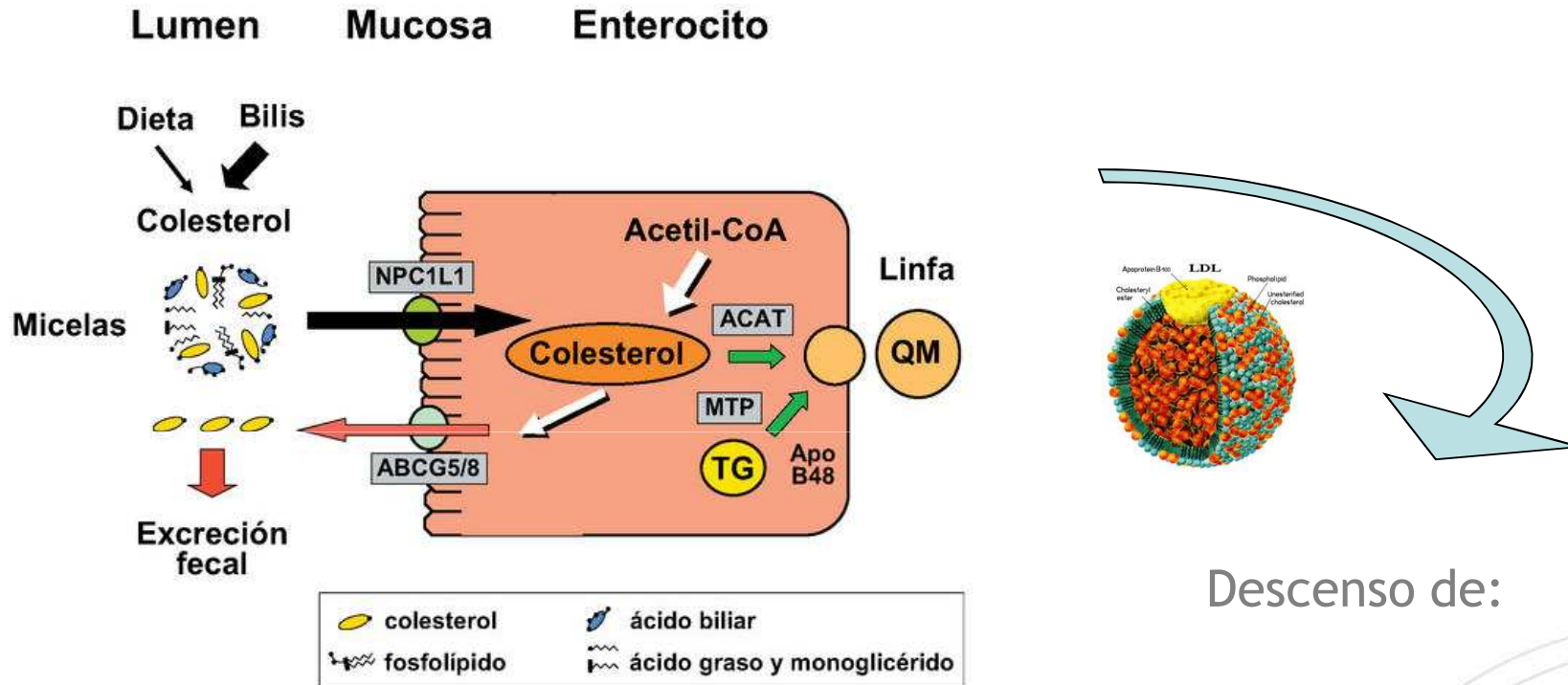
	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia
<i>Intervenciones sobre el estilo de vida para reducir las concentraciones de CT y cLDL</i>		
Reducción de la ingesta de grasas saturadas	+++	A
Reducción de la ingesta de grasas trans	+++	A
Aumento de la ingesta de fibra	++	A
Reducción de la ingesta de colesterol	++	B
Utilización de alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles	+++	A
Reducción del exceso de peso corporal	+	B
Uso de productos con proteína de soja	+	B
Aumento de la actividad física habitual	+	A

*Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60*



# Seguridad en el consumo de PS

# Posibles efectos colaterales de los PS



# Consideraciones de los carotenoides

- ✓ Los carotenoides se transportan típicamente unido a lipoproteínas principalmente VLDLc y LDLc.
- ✓ El cociente antioxidantes/lípidos (CT o LDLc) nos permite evaluar realmente el descenso del antioxidante concreto en relación a la lipoproteína que se encarga de su transporte

✓ Law mostró en un metanálisis que el consumo de PS reduce el  $\beta$ -caroteno en 8-19% Law M (2000). BMJ 320: 861-864.

✓ Katan y colaboradores en 2003

Vitamin	No. of trials	Mean change (%)	Mean change, adjusted for change in total serum cholesterol (%)
$\alpha$ -Tocopherol	15	-5.9 (-8.0 to -3.8) ( $P < .001$ )	2.1 (-0.3 to +4.5) ( $P = NS$ )
Alpha carotene	13	-8.7 (-13.8 to -3.5) ( $P < .001$ )	-0.3 (-5.7 to +5.2) ( $P = NS$ )
Beta carotene	15	-19.9 (-24.9 to -15.0) ( $P < .001$ )	-12.1 (-17.4 to -6.8) ( $P < .001$ )
Lycopene	13	-7.3 (-13.1 to -1.4) ( $P = .01$ )	-0.1 (-6.1 to +5.9) ( $P = NS$ )
Retinol	14	-0.1 (-1.6 to +1.5)	NA
Vitamin D	10	+0.5 (-2.6 to +3.6)	NA

Así, aunque con el CT, LDLc o lípidos totales se minimiza este efecto, el descenso de los carotenoides típicamente persiste aunque en menor grado cuando se corrige por cambios lipídicos.

Katan et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:965-978

Valencia, 24-26 de noviembre de 2011

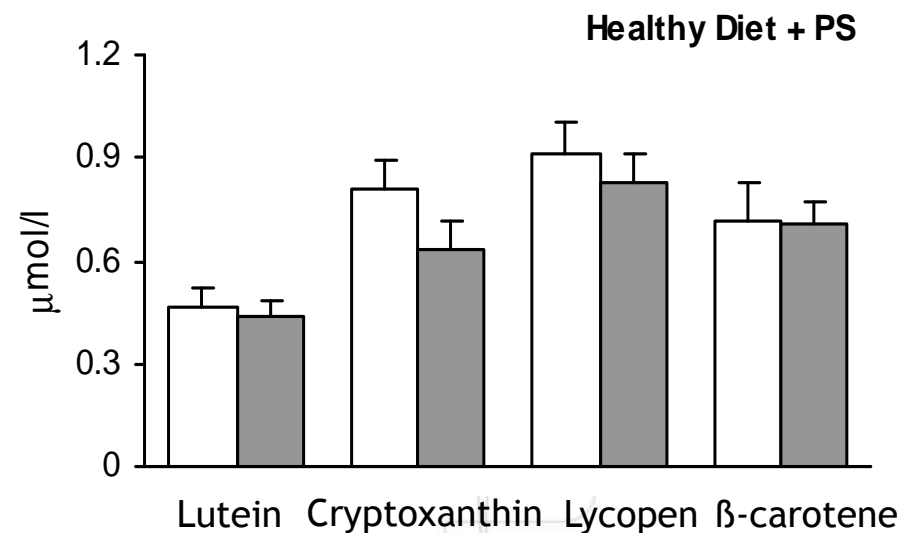
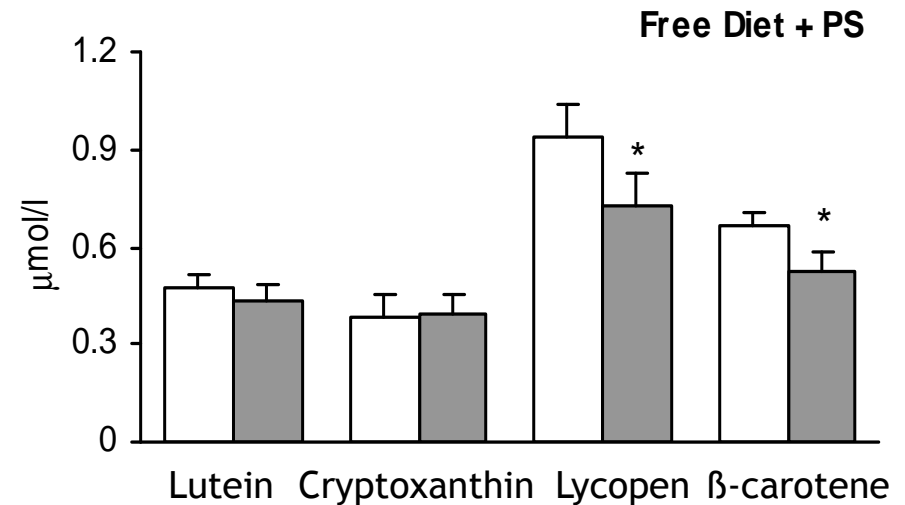
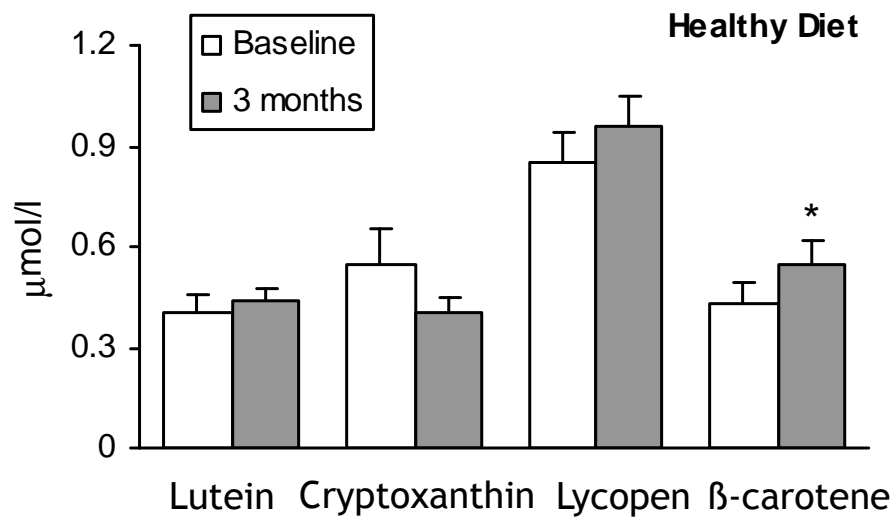
# ¿Cómo reducir este efecto?

- ✓ Aumentando el consumo de carotenoides.
  - ✓ Suplementar con una dieta rica en frutas y verduras (1-5).
  - ✓ Añadiendo carotenoides a los productos enriquecidos con fitosteroles (6,7).
  - ✓ Administrar los fitosteroles en una matriz naturalmente enriquecida en vitaminas, concretamente zumo de naranja (8).



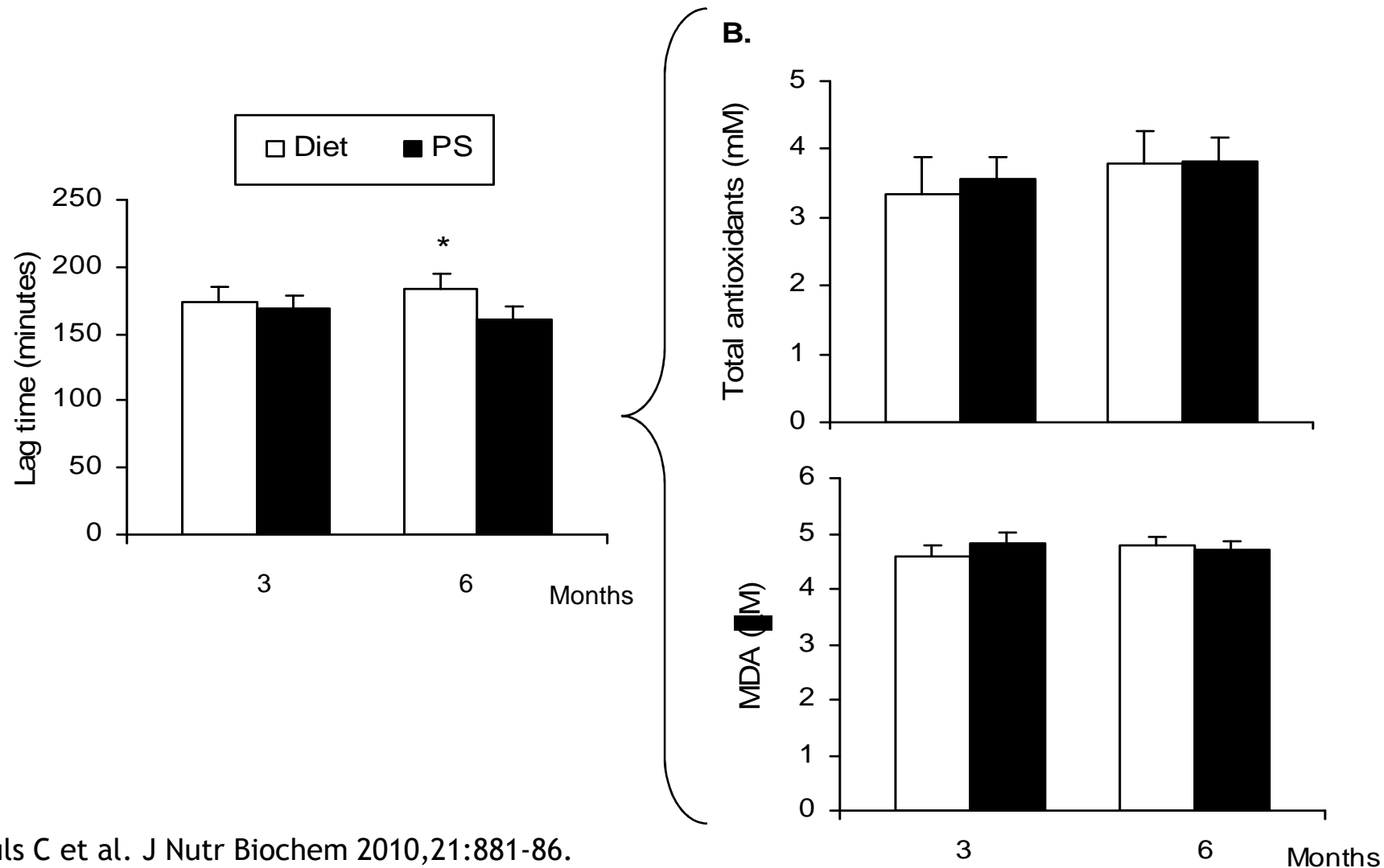
1. Bañuls C et al 2010. J Nutr Biochem 21:881-6
2. Clifton PM et al 2004. J Lipid Res 45: 1493-9
3. Colgan HA et al 2004. J Hum Nutr Diet 17: 561-9
4. Noakes M et al 2002 Am J Clin Nutr 75: 79-86
5. Ntanios FY et al 2002) Int J Vitam Nutr Res 72: 32-9
6. Quilez J et al 2003, Clin Nutr 2003; 22: 343-51
7. Brufau G et al 2004 Clin Nutr 23: 1390-7.
8. Devaraj et al 2006 Am J Clin Nutr 84: 756-61.

# Concentraciones séricas de carotenoides asociadas al consumo de PS según el tipo de dieta



Hernandez Mijares A, et al. Br J Nutr. 2010; 104:1018-25.

# Capacidad antioxidante y peroxidación lipídica asociada a la ingesta de PS



Bañuls C et al. J Nutr Biochem 2010,21:881-86.

La reducción de los carotenoides mediada por los PS no conlleva un descenso de las defensas antioxidantes ni un incremento del estrés oxidativo, si se asocia a una dieta adecuada.



## Influencia de la dieta en la eficacia de los PS

- ✓ Se ha sugerido que a mayor ingestión de colesterol más eficacia del PS.
- ✓ En pacientes con hipercolesterolemia se recomienda la reducción en el consumo de grasas saturadas y colesterol
- ✓ La reducción en la ingestión de colesterol podría alterar el efecto inhibitorio de los PS sobre su absorción

- ✓ Solo unos pocos estudios han comparado directamente la eficacia de PS dependiendo de la cantidad de colesterol dietético.
- ✓ Algunos han observado que la eficacia del PS disminuye cuando los niveles de colesterol dietético se reducen.

**Lack of efficacy of low-dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia<sup>1-3</sup>**

*Marc A. Denke*

*Am J Clin Nutr* 1995;61:392-6

*Metabolism*, 2002 Feb;51(2):189-94.

**Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake.**

Mussner MJ, Parhofer KG, Von Bergmann K, Schwandt P, Broedl U, Otto C.

- ✓ Mientras que otros han observado que la eficacia del PS no se modifica cuando los niveles de colesterol dietético se reducen.

*Metabolism*, 2008 Mar;57(3):339-46.

**Efficacy of plant sterols is not influenced by dietary cholesterol intake in hypercholesterolemic individuals.**

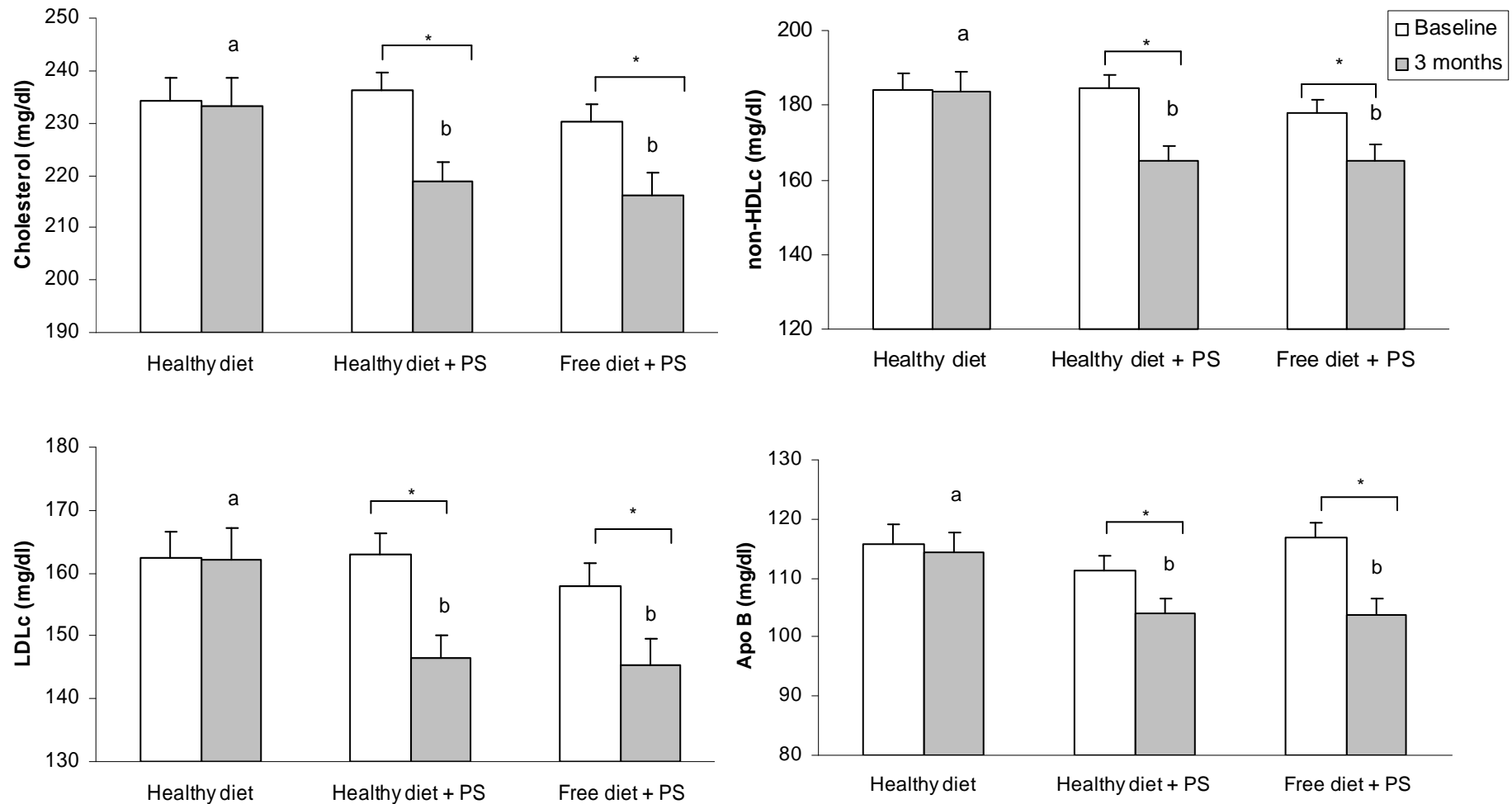
Kassis AN, Vanstone CA, AbuMweis SS, Jones PJ.

# Composición de la dieta saludable o libre en una población moderadamente hipercolesterolémica

	Healthy Diet (n=24)	Healthy Diet + PS (n=31)	Free Diet + PS (n=29)
Carbohydrates (%)	51.6 ± 6.9	52.2 ± 7.4	48.5 ± 8.1
Protein (%)	18.5 ± 5.3	17.7 ± 6.5	17.3 ± 5.4
Fat (%)	29.9 ± 6.0 <sup>a</sup>	30.1 ± 5.7 <sup>a</sup>	34.2 ± 7.9 <sup>b</sup>
Saturated fat	6.9 ± 2.6 <sup>a</sup>	6.7 ± 3.5 <sup>a</sup>	12.7 ± 3.7 <sup>b</sup>
Polyunsaturated fat	6.1 ± 2.6	6.3 ± 2.2	6.1 ± 3.1
Monounsaturated fat	16.9 ± 4.7	17.1 ± 4.1	15.4 ± 5.3
Cholesterol (mg)	193.1 ± 51.7 <sup>a</sup>	195.5 ± 67.1 <sup>a</sup>	268.1 ± 70.3 <sup>b</sup>

Hernandez Mijares A, et al. Br J Nutr. 2010; 104:1018-25.

# Perfil lipoproteico tras el seguimiento de diferentes tipos de dieta durante tres meses en pacientes ligeramente hipercolesterolemicos



Hernandez Mijares A, et al. Br J Nutr. 2010; 104:1018-25.

La eficacia del PS no está influenciada por el contenido de grasas saturadas o colesterol de la dieta



**¿Está la eficacia del PS relacionada con el genotipo ApoE?**

✓ Apolipoproteína E es uno de los principales constituyente proteicos de los quilomicrones, las VLDL y las HDL.

**Tabla 8.1 Características de las principales clases de lipoproteínas**

<b>Fracción</b>	<b>Rango de densidades (g/ml)</b>	<b>Diámetro (nm)</b>	<b>Principales lípidos</b>	<b>Principales apolipoproteínas</b>
Quilomicrones	<0,950	80-1000	TAG de la dieta	B48, A1, A2, C, E
VLDL	0,950-1,006	30-80	TAG endógenos (procedentes del hígado)	B100, C, E
LDL	1,019-1,063	20-22	Colesterol y ésteres de colesterol	B100
HDL	1,063-1,090	9-15	Ésteres de colesterol y PL	A1, A2, C, E

ApoE isoform amino acid differences and resulting chemical and physiological changes (according to Mahley and Rall [2], Minihane *et al.* [7])

Isoform	Amino acid 112	Amino acid 158	Relative charge	Lipoprotein preference	LDL receptor binding affinity
apoE2	cysteine	cysteine	0	HDL	low
apoE3	cysteine	arginine	+1	HDL	high
apoE4	arginine	arginine	+2	VLDL, chylomicrons	high

HDL: high density lipoprotein, VLDL: very low density lipoprotein

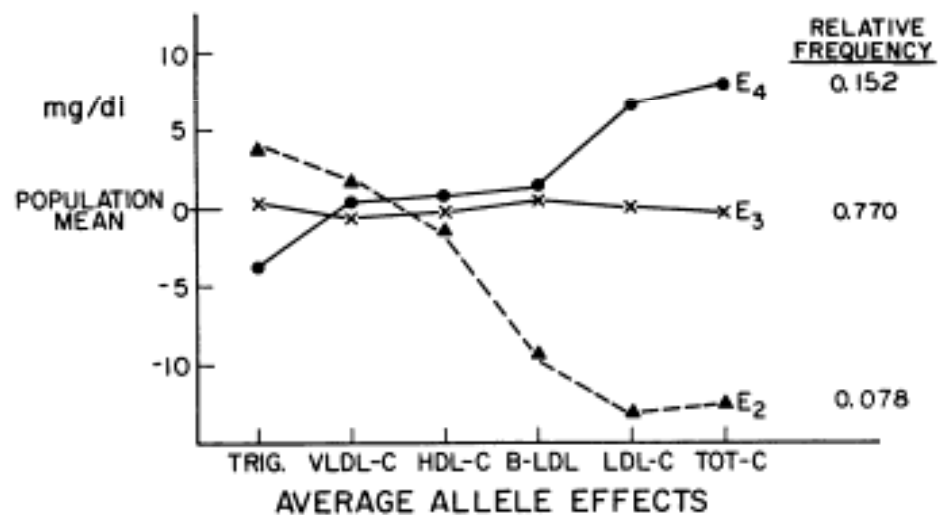


FIG. 1.—Average allele effects

Schaefer EJ *et al.* Arterioscler Thromb 1994; 14: 1105-13.  
 Howard BV *et al.* Am J Epidemiol 1998; 148: 859-68.  
 Plat J and Mensik RP. Eur J Clin Invest 2002; 32: 242-50.  
 Nissinen MJ *et al.* Br J Nutr 2008;100: 373-9.

# Effecto de los PS dependiendo del genotipo Apo E

- ✓ Algunos estudios apuntan a una mayor eficacia de los individuos portadores de genotipo Apo E4 que los E3.

Hallikainen MA *et al.* Eur J Clin Nutr 2000; 54: 715-25.

Vanhanen HT *et al.* J Lipid Res 1993; 34: 1535-44.

Miettinen TA and Vanhanen H. Atherosclerosis 1994; 105: 217-26.

- ✓ Por el contrario otros sugieren que los Apo E4 no responden.

Sanchez-Muñiz FJ *et al.* J Nutr 2009; 139: 13-9.

- ✓ Y otros no encontraron diferencias en la respuesta dependiendo del genotipo.

Geelen A *et al.* Eur J Clin Invest 2002; 32: 738-42.

Ishiwata K *et al.* Nutrition 2002; 18: 561-5.

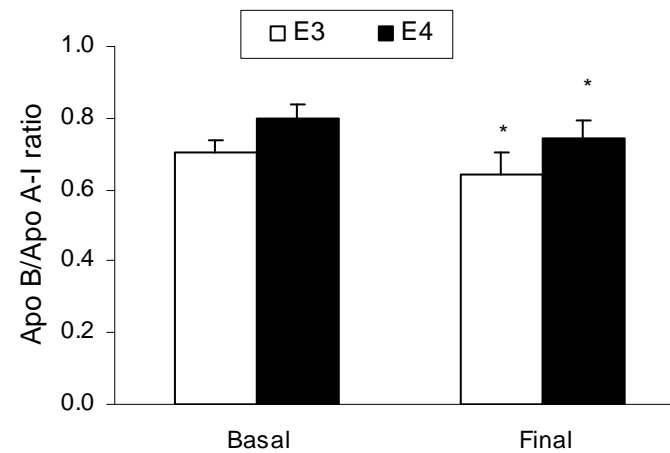
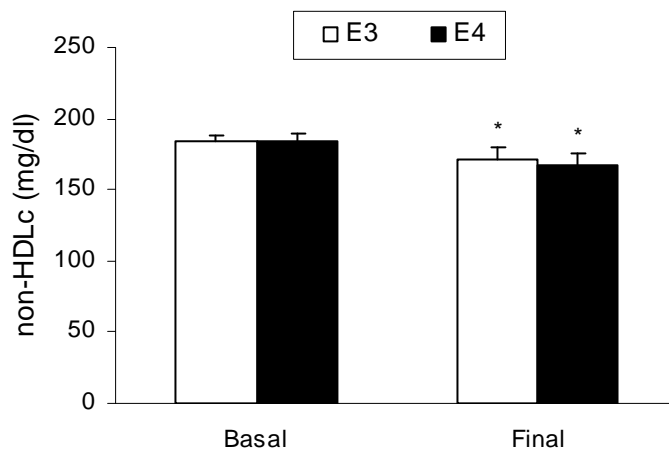
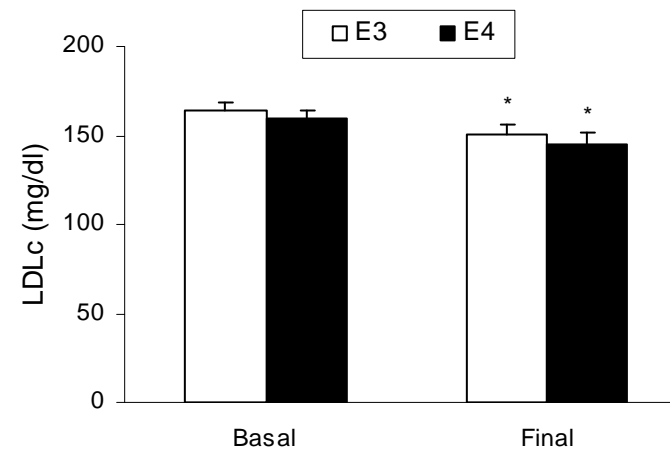
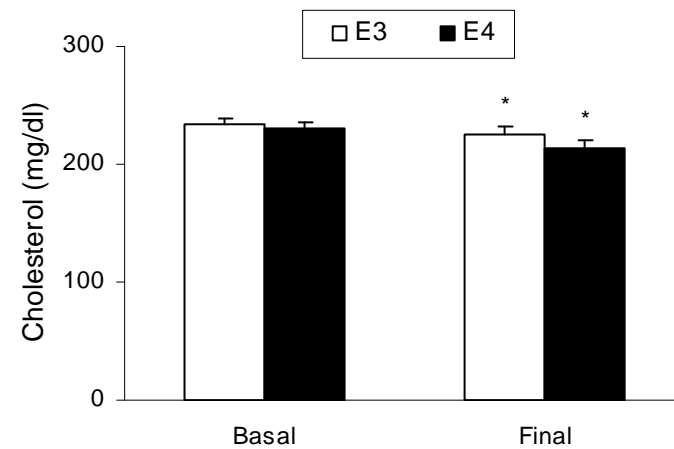
# Características basales de la población con hipercolesterolemia moderada

✓ Población de mediana edad constituida mayoritariamente por mujeres, con un BMI de 28 y normotensos.

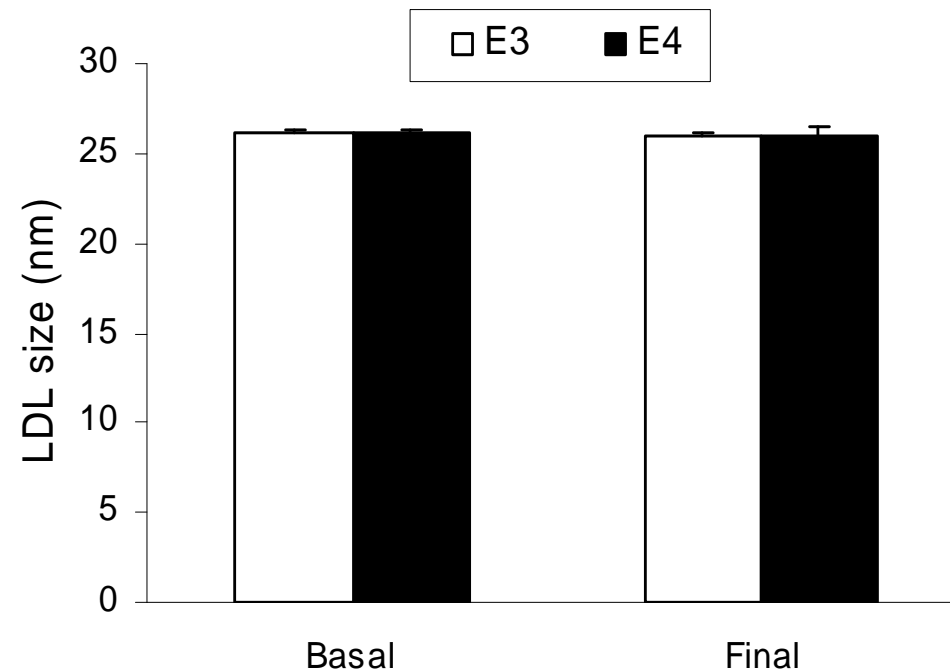
	<i>E2</i>	<i>E3</i>	<i>E4</i>
Subjects (n)	6	47	22
TC (mg/dl)	237.5 ± 25.7	236.9 ± 30.6	237.0 ± 27.8
LDLc (mg/dl)	165.6 ± 20.1	164.4 ± 25.9	166.3 ± 20.0
HDLc (mg/dl)	49.2 ± 9.0	50.2 ± 14.3	49.0 ± 13.3
Non-HDLc (mg/dl)	188.3 ± 24.2	186.8 ± 28.7	187.9 ± 26.4
TAG (mg/dl)	113.7 ± 54.3	111.6 ± 61.9	107.9 ± 66.5
LDLc size (nm)	26.25 ± 0.74	26.21 ± 0.75	26.06 ± 0.84
Apo B-100/Apo A-I	0.713 ± 0.096	0.728 ± 0.166	0.827 ± 0.191

✓ No existen diferencias entre los diferentes genotipos y puesto que la prevalencia del genotipo *E2* es muy escasa, el efecto de los PS se valoró en los pacientes con genotipo *E3* y *E4* quedando excluidos los 6 pacientes con genotipo *E2*.

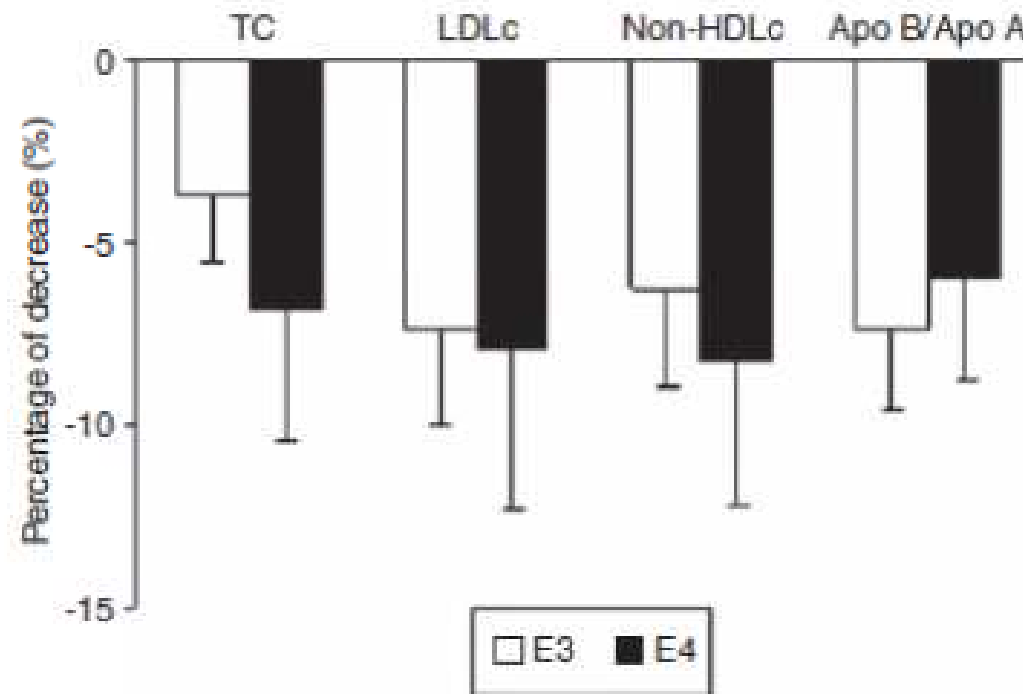
# Efecto hipocolesteremiante del consumo de PS durante 3 meses dependiendo del genotipo de la Apo E




# Efecto del consumo de PS sobre el diámetro de las LDL dependiendo del genotipo de la Apo E



# Efecto del PS sobre el perfil lipídico dependiendo del genotipo de la Apo E





La eficacia del PS no está influenciada por el genotipo de la Apo E. Además, el diámetro de las LDL no se modifica cuando el PS se añade a una dieta saludable.



**¿Está la eficacia del PS relacionada con la homeostasis del colesterol?**

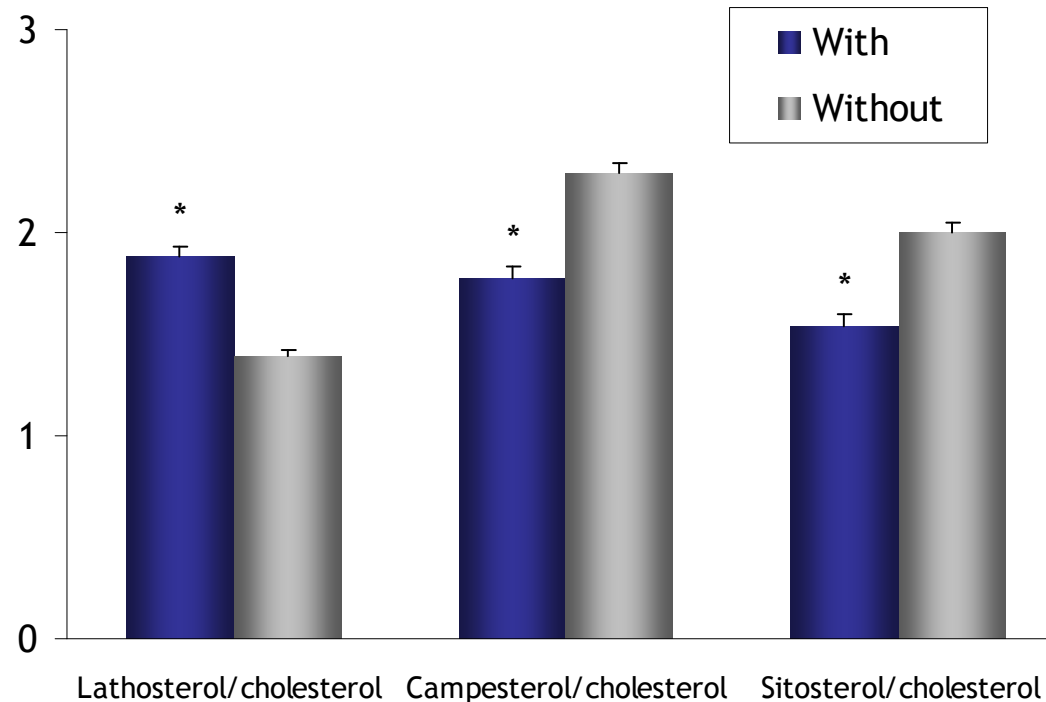
# La síntesis de colesterol prevalece sobre la absorción en el Síndrome Metabólico

Variables	Metabolic syndrome (n = 74)	Controls (n = 74)
Squalene	32 ± 1*	17 ± 1
Cholesterol	22 ± 1*	18 ± 1
Desmosterol	79 ± 4*	82 ± 2
Lathosterol	202 ± 7*	133 ± 5
Campesterol	184 ± 9*	263 ± 12
Sitosterol	97 ± 5*	125 ± 6
Cholestanol	119 ± 3*	158 ± 4
Squalene/sitosterol, 10 <sup>2</sup> µg/dL	39 ± 2*	16 ± 1
Lathosterol/sitosterol, 10 <sup>2</sup> µg/dL	252 ± 17*	133 ± 10

↑ Surrogate markers of synthesis  
↓ Fractional absorption of chol

Las alteraciones del metabolismo de colesterol parecen estar relacionadas con la obesidad abdominal y la reducción de peso puede normalizarlas.

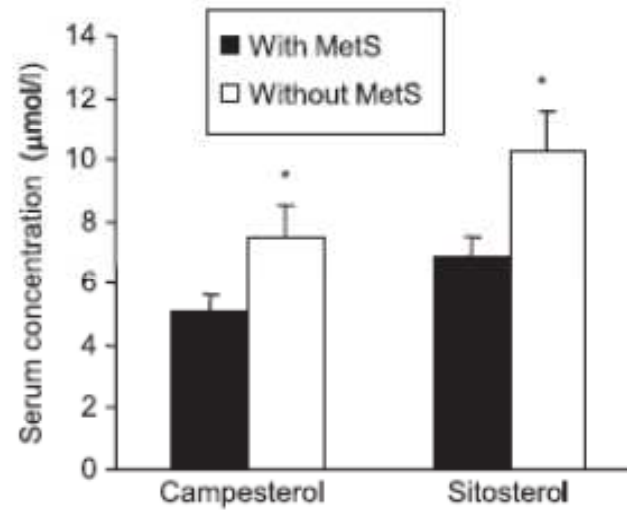
## Association of plasma markers of cholesterol homeostasis with metabolic syndrome components. A cross-sectional study



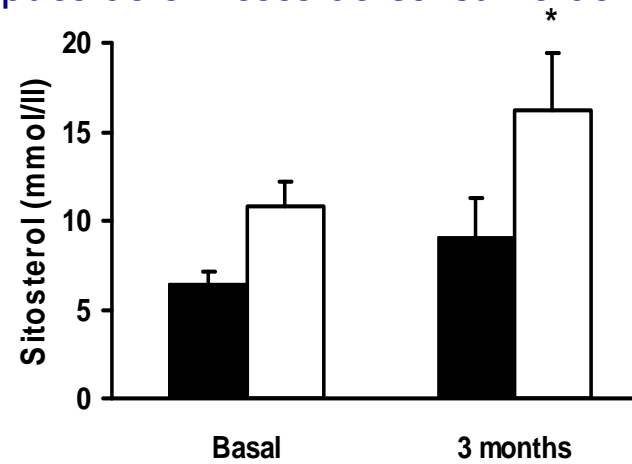
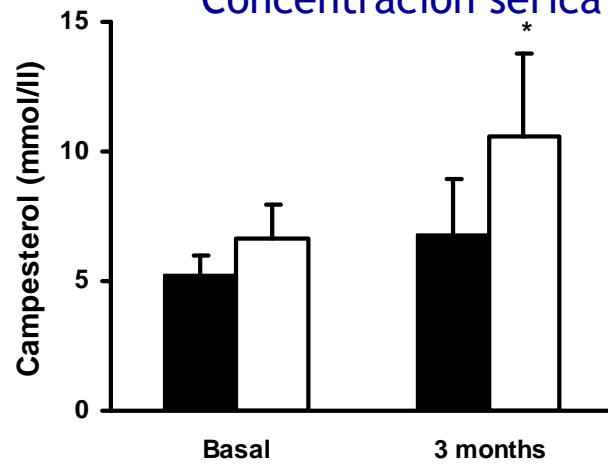
Tanto en población sana como dislipémica, el SM se asoció con incremento de lathosterol plasmático (un marcador de síntesis de CT), y aun descenso de campesterol y sitosterol plasmáticos (marcadores de absorción de CT).

Cofán M et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010

## Concentración sérica basal de PS

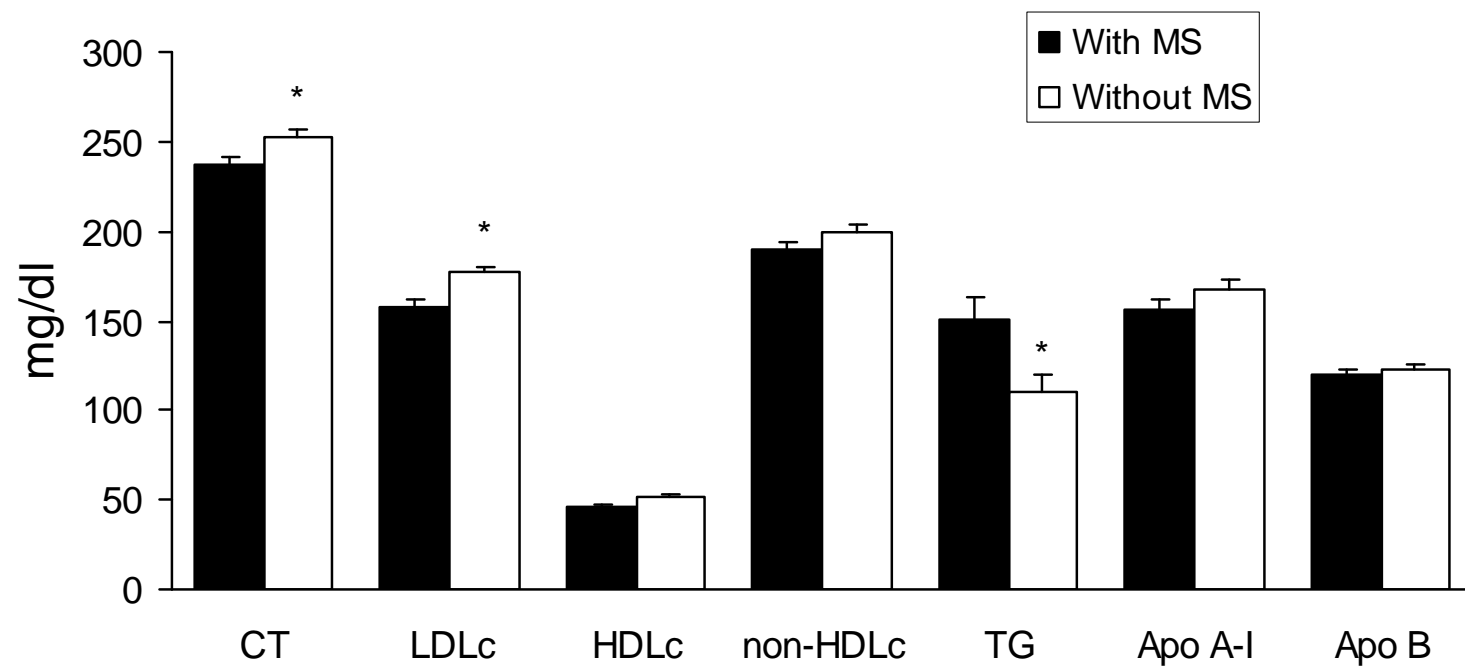


## Concentración sérica de PS después de 3 meses de consumo de PS



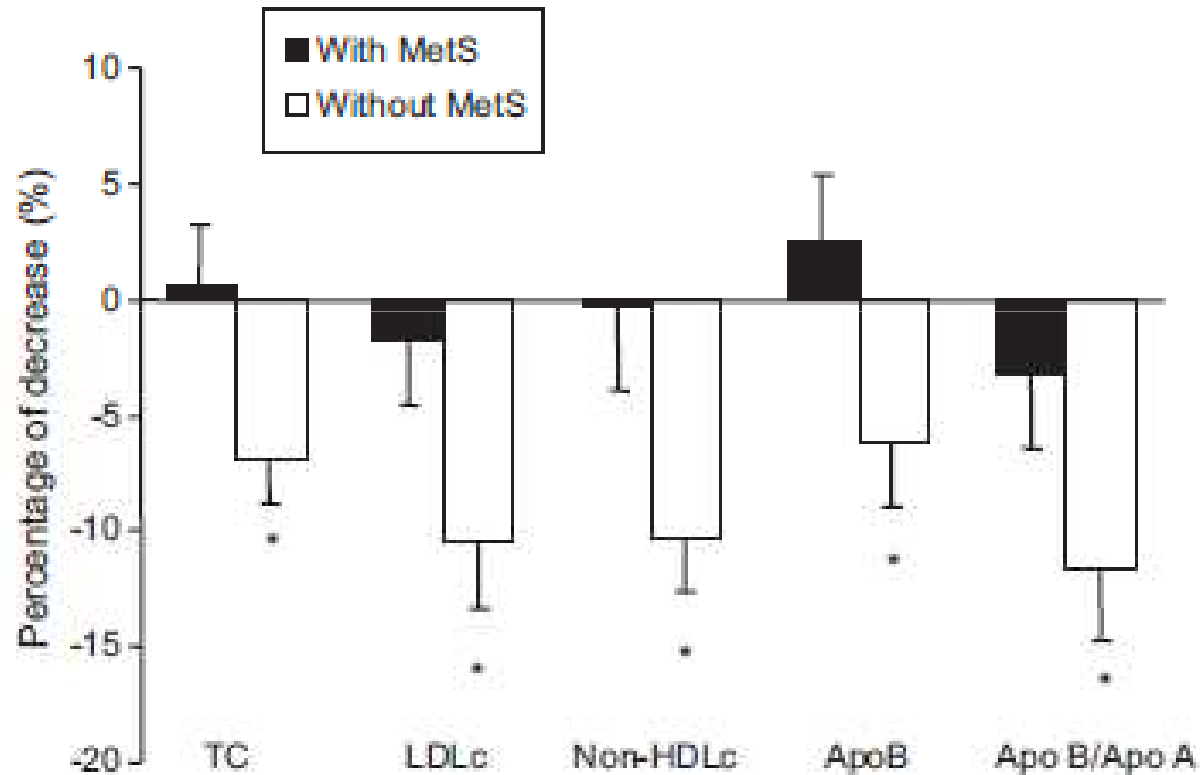
Hernández-Mijares A, et al. Clinical Nutrition 2011, 30: 604-609

# Perfil lipídico basal de las poblaciones en función de la presencia de SM



Hernández-Mijares A, et al. Clinical Nutrition 2011, 30: 604-609

# Efectos sobre el perfil lipídico de la administración de PS en función de la presencia de SM



La terapia con PS parece ser de poco valor en pacientes con SM probablemente debido a su menor absorción intestinal del colesterol, por tanto, su eficacia como agente hipocolesterolemizante es limitada.

# Conclusiones

- ✓ La administración de fitosteroles es una medida eficaz para el descenso de las fracciones lipídicas aterógenas.
- ✓ El consumo de fitosteroles se asocia a descenso de carotenoides, que se compensa con el incremento de su consumo dietético.
- ✓ La reducción en los carotenoides plasmáticos no confiere riesgo para la salud ya que no se ha constatado descenso de antioxidantes totales ni incremento del estrés oxidativo.

# Conclusiones

- ✓ El tipo de dieta asociada al consumo de PS no altera la eficacia del mismo.
- ✓ El genotipo Apo E no tiene un impacto significativo sobre el efecto hipocolesterolemizante del PS.
- ✓ En los individuos con síndrome metabólico, en los que la síntesis de colesterol prevalece sobre la absorción, el efecto del PS es bastante limitado.