

Fitosteroles y reducción del colesterol: nuevas acciones

R. Solà^a y J. López-Miranda^b

^aUnidad de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario de Sant Joan. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de Reus. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

^bUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

La búsqueda de estrategias eficaces para reducir el colesterol ha identificado e incorporado a los fitosteroles como instrumentos para potenciar la acción hipocolesterolemia de la dieta¹, con la finalidad de reducir la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, la causa más importante de morbilidad y mortalidad del mundo occidental.

Las bases de los efectos de los fitosteroles fueron descritas en el inicio de la década de 1950 y se observó que los fitosteroles, en concentraciones que inicialmente se consideraron de 5-10 g/día repartidos en varias tomas, eran capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol^{1,2}. A partir de estos datos, los fitosteroles se utilizaron en el tratamiento de la hipercolesterolemia hasta la introducción de los fármacos hipolipemiantes. Con los años, los efectos de los fitosteroles se han revalorizado y la situación actual es el resurgimiento de la utilización de estos componentes como una opción terapéutica para potenciar la reducción de los valores plasmáticos de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) con la dieta¹. Este hecho se ha visto facilitado con la incorporación de fitosteroles en ciertos alimentos grasos como margarinas y productos lácteos, que constituyen auténticos alimentos funcionales que facilitan el consumo de estos componentes.

Los fitosteroles representan un grupo de compuestos alcohólicos derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno y son integrantes esenciales en las membranas celulares de las plantas. Los fitostero-

les cumplen en los vegetales funciones análogas a las del colesterol en los animales. Presentan una estructura muy similar al colesterol, pero con pequeñas variaciones, como la adición de algún grupo alquilo (metilo o etilo) en posición C24 y, menos frecuentemente, una insaturación en el C22.

Las fuentes más comunes de fitosteroles son los aceites vegetales, los frutos secos, las verduras, las legumbres y las frutas, y no son sintetizados por el cuerpo humano³. Los fitosteroles mayoritarios son el β -sitosterol y el campesterol, en este orden, que significan el 95% del total de estos compuestos y que son pobremente absorbidos por el intestino humano. El otro 5% corresponde a los fitosteroles insaturados en su cadena lateral, como el estigmasterol, pero, como es obvio, estas proporciones varían entre los alimentos. El consumo de estos compuestos es muy variable; mientras que en los países occidentales la ingesta suele ser baja, oscilando en torno a 80 mg/día, en Japón y en modelos de alimentación vegetariana su aporte varía entre 345 y 400 mg/día.

Debido a la similitud estructural con el colesterol, los fitosteroles pueden reemplazar al colesterol en el organismo humano. El ejemplo más característico es el desplazamiento del colesterol en las micelas intestinales, induciendo como consecuencia un descenso de la absorción de colesterol⁴ y, por consiguiente, un descenso de las concentraciones plasmáticas de cLDL⁵. Un reciente metaanálisis de todos los estudios de intervención aleatorizados y a doble ciego concluyó que la administración o ingesta de 2 g al día de fitosteroles reduce los valores plasmáticos de cLDL en un 9 a 15%⁶. Debido a que los fitosteroles interfieren con la formación de micelas intestinales, pueden verse afectadas no sólo la absorción de colesterol, sino también la de otros compuestos, como las vitaminas liposolubles.

Correspondencia: R.Solà.
Unidad de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis.
Facultad de Medicina Universitat Rovira i Virgili.
Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Tarragona. España.
Correo electrónico: rsa@fmc.urv.es

En condiciones normales la absorción intestinal de los fitosteroles es muy limitada, menos de un 5% de la ingesta total. Una vez en el torrente sanguíneo, son rápidamente eliminados y su concentración no suele exceder 1 mg/dl. La baja absorción intestinal de estos compuestos se atribuye a las proteínas *adenosine triphosphate-binding cassette transporter* (ABC) G5 y G8, presentes en la mucosa intestinal y en los hepatocitos, que actúan bombeando esteroides hacia la luz intestinal y los canalículos biliares, respectivamente. Estas propiedades también las tienen los fitostanoles, derivados de los fitosteroles por saturación del doble enlace en el C5, lo que justifica su empleo como suplementos dietéticos para reducir la colesterolemia¹.

Mutaciones en las proteínas ABCG5 y ABCG8 producen la sitosterolemia, una enfermedad caracterizada por una marcada hiperabsorción de estos compuestos y de colesterol⁷. Estos pacientes presentan concentraciones de fitosteroles en plasma muy elevadas, siendo las de colesterol también ligeramente superiores a la normalidad. Presentan además una clínica muy característica, con concentraciones de bilirrubina en plasma elevadas debido a un aumento en la hemólisis producida por el incremento de la rigidez de la membrana de los eritrocitos, así como xantomatosis y enfermedad arteriosclerótica prematura.

Por otra parte, recientemente, se ha demostrado que el consumo de fitosteroles ejerce una protección frente al desarrollo de neoplasias. Raicht et al⁸ demostraron que el aporte de fitosteroles protege frente al desarrollo de cáncer de colon inducido por metilnitrourea en ratas. En este sentido, la administración de fitosteroles previene la proliferación de colonocitos que precede al desarrollo del cáncer de colon. Además, estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que los fitosteroles ejercen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las células HT29, una línea celular de origen tumoral colónica⁹.

Los datos comentados respaldan la implicación de los fitosteroles sobre el crecimiento celular, por lo que parece necesaria la ampliación de los conocimientos sobre el vínculo entre los fitosteroles, su inhibición de la síntesis de colesterol y la repercusión en la proliferación celular.

De la influencia de los fitosteroles sobre la biosíntesis de colesterol ya se conocen algunos aspectos. La síntesis de colesterol a partir del acetil-CoA se realiza en varias etapas donde, además del producto final, se generan otros compuestos tanto de naturaleza esteroídica como no esteroídica de crucial importancia para la fisiología celular. La pri-

mera de estas etapas es la producción de mevalonato, un compuesto de seis carbonos en el que intervienen tres enzimas, de las que la más notable es la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. El colesterol se forma a partir del lanosterol a través de numerosas reacciones, entre las que se incluye la reducción del doble enlace en la posición 24 de la cadena lateral, reacción catalizada por la esterol Δ^{24} -reductasa. Recientemente se ha demostrado que los fitosteroles con doble enlace en el C22 se comportan como inhibidores competitivos de la esterol Δ^{24} -reductasa en microsomas de hígado de rata, mientras que los fitosteroles saturados son inactivos a este respecto¹⁰.

A partir de los resultados del estudio de Fernández et al¹¹ se amplían los efectos de los fitosteroles y se demuestra por primera vez que estos compuestos con doble enlace en el C22 de la cadena lateral inhiben la enzima esterol Δ^{24} -reductasa y, por lo tanto, la biosíntesis de colesterol en células humanas. Con anterioridad, se había comprobado que ciertos fitosteroides inhibían la HMG-CoA-reductasa¹², probablemente en el ámbito de la transcripción por su analogía estructural con el colesterol, pero la interconversión de esteroides, dentro de la ruta de la colesterologénesis, no había sido estudiada. La última parte en la biosíntesis de colesterol, desde el lanosterol en adelante, implica la participación de numerosas enzimas. La naturaleza esteroidea de los fitosteroides plantea la posibilidad de que estos compuestos interfirieran en la acción de alguna de esas enzimas. En concreto, el trabajo de Fernández et al¹¹ confirma que los fitosteroides con un doble enlace en el C22 de la cadena lateral, como el estigmasterol y el brasicasterol –presentes en las plantas–, o el ergosterol –en hongos y levaduras–, son potentes inhibidores de la esterol Δ^{24} -reductasa, enzima que convierte el desmosterol en colesterol. Por lo tanto, se acumula desmosterol y otros esteroides precursores de cadena lateral insaturada en C24.

Los fitosteroides insaturados mencionados actúan como inhibidores competitivos de esta enzima, con una K_i próxima a la K_m para el desmosterol. Cuando los fitosteroides se añaden al medio de cultivo se suprime la biosíntesis de colesterol y se acumula desmosterol en la célula sin que dicho fenómeno tenga repercusión alguna sobre la proliferación celular. Esta aportación es de notable interés porque sugiere que estos esteroides intermediarios generados en la cadena de biosíntesis pueden suplir al colesterol en sus funciones sobre la división celular. No obstante, se debe verificar que la acumulación de desmosterol no induce efectos nocivos sobre el metabolismo celular.

La inhibición de la esterol Δ^{24} -reductasa se consigue con concentraciones de fitosteroles perfectamente alcanzables en el plasma, por lo tanto se supone que los fitosteroles plasmáticos pueden modular la actividad de esta enzima. Realmente, la actividad de esta enzima se extiende a todos los esteroides que presentan un doble enlace en el C24 de la cadena lateral de los compuestos intermediarios de la ruta biosintética del colesterol. Asimismo, cabe destacar que esta enzima no está presente en los vegetales.

Por consiguiente, los resultados del trabajo de Fernández et al¹¹ aportan nuevas acciones hipocolesterolemiantes de los fitosteroles, demostrándose que determinados compuestos pueden inhibir la biosíntesis de colesterol en células promielocíticas HL-60. Es más, estas acciones no se limitan a células leucocitarias sino que se observan en células CaCo-2 de origen intestinal, lo que indica que se trata de un efecto general en el organismo¹⁰.

A partir de los datos del estudio de Fernández et al¹¹ se revisa la influencia de los fitosteroles en el organismo. Inicialmente, la acción más conocida de los fitosteroles sobre la asimilación del colesterol de la dieta, que ejercen todos ellos de forma genérica, tiene interés terapéutico. De hecho, existen en el mercado margarinas enriquecidas con fitosteroles que reducen de forma eficiente la colesterolemia. Por lo general estas margarinas contienen β -sitosterol, el esterol más abundante en la naturaleza, o bien su derivado saturado el sitostanol, con similar potencia hipolipemiente. No obstante, cabe señalar que el β -sitosterol tiene la cadena lateral saturada y, por lo tanto, no afecta la actividad de la esterol Δ^{24} -reductasa.

Con las aportaciones del trabajo de Fernández et al¹¹ se evidencia una nueva acción de los fitosteroles que poseen un doble enlace en el C22 de la cadena lateral al comprobar su capacidad de inhibir la biosíntesis de colesterol en el ámbito de la esterol Δ^{24} -reductasa. Estos últimos fitosteroles son minoritarios en la naturaleza; entre ellos, el más abundante es el estigmasterol, que está presente en la lechuga, algunos frutos secos y el aceite de girasol. La absorción intestinal del estigmasterol se ha calculado que es del 2 al 5% del total consumido, tanto en humanos como en animales de experimentación. Su concentración en el plasma en individuos sanos es muy variable (de 0,2 a 5 $\mu\text{g/ml}$) y depende de forma fundamental del tipo de alimentación que se siga. Habida cuenta de que el estigmasterol es capaz de inhibir la síntesis de colesterol a dosis de 1 $\mu\text{g/ml}$, este fitosterol podría ser

considerado como un modulador de la síntesis de colesterol en condiciones fisiológicas y, por consiguiente, contribuir al efecto hipocolesterolemiente de los fitosteroles.

En la práctica, como la composición de los fitosteroles varía entre los distintos alimentos, y aunque la asimilación de éstos sea muy limitada, los cambios en la alimentación pueden modificar la actividad de interconversión de esteroides en las células del organismo humano. Asimismo, en el trabajo de Fernández et al¹¹ se confirma la potente inhibición de la esterol Δ^{24} -reductasa ejercida por el esterol no natural, el 5,22-colestadien-3 β -ol, que contiene un doble enlace en C22 y que actúa como un inhibidor diez veces más potente que los fitosteroles insaturados mencionados, lo que abre la posibilidad de utilizar este tipo de esteroides como agentes hipolipemiantes. Los estudios en este campo nos aportan nuevos mecanismos para reducir el colesterol del plasma y, en definitiva, para ampliar las perspectivas terapéuticas en la prevención y tratamiento de las enfermedades coronarias.

Bibliografía

1. The Expert Panel Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2488-97.
2. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 2:702-6.
3. Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol contents of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc* 1978;73:39-47.
4. Normen L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and beta-sitosterol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000;71:908-13.
5. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytosterol esters. *J Lipid Res* 2000;41: 697-705.
6. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000;320:861-4.
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771-5.
8. Raicht RF, Cohen LI, Fazzini EP, Sarwal AN, Takahashi M. Protective effect of plant sterols against chemically induced colon tumors in rats. *Cancer Res* 1980;40:403-5.
9. Awad AB, Chen YC, Fink CS, Hennessey T. β -sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids. *Anticancer Res* 1996;16:2797-04.
10. Fernández C, Suárez Y, Ferruelo AJ, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by delta 22-unsaturated phytosterols via competitive inhibition of sterol delta 24-reductase in mammalian cells. *Biochem J* 2002;366:109-19.
11. Fernández C, Martín M, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Efecto de los fitosteroles sobre la biosíntesis de colesterol y la proliferación en células humanas. *Clin Invest Arterioscler* 2003;15: 891-4.
12. Field FJ, Born E, Mathur SN. Effect of micellar β -sitosterol on cholesterol metabolism in CaCo-2 cells. *J Lipid Res* 1997;38:348-60.