



EL LIBRO BLANCO DE LOS ESTEROLES VEGETALES

*Andreu Palou Oliver Catalina Picó Segura María Luisa Bonet Piña Paula Oliver Vára
Francisca Serra Vich Ana María Rodríguez Guerrero Joan Ribot Riutort*

2ª EDICIÓN

Diseño de la cubierta: David Caparrós

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenamiento de información sin el permiso escrito de los titulares del Copyright.

© Unilever Foods S.A.
© Andreu Palou Oliver

Dep. legal: B-28.204/2005
ISBN 84-609-5850-7
Impreso en España

Índice de autores

*Andreu Palou Oliver, Catalina Picó Segura, María Luisa Bonet Piña,
Paula Oliver Vara, Francisca Serra Vich, Ana María Rodríguez Guerrero
y Joan Ribot Riutort*

Centro de trabajo:

*Bioquímica, Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología, Departamento de
Biología Fundamental y Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias,
Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca*

Agradecimientos

Los autores agradecen muy especialmente la colaboración de Ana Palencia, el Instituto Flora, la Universitat de les Illes Balears y la Fundación Universitat-Empresa de les Illes Balears.

Los autores del libro son miembros del grupo de investigación de Bioquímica, Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología, y del Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud de la Universidad de las Islas Baleares.

Dirigido por el Profesor Andreu Palou, el grupo tiene una amplia experiencia en el estudio del efecto de nutrientes y componentes alimentarios sobre la expresión génica, las bases moleculares de la regulación del peso corporal, la obesidad y sus complicaciones metabólicas (<http://palou.uib.es>). El trabajo realizado en el SCF (*Scientific Committee on Food* de la Comisión Europea) o actualmente en los paneles científicos y grupos de trabajo de la EFSA (*European Food Safety Authority*) y en la Agencia Española de Seguridad Alimentaria aporta al grupo una experiencia cercana a la realidad de los desarrollos e innovación en el campo de la alimentación, que complementa su investigación fundamental, actualmente enfocada en el binomio alimentación-salud en el campo de la Nutrición Molecular y la Nutrigenómica. Con una financiación continuada durante los últimos 15 años a cargo del Gobierno Español y de la Comisión Europea, dicho equipo trabaja en conexión con otros centros destacados, a través de la integración en redes nacionales y europeas de investigación. Actualmente, el grupo participa como socio fundador y coordinador de las plataformas de investigación de la Red Europea de Investigación de Excelencia sobre Nutrición y Genómica (*Network of Excellence on Nutrition and Genomics. The European NutriGenomics Organisation, NuGO*; FP6-506360) (<http://www.nugo.org/everyone>), del sexto programa marco de la Comisión Europea (2004-2009).

Índice

Esteroles vegetales y salud cardiovascular	1
Salud cardiovascular	4
Bibliografía	7
Alimentación y salud cardiovascular	9
Nutrientes y otros componentes de los alimentos con impacto sobre el perfil lipídico plasmático	9
Nutrientes con impacto sobre el estrés oxidativo	18
Nutrientes con impacto sobre las funciones hemostática y endotelial	21
Nutrientes con impacto sobre la homocisteinemia	25
Nutrientes con impacto sobre la presión sanguínea	27
Alimentos cardiosaludables en nuestra dieta	28
Consideraciones finales	32
Bibliografía	33
Colesterol y aterosclerosis	41
Aterogénesis y factores de riesgo aterosclerótico	41
Lipoproteínas circulantes y metabolismo del colesterol	45
Pared arterial y lesión aterosclerótica	53
Papel de los lípidos plasmáticos en la aterogénesis	58
Bibliografía	64
Esteroles vegetales. Tipos, fuentes y mecanismo de acción	73
Introducción: definición, tipos y fuentes de esteroles vegetales	73
Efectos de los esteroles vegetales sobre el metabolismo del colesterol: mecanismos de acción	78
Recapitulación	86
Bibliografía	87

Aproximación a la seguridad y calidad alimentaria	95
Conceptos, riesgos y su percepción	95
Análisis de riesgos en materia de seguridad alimentaria	97
Evaluación científica de riesgos.	
Marco de la regulación específica de nuevos alimentos	101
Clarificación: alimentos funcionales, nuevos alimentos, alimentos con propiedades saludables y complementos alimenticios	103
Bibliografía	105
Seguridad y eficacia de los esteroides vegetales	107
Estudios toxicológicos y otros estudios de seguridad alimentaria de los esteroides vegetales	109
Estudios toxicológicos	112
Estudios clínicos en humanos alimentados con esteroides vegetales	115
Biodisponibilidad de carotenoides y vitaminas liposolubles ante un consumo excesivo de esteroides vegetales en la dieta	120
Proliferación de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales. Ingesta máxima	124
Efectos de la presencia natural de esteroides vegetales en ciertos alimentos	128
Estudio de seguimiento postcomercialización de la margarina pro.activ enriquecida con esteroides vegetales	129
Bibliografía	133
Alimentos funcionales o saludables	145
Concepto de alimentos funcionales	146
Diseño de nuevos alimentos funcionales	147
Evaluación de la seguridad y la eficacia de los alimentos funcionales	148
Alegaciones, proclamas o reivindicaciones de salud o de propiedades saludables	149
Ejemplo emblemático en el desarrollo de alimentos funcionales: alimentos con esteroides vegetales	151
Bibliografía	158

Aspectos sociales y económicos. Acceso y derecho a la elección de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales	163
Relación entre costes y beneficio y responsabilidad de las instituciones gubernamentales	166
¿Qué pueden aportar los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales?	169
Mercado de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales. Productos disponibles	170
Bibliografía	172

Esteroles vegetales y salud cardiovascular

Nuestra salud, el bienestar y la longevidad están muy relacionados con la diversidad bioquímica de los alimentos que comemos. La relación entre alimentos y salud cardiovascular es un buen ejemplo. Hasta hace poco considerábamos a los alimentos poco más que una fuente de energía y elementos estructurales respecto a unos requerimientos esenciales de vitaminas y minerales que creíamos bien establecidos. Sin embargo, hay un creciente conocimiento de nuevas propiedades de estos nutrientes y de los alimentos como fuente de moléculas bioactivas que son capaces de interactuar con genes, proteínas y otras biomoléculas implicadas en la regulación metabólica. De este modo, ciertos componentes alimentarios y dietas resultan capaces de generar adaptaciones de nuestro organismo en el sentido de favorecer o prevenir determinadas enfermedades crónicas u otras alteraciones, al afectar el mantenimiento del equilibrio homeostático determinante de las condiciones de salud y bienestar.

El gran interés despertado por los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales se debe, principalmente, a que disminuyen las concentraciones sanguíneas de colesterol, sin efectos adversos colaterales. Por lo tanto, el aumento de la cantidad de esteroides vegetales en una variedad de alimentos puede ser una ayuda importante en la protección de las personas con hipercolesterolemia frente a la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares relacionadas, causa principal de la mortalidad en las sociedades más desarrolladas.

Las primeras observaciones del efecto hipocolesterolemizante de los fitoesteroides datan de hace más de 50 años, cuando al alimentar pollos con semillas de soja se observó un descenso de las concentraciones plasmáticas de colesterol sanguíneo. Efectos análogos se aportaron en estudios sucesivos, tanto en animales como en humanos, de modo que se atribuyeron las acciones de la soja a su composición en

esteroles vegetales. Es decir, en realidad, los actuales desarrollos y empleos de los fitoesteroles en la alimentación funcional constituyen más bien un redescubrimiento de sus propiedades en unas condiciones del conocimiento científico y tecnológico que permiten su mejor aprovechamiento.

Cabe indicar que los primeros estudios con fitoesteroles utilizaron preparaciones poco liposolubles; y así, empleando como vehículo alimentos grasos, los efectos eran muy limitados. Otros estudios realizados en los años 1970 demostraron que la esterificación de fitoesteroles con ácidos grasos de cadena larga aumenta su solubilidad en medio lipofílico, lo que en la práctica posibilita su uso más efectivo en los alimentos ricos en grasa. En los años 1980, las ventajas de la utilización de los ésteres de fitoesteroles en el enriquecimiento de los alimentos ya se reconocían. Hoy día se han superado muchas de las discusiones en cuanto a la eficacia relativa de los ésteres de esteroides comparados con los esteroides vegetales libres. En realidad, las características de los ésteres de esteroides vegetales los hacen más aplicables para su uso en aceites, aliños, margarinas y otros medios lipofílicos. Sin embargo, los fitoesteroles libres ejercen perfectamente su acción en otras aplicaciones tales como productos lácteos, bebidas y cereales, y, por ejemplo, se están desarrollando preparaciones emulsionadas de fitoesteroles libres para extender su uso a diversas bebidas, así como otras muchas combinaciones.

Se han descrito más de 200 tipos diferentes de esteroides vegetales en multitud de plantas y también están presentes en frutas, verduras, grano, semillas, nueces, etc., siendo el más abundante el sitosterol o betasitosterol, seguido por el campesterol y el estigmasterol. Muchos de estos compuestos, además de reducir el colesterol, ejercen otros efectos biológicos, algunos de los cuales pueden ser muy interesantes para la promoción de la salud. Sin embargo, la seguridad de los nuevos productos alimenticios se debe considerar caso por caso, preferentemente por organismos internacionales independientes, tarea que en Europa ha correspondido al Comité Científico de la Alimentación Humana (SCF) hasta 2002 y en la actualidad a la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria. En este libro se presentan las conclusiones de estos organismos en torno a alimentos concretos que contienen esteroides vegetales.

Los esfuerzos realizados en la investigación sobre la seguridad y eficacia de los esteroles vegetales han sido importantes y continúan en cuanto a los detalles de su metabolismo, aspectos mecanísticos, las particularidades de los diversos compuestos (considerados individualmente) y otras características y consecuencias diferentes del efecto reductor del colesterol. De esta forma, durante los últimos años la investigación científica ha puesto de relieve otras propiedades de los esteroles vegetales que actúan sobre la hipertrofia de la próstata, la diabetes y la inflamación en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su tratamiento escapa al objetivo de este libro, pues una gran parte de esta investigación es aún insuficiente como para promover nuevas orientaciones concretas en alimentación, a pesar de los numerosos datos y estudios *in vitro* o en modelos animales ya disponibles. En este momento, la realidad se limita a incorporar a los alimentos esteroles vegetales como ingredientes seguros y eficaces para disminuir las concentraciones sanguíneas de colesterol, y a ello nos limitaremos.

En este libro, junto con las características generales y bioquímicas principales de los fitoesteroles revisaremos aspectos del metabolismo del colesterol y la aterosclerosis, las relaciones entre alimentos y salud cardiovascular, y trataremos de aproximarnos a los principales aspectos de la eficacia, seguridad y calidad alimentaria, incluidos los esteroles vegetales, desde la nueva perspectiva europea. Haremos hincapié en las tendencias y los nuevos marcos legislativos europeos sobre Nuevos Alimentos y las Alegaciones de Salud o de propiedades saludables de los alimentos y, en particular, nos referiremos al uso de los esteroles vegetales en alimentos como ejemplo paradigmático de un Nuevo Alimento que además de haber seguido todo el proceso de evaluación científica en cuanto a su seguridad, su eficacia en la reducción de las concentraciones sanguíneas de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad, o colesterol LDL (y así la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares), ha sido ampliamente demostrada tanto en estudios con modelos animales como en numerosos ensayos clínicos en humanos.

Hasta el momento, la única preocupación nutricional que han suscitado los fitoesteroles es su efecto de reducción de los títulos de carotenoides y, en un grado inferior, de otros nutrientes lipofílicos esenciales.

Salud cardiovascular

Es evidente que las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular, principalmente las derivadas de problemas relacionados con la aterosclerosis, no pueden vincularse a un único factor desencadenante. En el desarrollo de esta enfermedad crónica son muy importantes la alimentación y los hábitos de vida. En este último sentido, es sabido que el sedentarismo es uno de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, mientras que la realización de ejercicio físico regular y adecuado a las condiciones individuales se asocia a una reducción del riesgo de padecer dicha enfermedad. Aunque en este libro nos centraremos en la influencia de la dieta, no puede dejar de subrayarse aquí la importancia de la realización de un ejercicio físico regular como parte de una estrategia global de prevención de la enfermedad cardiovascular.

La prevención de la aterosclerosis mediante la dieta debe centrarse en diversos frentes y, entre ellos, aparte de reducir la colesterolemia (especialmente el colesterol LDL) y la trigliceridemia y mantener o aumentar las cifras de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad, o colesterol HDL, también se debería reducir la sensibilidad de las LDL al daño oxidativo y, además, conseguir un perfil menos trombogénico (1). Aunque la relación entre las concentraciones elevadas de colesterol en sangre y el riesgo cardiovascular ha sido ampliamente demostrada (de ahí la importancia de su reducción), no deberían olvidarse otros factores a la hora de seguir unos hábitos de vida cardiosaludables.

Basándose en los conocimientos adquiridos en los últimos años, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) (1) hace una serie de recomendaciones nutricionales que aquí comentaremos resumidamente. Respecto a la ingesta de grasa saturada, se sabe que es el factor dietético más directamente relacionado con los títulos elevados de colesterol LDL, el desarrollo de arteriosclerosis y la mortalidad coronaria en distintos países (1).

Se recomienda que el contenido de grasa total no supere el 30-35% de las calorías totales de la dieta, de las cuales aproximadamente la mitad consisten en ácidos grasos monoinsaturados (como los del aceite de oliva), menos del 35% en ácidos

grasos saturados y alrededor del 20% grasa del tipo insaturada. Plantear una dieta en que el contenido en grasas, si éstas se eligen adecuadamente, pueda llegar al 35%, puede ser más aceptable para la mayoría de la población que otra con un contenido más bajo en grasas y más elevado en hidratos de carbono. Para conseguir este tipo de dieta puede reducirse el consumo de leche entera y derivados, carnes grasas, vísceras, embutidos y aceites de coco y palma (que muchas veces aparecen en productos de bollería). Además, se debería aumentar el consumo de legumbres, cereales, frutas y hortalizas, sustituir algunos platos de carne por pescado y utilizar aceite de oliva. Por otra parte, el consumo moderado de alcohol puede estar permitido en individuos sin hipertrigliceridemia.

Es evidente que éstas son recomendaciones generales y que puede haber muchas excepciones personalizadas según el tipo de problema; así, por ejemplo, en personas obesas o hipertrigliceridémicas debería restringirse el consumo de grasa total. En general, estas recomendaciones se acercan a lo que conocemos como dieta mediterránea tradicional, que además de ayudar a mejorar el perfil de riesgo de aterogénesis y trombogénesis aporta calcio, antioxidantes naturales y abundante fibra (1).

Pero al hablar de dieta saludable desde el punto de vista cardiovascular también son importantes otros factores relacionados con los hábitos de vida. Así pues, junto con las recomendaciones dietéticas generales debería recomendarse también un consumo de sal moderado (alrededor de unos 3 g/día), evitar la obesidad y la inactividad física (realizar un ejercicio moderado y adecuado para cada edad de forma habitual) y prevenir hábitos nocivos, como el tabaquismo. Todo ello ayudaría a conseguir una notable reducción en el desarrollo de arteriosclerosis coronaria prematura en nuestras sociedades occidentales (1).

De esta forma, según la Sociedad Española de Arteriosclerosis, los requerimientos de una dieta recomendable para la población general serían (1):

- Variedad de alimentos.
- Aporte de calorías suficiente para las necesidades energéticas, ayudando a mantener un peso dentro de los límites adecuados.

- Efectos beneficiosos sobre los lípidos plasmáticos, lo que se puede conseguir reduciendo el contenido en grasa total, ácidos grasos saturados y colesterol.
- Aporte suficiente de vitaminas, minerales y oligoelementos.
- Alimentos ricos en fibra y bajo contenido en azúcar refinado y sal (sodio).
- Consumo moderado de bebidas alcohólicas.

También se dan recomendaciones para la preparación de los alimentos (Fig. 1), como emplear métodos de cocinado que precisen menor cantidad de grasa (hervidos, asados, plancha y parrilla); utilizar las frituras con moderación (aconsejándose utilizar aceite de oliva, ya que los ácidos grasos monoinsaturados son más estables al aumento de temperatura requerido para freír que los poliinsaturados de otros aceites); evitar las carnes procesadas con mucha grasa; seleccionar carnes magras y quitar toda la grasa posible antes de cocinarla, así como escurrir el exceso después de ello, y eliminar la grasa solidificada (que es saturada); consumir alimentos de origen vegetal en lugar de los animales; y evitar alimentos preparados comercialmente, en especial los fritos (a menos que se sepa que en su elaboración se utilizaron aceites recomendados).



Figura 1. Consejos para que la población general siga una alimentación saludable (1).

Todo ello puede ser compatible con los hábitos personales y las costumbres culturales.

En conclusión, las dietas con bajo contenido en grasas saturadas, colesterol y azúcares simples que se enriquezcan con carbohidratos complejos, frutas, verduras y cereales, y con un consumo relativamente alto (como el que se suele mantener en España) de grasa monoinsaturada en forma de aceite de oliva, así como de grasa poliinsaturada n-3 (o ω -3) del pescado, son aconsejables para retrasar o prevenir el desarrollo de arteriosclerosis y otras enfermedades crónicas.

Bibliografía

- 1 Sociedad Española de Arteriosclerosis <http://www.searteriosclerosis.org>

Alimentación y salud cardiovascular

Mediante la dieta se pueden modificar varios marcadores de riesgo de aterosclerosis. La obesidad es en sí misma un factor independiente de riesgo al que con frecuencia se asocian otros, como la hipertensión, la resistencia a la insulina y la dislipidemia; por ello, el mantenimiento del normopeso es un objetivo prioritario para preservar la salud, en particular la cardiovascular. Además, hay evidencia de que diferentes componentes de la dieta pueden tener un impacto sobre aspectos y procesos relacionados con la aterosclerosis, en concreto sobre el perfil lipídico del plasma, el daño oxidativo, las funciones hemostática y endotelial, el metabolismo de la homocisteína y la presión sanguínea (1).

En este capítulo se revisan los principales nutrientes que tienen un posible impacto sobre la salud cardiovascular, haciendo especial hincapié en sus dianas y probables mecanismos de acción. Este conocimiento constituye el punto de partida para el desarrollo de nuevos alimentos funcionales en la prevención de la enfermedad cardiovascular, algunos ya comercializados, o para nuevas alegaciones de funcionalidad de alimentos tradicionales.

Nutrientes y otros componentes de los alimentos con impacto sobre el perfil lipídico plasmático

Para preservar la salud cardiovascular interesa modificar el perfil lipídico plasmático con los siguientes objetivos:

- Reducir las concentraciones de colesterol circulante (colesterolemia total) a costa del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Independientemente de que la hipercolesterolemia sea o no en sí misma una causa de aterosclerosis (un asunto debatido) hay consenso en que existe una relación mecánis-

tica entre la concentración absoluta de colesterol LDL en plasma y la acumulación de colesterol en las paredes de las arterias, y se ha demostrado que la reducción del colesterol LDL retrasa e incluso revierte la progresión de las placas ateroscleróticas (2) y disminuye la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular (3, 4).

- Reducir la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL en plasma. De hecho, algunos autores consideran que unas concentraciones bajas de colesterol HDL pueden ser más predictivas de riesgo de enfermedad cardiovascular que unas elevadas de colesterol LDL (5). El efecto cardioprotector de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se explica porque estas lipoproteínas permiten el transporte reverso del colesterol desde los tejidos y las paredes arteriales hasta el hígado, para su excreción, y por tanto favorecen la regresión de las placas de ateroma. Además, la aterogénesis está muy relacionada con el estrés oxidativo (véase “Nutrientes con impacto sobre el estrés oxidativo” pág. 18) y las HDL tienen un efecto antioxidante, ya que llevan asociadas enzimas endógenas con actividad antioxidante (como la paraoxonasa) y, además, podrían vehicular el transporte de determinadas especies reactivas del oxígeno (hidroperóxidos) al hígado para su detoxificación (6).
- Reducir la trigliceridemia (concentraciones de triacilgliceroles totales circulantes). La conexión entre hipertrigliceridemia y riesgo aumentado de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular está siendo activamente investigada y parece ser múltiple. Las lipoproteínas ricas en triacilgliceroles: a) pueden tener un efecto lesivo directo sobre el endotelio vascular; b) pueden promover estrés oxidativo; c) tienen efectos procoagulantes; d) favorecen la disfunción del endotelio vascular; y e) favorecen la producción de LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas, porque sus propiedades fisicoquímicas facilitan su penetración en el espacio subendotelial y su oxidación *in situ* una vez allí (6).

Algunos factores dietéticos pueden tener un notable impacto sobre el perfil lipídico del plasma, como el contenido en colesterol, la calidad de la grasa de la dieta y el contenido en fibra y esteroides vegetales.

Colesterol dietético

El impacto del colesterol de la dieta sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular está siendo objeto de revisión (7). Muchos estudios epidemiológicos encuentran una correlación positiva entre ingesta de colesterol y enfermedad cardiovascular por análisis de regresión simple, pero cuando los mismos datos se someten a un análisis de regresión múltiple, que tiene en cuenta la asociación habitual entre ingesta de colesterol e ingesta de grasa saturada, se pierde la correlación (cabe señalar que algunos alimentos, como la yema de huevo y los mariscos, son ricos en colesterol y pobres en grasa saturada). Otro factor que complica la interpretación de los datos epidemiológicos es que los patrones dietéticos ricos en colesterol y grasa saturada suelen ser pobres en cereales, frutas y vegetales, un déficit que también puede contribuir a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Hoy parece bien aceptado que otros factores dietéticos (en particular la calidad de la grasa de la dieta) pueden ser determinantes más importantes de la colesterolemia, la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular que la ingesta dietética de colesterol. El colesterol dietético se relaciona positivamente tanto con el colesterol LDL como con el colesterol HDL, por lo que en general afecta poco a la relación entre ambos (7). Además, la reducción del colesterol dietético tiende a ser compensada con un aumento de la síntesis endógena de colesterol, por lo que una reducción drástica, de 100 mg/día, se traduce sólo en una disminución del colesterol total circulante de entre 2,2 y 2,5 mg/dl (7). Con todo, este decremento puede ser importante en personas hipercolesterolémicas. Además, algunos autores destacan que la abundancia de colesterol dietético puede expandir el acervo hepático de colesterol libre regulador, lo que se traduciría en una menor actividad y expresión del receptor de LDL (necesario para la internalización de estas lipoproteínas en los hepatocitos), y así en una disminución del catabolismo hepático de LDL: al aumentar la vida media de las LDL en el plasma quedaría favorecida su oxidación y, en general, la aterogénesis (8, 9).

Calidad de la grasa de la dieta

Grasa saturada

Existe evidencia de que los ácidos grasos saturados (sin dobles enlaces, abundantes en las grasas de origen animal) elevan el colesterol total y en particular el colesterol LDL (10-13). Por lo tanto, una dieta rica en grasa saturada aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. El efecto hipercolesterolémico de los ácidos grasos saturados se explicaría, básicamente, por su capacidad de inhibir el catabolismo hepático de las LDL; hay evidencia de que en el hígado los ácidos grasos saturados interfieren con el proceso de esterificación del colesterol, lo que condiciona una expansión del acervo hepático de colesterol libre, que se traduce en una inhibición de la expresión del receptor de LDL (14). También hay resultados que apuntan que los ácidos grasos saturados podrían estimular la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas precursoras de las LDL, vía estimulación de la expresión de la apo B-100, el componente proteico de las VLDL (15).

Grasa poliinsaturada

Los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los derivados del ácido linoleico (ω -6, abundante en muchos aceites vegetales), reducen la colesterolemia total a expensas del colesterol LDL (10, 12, 13). Esto podría reflejar un efecto directo del ácido linoleico y sus derivados aumentando la expresión hepática del receptor de las LDL y la captación de las LDL por el hígado (16, 17).

Los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los ω -3, también reducen la trigliceridemia, otro factor de riesgo de aterosclerosis, debido a su capacidad de inhibir la lipogénesis hepática y estimular la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo, a través de efectos sobre la expresión génica. En concreto, los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la expresión y actividad de factores de transcripción (como el SREBP-1c) críticos para la transcripción de genes para enzimas implicadas en la conversión del exceso de hidratos de carbono de la dieta en grasa, al tiempo que activan un factor de transcripción (el PPAR α) crítico para la expre-

sión de proteínas implicadas en el catabolismo mitocondrial y peroxisomal de los ácidos grasos (18-20).

Además, en modelos animales y celulares los ácidos grasos poliinsaturados (y el ácido oleico) estimulan la expresión de proteínas desacoplantes presumiblemente implicadas en la disipación de energía en forma de calor, lo que también podría contribuir a un efecto protector frente a la obesidad que repercutiría de forma positiva sobre la salud cardiovascular (21).

Los ácidos grasos poliinsaturados bioactivos en la regulación de la expresión génica y el metabolismo son los productos de las vías de las desaturasas delta-6 y delta-5 (20). Estas enzimas transforman el ácido linoleico (18:2, ω -6) y el linolénico (18:3, ω -3) en ácidos grasos altamente insaturados de 20 y 22 C, como el araquidónico (20:4, ω -6), el docosahexaenoico ([DHA], 22:6, ω -3) y el eicosapentanoico ([EPA], 20:5, ω -3). Estos ácidos grasos son sustratos relativamente pobres de muchas reacciones del metabolismo lipídico, como la asimilación en lípidos neutros (triacylgliceroles, ésteres de colesterol) o la oxidación, lo que favorece su incorporación en fosfolípidos de membrana y también su acumulación intracelular (18, 20). Las desaturasas delta-5 y delta-6 son poco activas *in vivo*, por lo que los alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados producto de ellas, como los pescados grasos (ricos en DHA y EPA, ambos ω -3), tienen efectos metabólicos más marcados sobre la triglicéridemia que los ricos en sustratos de las desaturasas, como los aceites vegetales (que aportan ácido linoleico y, algunos –como los de lino, colza y soja–, también linolénico). En el ámbito molecular, sin embargo, no hay evidencia de que los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 sean reguladores intrínsecamente más potentes de la expresión génica que los ω -6 (20, 22). No obstante, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 tienen efectos potencialmente beneficiosos sobre la función hemostática y endotelial que no tienen los ω -6 (véase “Nutrientes con impacto sobre las funciones hemostática y endotelial” pág. 21).

Aunque tengan efectos positivos sobre el perfil lipídico del plasma, los ácidos grasos poliinsaturados son especialmente sensibles a la oxidación, por lo que su abundancia puede favorecer la acumulación de LDL oxidadas y en general el estrés

oxidativo en el endotelio, un factor de riesgo de aterosclerosis, sobre todo cuando hay un déficit de antioxidantes. Por lo tanto, es importante ajustar su consumo al de vitaminas (y otros compuestos) antioxidantes (véase “Nutrientes con impacto sobre el estrés oxidativo” pág. 18).

Grasa monoinsaturada

La grasa monoinsaturada, en particular la rica en ácido oleico (18:1, principal ácido graso del aceite de oliva), no tiene efectos sobre la colesterolemia total, pero podría favorecer un ligero descenso de la relación existente entre colesterol LDL y colesterol HDL (10). Además, se ha descrito que las LDL ricas en ácido oleico son relativamente resistentes a la oxidación (23), y un menor aumento de la triglicéridemia posprandial en humanos tras la ingesta de grasa monoinsaturada, en comparación con grasa saturada (24). Además de estos efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico del plasma, se han descrito otros efectos “cardiosaludables” del aceite de oliva (véase “Alimentos cardiosaludables en nuestra dieta” pág. 28). No obstante, en un estudio en el que se evaluó el impacto de una dieta rica en grasa saturada, poliinsaturada o monoinsaturada sobre el desarrollo de aterosclerosis en monos, sólo se evidenció un efecto protector de la grasa poliinsaturada (25).

Ácidos grasos trans

Algunos tratamientos industriales a los que se someten los aceites vegetales conllevan la isomerización de los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados presentes, de la configuración *cis* (la natural) a la *trans*. Los ácidos grasos *trans* tienen toda una serie de efectos potencialmente aterogénicos: aumentan el colesterol LDL y reducen el colesterol HDL; incrementan la triglicéridemia; interfieren con la producción de ácidos grasos poliinsaturados bioactivos (al inhibir a la delta-6-desaturasa); e incrementan la concentración plasmática de lipoproteína (Lp(a)) (13). La Lp(a) (que es la LDL modificada por unión de la proteína apo-A, una serina-proteasa inactiva estructuralmente parecida al plasminógeno, a la proteína apo B-100 componente normal de las LDL) es aterogénica porque favorece la adhesión al endotelio de los monocitos circulantes (26) y porque, dado su parecido con el plas-

minógeno, puede inhibir la fibrinólisis y favorecer la deposición de fibrina sobre el endotelio (27).

Las principales fuentes de ácidos grasos trans son las margarinas, la bollería y la comida preparada frita. En Europa, el principal fabricante de margarinas (Unilever) ya ha introducido los cambios necesarios en el proceso de producción para minimizar la isomerización de los dobles enlaces.

Estudios epidemiológicos y de intervención relacionados con el impacto de la calidad de la grasa de la dieta sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular

Aunque hay numerosas discrepancias, los estudios epidemiológicos señalan en general una asociación positiva, pero débil, entre consumo de grasa saturada y riesgo de enfermedad cardiovascular, una relación inversa más significativa entre consumo de grasa poliinsaturada y riesgo de enfermedad cardiovascular y una asociación positiva muy fuerte entre consumo de grasa trans y riesgo de enfermedad cardiovascular (13).

Respecto a los ω -3 hay evidencia de que su consumo regular tiene un efecto neto cardiosaludable procedente tanto de estudios epidemiológicos (que muestran una baja incidencia de aterosclerosis en poblaciones con alto consumo de pescado) como de estudios de intervención de tipo secundario (sobre pacientes infartados) (13, 28).

En general, los resultados de los estudios de intervención realizados hasta la fecha apoyan la idea de que, más que reducir la grasa total de la dieta, lo más adecuado es para la salud cardiovascular es sustituir un porcentaje significativo de la grasa saturada por grasa poliinsaturada, asegurarse un aporte suficiente de ω -3 y reducir el consumo de ácidos grasos trans.

Fibra

El término fibra dietética designa un conjunto de materiales complejos (polisacáridos y polímeros no glucídicos, incluyendo celulosa, hemicelulosas, pectinas, gomas, mucílagos y lignina) resistentes a la digestión por las enzimas del aparato digestivo

humano. La fibra es abundante en alimentos de origen vegetal, principalmente cereales integrales, frutas y verduras.

Diversos estudios prospectivos han revelado la existencia de una asociación inversa entre consumo de fibra y riesgo de enfermedad cardiovascular (29); el efecto beneficioso se relaciona especialmente con el consumo de cereales integrales (30, 31). Además, metaanálisis de numerosos estudios de intervención concluyen que la fibra, sobre todo la soluble (por ejemplo pectinas, gomas, mucílagos), tiene un efecto hipocolesterolémico, reduciendo selectivamente el colesterol LDL en sujetos normocolesterolémicos y moderadamente hipercolesterolémicos (32). En general, no se observan efectos de la fibra sobre la trigliceridemia ni el colesterol HDL.

Los mecanismos de acción de la fibra sobre el colesterol LDL se han estudiado en modelos animales (29). El principal es la capacidad de la fibra de ligar colesterol y ácidos biliares en el intestino, formando complejos que son excretados con las heces. Como se interrumpe o reduce la circulación enterohepática de ácidos biliares debe canalizarse más colesterol hacia la síntesis *de novo* de ácidos biliares en el hígado; esto, junto con la disminución de la cantidad de colesterol que llega al hígado con los quilomicrones remanentes, determina una reducción del acervo hepático de colesterol libre (aunque se estimule la síntesis *de novo* de colesterol); la reducción de este acervo favorece a su vez un aumento de la expresión del receptor de LDL y así la captación hepática de LDL. Además, algunos tipos de fibra soluble (como los almidones resistentes a la degradación) favorecen un incremento de la concentración plasmática de propionato (producido durante la fermentación de estos almidones por bacterias del colon), el cual podría inhibir la síntesis hepática de ácidos grasos y así la producción de VLDL (33).

Esteroles vegetales

Los esteroles vegetales son compuestos estructuralmente parecidos al colesterol que se encuentran de manera natural, aunque en baja concentración, en aceites vegetales (girasol, maíz, oliva), legumbres, cereales y frutos secos. Tienen un efecto hipocolesterolémico significativo y reducen selectivamente el colesterol LDL, y se

han venido empleando en el tratamiento de la hipercolesterolemia desde principios de los años 1950. Desde mediados de los años 1990 se comercializan en diferentes países margarinas funcionales para el control de la colesterolemia enriquecidas con este tipo de compuestos. En algunos países se comercializan otros alimentos suplementados con fitoesteroles, como yogur, queso, *snacks* y aderezos de ensaladas. Un metaanálisis reciente de 41 estudios de intervención sobre la eficacia y seguridad de la suplementación de la dieta con esteroides vegetales llegó a la conclusión de que su uso es idóneo para reducir el colesterol LDL en personas con riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular (34).

Por mecanismos todavía no bien conocidos, los esteroides vegetales inhiben la absorción intestinal de colesterol, tanto del dietético como del que llega al intestino con la bilis (35), determinando cambios metabólicos similares a los explicados para la fibra. La reducción de la absorción del colesterol estimula la producción hepática de éste, pero el incremento que se produce no es suficiente para compensar el efecto reductor que proporcionan los esteroides vegetales a la dosis en que se encuentran en los alimentos funcionales enriquecidos. Como reacción, el hígado incrementa el número de receptores de LDL, a fin de captar colesterol para la síntesis de ácidos biliares, aumentando así la depuración de las LDL de la corriente sanguínea. El resultado es un cambio favorable de la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL en plasma.

Minerales (calcio, magnesio)

Aunque faltan estudios epidemiológicos y de intervención a gran escala concluyentes, la evidencia acumulada sugiere que el calcio y el magnesio de la dieta pueden tener efectos beneficiosos sobre los lípidos circulantes (36). El mecanismo de acción sería común a ambos minerales, aunque ha sido más estudiado para el calcio: en forma de catión divalente, el calcio puede formar jabones con los ácidos grasos producto de la digestión de los lípidos y con los ácidos biliares (necesarios para la dispersión micelar de la grasa de la dieta, previa a su digestión), de modo que reduce el porcentaje de grasa dietética absorbida y favorece la excreción de colesterol y su conversión en ácidos biliares en el hígado.

Nutrientes con impacto sobre el estrés oxidativo

El metabolismo aerobio rinde como subproducto una serie de especies reactivas del oxígeno que pueden reaccionar con macromoléculas celulares (DNA, proteínas, carbohidratos y lípidos), alterándolas. La producción de especies reactivas aumenta durante las respuestas inflamatoria e inmunitaria, así como por la presencia de prooxidantes en la dieta y en el ambiente (humo de tabaco y otras formas de contaminación). El daño oxidativo a macromoléculas se ha relacionado con numerosas e importantes enfermedades, incluido el cáncer, algunas neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer) y la aterosclerosis.

La conexión entre estrés oxidativo y aterosclerosis es múltiple. Diferentes componentes de las LDL (notablemente ácidos grasos poliinsaturados, colesterol y proteínas) pueden sufrir oxidación, y existe la teoría de que la oxidación de las LDL podría desempeñar un papel crítico en la patogénesis de la aterosclerosis (37). Las LDL oxidadas son potentes agentes citotóxicos para el endotelio y, en el espacio subendotelial, actúan como fuertes quimioatrayentes para los macrófagos, que las fagocitan y se convierten en células espumosas que progresan hacia la necrosis, contribuyendo los detritus al engrosamiento de las placas de ateroma. Además, la acumulación de especies reactivas del oxígeno en el endotelio puede iniciar una respuesta inflamatoria (vía activación del factor de transcripción NF- κ B) y promover la disfunción del endotelio (véase “Nutrientes con impacto sobre las funciones hemostática y endotelial” pág. 21).

Para contrarrestar el estrés oxidativo, durante la evolución de los organismos aerobios han surgido mecanismos de defensa que incluyen antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Un antioxidante se define como cualquier sustancia que, a baja concentración en comparación con la del sustrato oxidable, retrasa o inhibe de manera significativa la oxidación de este sustrato. Una serie de componentes nutritivos y no nutritivos de los alimentos tienen función antioxidante o posiblemente antioxidante:

- La vitamina E (término que incluye a todos los tocoles y tocotrienoles que exhiben la actividad biológica del alfa-tocoferol) es un antioxidante liposolu-

ble que ejerce sus efectos en las membranas y en las lipoproteínas, protegiendo frente a la peroxidación en cadena de los lípidos, especialmente de los ácidos grasos poliinsaturados, que son los más sensibles a ella. Las principales fuentes dietéticas de vitamina E son los aceites vegetales (soja, maíz, algodón, girasol), los frutos secos y el germen de trigo.

- Los carotenoides son pigmentos presentes en frutas y verduras que podrían funcionar *in vivo* como antioxidantes liposolubles, si bien no se conocen vías para la regeneración de las formas reducidas a partir de las formas oxidadas (los antioxidantes no enzimáticos neutralizan las especies reactivas y ceden a éstas electrones o hidrógenos, con lo que quedan oxidados, y para que puedan seguir funcionando a dosis catalíticas debe poder regenerarse la forma reducida). La actividad antioxidante de los carotenoides es independiente de la actividad como precursores de vitamina A en animales que tienen algunos de ellos.
- La vitamina C es un antioxidante soluble muy potente capaz de neutralizar diferentes especies reactivas del oxígeno y crítico para la regeneración de la forma reducida de la vitamina E a partir de la forma oxidada (o radical tocoferoxilo, producto de la actividad antioxidante de la vitamina E).
- Los flavonoides (flavonoles, flavononas, flavonas, isoflavonas, antocianidinas) son un grupo de antioxidantes polifenólicos solubles que se encuentran en las frutas, verduras y algunas bebidas, como el té, el vino tinto y la cerveza, si bien su biodisponibilidad es relativamente baja.
- Metales esenciales: un correcto aporte de minerales esenciales es importante para el buen funcionamiento de las defensas frente al daño oxidativo, ya que la actividad de varias enzimas antioxidantes es dependiente de metales como el Se, el Cu, el Zn, el Mn y el Fe. Algunos de estos metales, como el cobre y el hierro, pueden tener un efecto prooxidante cuando están en exceso.

No está claro si como consecuencia de su actividad antioxidante o independientemente de ella, algunos antioxidantes dietéticos tienen efectos reguladores que también podrían ser importantes en el contexto de la prevención de la ate-

rosclerosis, impactando sobre vías de señalización, la actividad de enzimas reguladoras y la expresión de ciertos genes (38-40). La vitamina E, por ejemplo, regula la proliferación de las células musculares lisas (la proliferación anormal de estas células que forman parte de la pared de los vasos es uno de los eventos que ocurren durante la aterogénesis) y el metabolismo del ácido araquidónico (que rinde lípidos reguladores del tono vascular) e inhibe la expresión en células endoteliales de moléculas de adhesión para la unión de leucocitos y plaquetas (41).

Numerosos estudios epidemiológicos señalan un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular cuando la dieta es rica en antioxidantes, particularmente vitamina E y carotenoides obtenidos en forma de frutas y verduras (1, 42, 43). No obstante, los estudios de intervención realizados hasta la fecha en los cuales se ha analizado el impacto de la suplementación de la dieta con cantidades definidas de uno o varios antioxidantes sobre la prevención de enfermedad cardiovascular en la población general, o sobre la ocurrencia de nuevos eventos de enfermedad cardiovascular en enfermos ya declarados, son inconsistentes (1, 42, 43).

Para explicar estas discrepancias se ha sugerido que las dietas ricas en antioxidantes pueden estar proporcionando otros principios activos con efecto cardioprotector y que, además, aportan de una manera natural un buen balance entre diferentes tipos de antioxidantes (liposolubles e hidrosolubles). Este balance sería crítico de cara a obtener el beneficio sobre el sistema cardiovascular y podría no darse cuando la dieta se suplementa con cantidades altas de un sólo antioxidante (43). Además, algunos antioxidantes pueden tener toxicidad por exceso, en la población general o en determinados subgrupos de población: al menos *in vitro*, las vitaminas C y E pueden actuar como prooxidantes cuando están en concentraciones elevadas y pueden darse también efectos tóxicos independientes de la actividad prooxidante. En el estudio ATBC, por ejemplo, se encontró una mayor mortalidad por cáncer de pulmón y enfermedad cardíaca isquémica en hombres fumadores que habían estado consumiendo suplementos de betacaroteno y vitamina E, en comparación con el grupo placebo (44).

Nutrientes con impacto sobre las funciones hemostática y endotelial

El endotelio vascular (la capa de células que delimita los vasos sanguíneos y está en contacto directo con la sangre) desempeña importantes funciones fisiológicas: proporciona una superficie no trombogénica para el flujo sanguíneo, produce sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que controlan la musculatura lisa vascular, y previene la adhesión de células sanguíneas (leucocitos, plaquetas). Prácticamente todos los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión, resistencia a la insulina, hiperhomocisteinemia) pueden alterar la función endotelial (45).

En respuesta a una variedad de estímulos patológicos (incluidas las citocinas inflamatorias, especies reactivas del oxígeno, LDL oxidadas y lipoproteínas muy ricas en triacilglicérolas), las células endoteliales pueden “activarse”, aumentando la expresión de moléculas (glicoproteínas) de superficie a las cuales se adhieren los monocitos sanguíneos. Esto podría desempeñar un papel importante en las primeras fases de la aterogénesis, ya que queda facilitada la infiltración de los monocitos en el espacio subendotelial, donde devienen en macrófagos primero y en células espumosas después, tras la fagocitosis de LDL oxidadas. La activación del endotelio se acompaña de un aumento de la concentración en plasma de moléculas de adhesión solubles (que se liberan desde la superficie endotelial), que se observa en los pacientes afectados de enfermedad cardiovascular y en las personas en las cuales concurren factores de riesgo, pero que aún no han manifestado la enfermedad (45).

Otro aspecto de la disfunción endotelial que puede contribuir a la aterogénesis es la inhibición de la producción de óxido nítrico (45, 46). Este gas tiene un efecto neto antiaterogénico: favorece la vasodilatación (controlando a la baja la presión sanguínea), reduce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio e inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación de las células que forman la musculatura lisa vascular. El estrés oxidativo en el endotelio disminuye la producción de óxido nítrico además de consumirlo por reacción directa de las especies reactivas

con el gas. También hay evidencia de que la hipercolesterolemia reduce la producción de óxido nítrico en el endotelio (47).

Un tercer aspecto importante es la alteración de la actividad antitrombótica y anticoagulante del endotelio, y en general de la función hemostática, que puede facilitar la formación de trombos. El endotelio intacto secreta factores que inhiben la agregación de las plaquetas circulantes. Las lesiones en el endotelio destapan sitios de unión para las plaquetas que pueden entonces activarse: pasan a secretar una serie de compuestos procoagulantes y se agregan entre sí, proporcionando el núcleo físico sobre el que se formará el coágulo. Las plaquetas activadas también secretan tromboxano A₂ (un potente vasoconstrictor) y factores de crecimiento y citocinas que estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas. La activación plaquetaria permite controlar las hemorragias, pero puede contribuir a la progresión de las placas ateroscleróticas y a las complicaciones clínicas de la aterosclerosis. La evidencia emergente sugiere que las concentraciones circulantes altas de factores hemostáticos protrombóticos (factor VII, fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno) se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (48).

Las funciones hemostática y endotelial pueden verse influidas por factores dietéticos, como grasa total, grasa saturada, ácidos grasos poliinsaturados ω -3, vitaminas antioxidantes, arginina y ácido fólico.

Grasa total

Hay evidencia de que a la ingesta de una comida rica en grasa le sigue un aumento de la actividad en plasma del factor procoagulante VII (48). Este efecto parece estar mediado por la hipertrigliceridemia que propician tales comidas, ya que las lipoproteínas muy ricas en triacilgliceroles inician eventos que determinan la activación del factor VII. Para algunos autores, la activación del factor VII es la misma independientemente de la calidad de la grasa ingerida, mientras que para otros es menor cuando la grasa es rica en oleico que cuando es rica en ácidos grasos saturados y ácidos grasos poliinsaturados (48).

Ácidos grasos saturados

Los ácidos grasos saturados podrían favorecer un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio (46). Además, estudios bioquímicos y epidemiológicos sugieren que la grasa saturada puede favorecer la reactividad plaquetaria, si bien esto no se ha confirmado en estudios de intervención (48). Asimismo, hay evidencia de que la ingesta de grasa saturada aumenta las concentraciones circulantes de factor procoagulante VII, y esto con independencia de la ingesta total de grasa, ya que la sustitución de la grasa saturada por carbohidratos, grasa monoinsaturada o grasa poliinsaturada se traduce, en todos los casos, en una reducción de los títulos circulantes de factor VII (48).

Ácidos grasos poliinsaturados ω -3

Los estudios *in vitro* (en células endoteliales en cultivo) han revelado efectos potencialmente beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 de cadena larga sobre la función endotelial, reduciendo la expresión de moléculas de adhesión y la unión de monocitos a las células endoteliales y aumentando la producción de óxido nítrico (45). Además, en modelos animales, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 prolongan el tiempo de sangrado y en humanos hay evidencia epidemiológica de que su consumo favorece la reducción de las concentraciones circulantes de factores hemostáticos procoagulantes (fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno) (48). Los estudios de intervención en humanos han confirmado, en general, la mejora de la vasodilatación dependiente de endotelio con el consumo de ω -3, pero aportan resultados inconsistentes en cuanto a un posible efecto de reducción de la activación endotelial (45). De hecho, en algunos estudios se han detectado aumentos de la concentración plasmática de determinados tipos de moléculas de adhesión con el consumo de ω -3, lo que se ha relacionado con la alta sensibilidad de estos ácidos grasos a la peroxidación (las LDL ricas en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 se oxidarían con relativa facilidad, especialmente si hay un déficit de vitaminas antioxidantes, y las LDL oxidadas estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio) (49).

Los mecanismos por los cuales los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 afectan a la función endotelial no están totalmente dilucidados. Se sabe que la mayor parte de los efectos requieren la incorporación de los ω -3 a los fosfolípidos de membrana. El contenido en ácidos grasos poliinsaturados puede afectar a la fluidez de las biomembranas y, además, el abanico de lípidos reguladores (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos) derivados de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y ω -6 de membrana es distinto; por ejemplo, a partir del ácido araquidónico (ω -6) se forma tromboxano A_2 , que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, mientras que a partir de EPA (ω -3) se forma tromboxano A_3 , que no tiene estos efectos (50). Cabe asimismo pensar en efectos directos de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 sobre la expresión génica en las células endoteliales.

Arginina

La arginina es un aminoácido semiesencial para el hombre y es sustrato para la producción de óxido nítrico por las óxido nítrico sintasas. En modelos animales de hipercolesterolemia, la suplementación con arginina mejora la vasodilatación dependiente de endotelio y reduce la agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos y el desarrollo de la aterosclerosis, y estudios de intervención en humanos, aunque todos ellos a pequeña escala, apuntan a una ligera mejora de marcadores de función endotelial con la suplementación con arginina (45).

Vitaminas antioxidantes

Las vitaminas antioxidantes tendrían efectos positivos sobre la función endotelial derivados en parte de su acción como antioxidantes (45). En estudios *in vitro* reducen la expresión de moléculas de adhesión y la adhesión de monocitos al endotelio, y favorecen la vasodilatación dependiente de endotelio, al propiciar el mantenimiento de concentraciones elevadas de óxido nítrico. También hay evidencia clínica en humanos, procedente de estudios de intervención a corto plazo, de que la suplementación con vitaminas antioxidantes E y C mejora aspectos de la función endotelial, como la adhesión de monocitos, la concentración de moléculas de adhesión circulantes y la vasodilatación dependiente de endotelio (45).

Ácido fólico

Un buen estatus en ácido fólico favorece la reducción de los títulos circulantes de homocisteína, que se están consolidando como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (véase a continuación “Nutrientes con impacto sobre la homocisteinemia”). Además, algunos estudios han referido acciones beneficiosas del ácido fólico sobre la función endotelial independientes de su efecto sobre la homocisteinemia. En concreto, podría tener propiedades antioxidantes, neutralizando especies reactivas, y estimular la producción de óxido nítrico al activar directamente a la enzima que lo produce, la óxido nítrico sintasa (51, 52). De hecho, hay estudios prospectivos que encuentran una asociación entre bajas concentraciones de folato y riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, independientemente de la homocisteinemia (53, 54).

Nutrientes con impacto sobre la homocisteinemia

Las concentraciones elevadas de homocisteína en sangre podrían constituir un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (55). La evidencia incluye estudios que señalan títulos elevados de homocisteína en pacientes de enfermedad cardiovascular y una peor prognosis en pacientes con enfermedad cardiovascular con hiperhomocisteinemia; estudios que señalan que altas concentraciones de homocisteína se correlacionan con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en la población general, y especialmente en fumadores e hipertensos, y estudios en modelos animales (56, 57) que muestran que la elevación experimental de la homocisteinemia causa disfunción e inflamación del endotelio vascular y aterosclerosis.

La homocisteína podría contribuir a la aterosclerosis de diferentes maneras: promoviendo la formación de coágulos, la proliferación de las células que componen la musculatura lisa vascular, la adhesión de monocitos al endotelio y una modificación de las LDL que facilita su oxidación y captación por los macrófagos; reduciendo la producción de óxido nítrico; y mediante su autooxidación, que rinde radicales libres lesivos para el endotelio que aumentan en éste el estrés oxidativo

(58). Algunos autores piensan que la hiperhomocisteinemia es un agente causal de la aterosclerosis, mientras que otros la consideran secundaria a la disfunción renal que muchas veces la acompaña (dicha disfunción compromete la eliminación de homocisteína por la orina, de modo que aumentan sus concentraciones en sangre) (59).

La homocisteína es un producto del metabolismo de aminoácidos azufrados; en concreto, se forma por desmetilación de la metionina. No tiene ninguna función fisiológica conocida y es metabolizada mediante dos vías diferentes, ambas dependientes de vitaminas: remetilación a metionina, dependiente de folato y B₁₂, y transulfuración a cistationina por reacción con serina, dependiente de B₆. Se sabe que un correcto estatus en folato, B₁₂ y B₆, y un balance adecuado entre la ingesta de proteínas de origen animal (más ricas en metionina que las de origen vegetal) y de estas vitaminas, puede ayudar al mantenimiento de la homocisteinemia dentro del rango que se considera normal (hasta 14 µmol/l).

Muchos estudios destacan la asociación entre bajas concentraciones de ácido fólico, B₆ y B₁₂ y elevadas de homocisteína en sangre (1). Asimismo, se han efectuado algunos estudios de intervención a pequeña escala que sugieren que la suplementación con estas vitaminas puede mejorar el estado de los afectos de enfermedad cardiovascular. En la actualidad hay en marcha una serie de estudios de intervención a gran escala de tipo secundario, es decir, en enfermos cardiovasculares. Por tanto, estos ensayos clínicos no permitirán aclarar que la suplementación de la dieta con estas vitaminas sea una manera eficaz de reducir el riesgo cardiovascular. La *American Heart Association* desaconseja el uso de suplementos de folato y vitaminas del grupo B para la prevención de la enfermedad cardiovascular, recomendando en su lugar una dieta saludable y equilibrada que incluya diariamente suficientes frutas y verduras (cítricos, tomates, vegetales de hoja verde y cereales que son buenas fuentes de ácido fólico, así como la yema de huevo) (60). En todo caso hay que decir que la ingesta recomendada de ácido fólico se ha revisado recientemente al alza, pasando de 200 a 400 µg/día y que desde 1998 en Estados Unidos se enriquece la harina de trigo con ácido fólico a fin de suministrar un extra de 100 mg/día por dieta media.

Nutrientes con impacto sobre la presión sanguínea

La presión sanguínea es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importante que puede variar con cambios en la dieta y el estilo de vida. Los estudios de intervención realizados permiten concluir que la morbilidad y mortalidad total por enfermedad cardiovascular se reducen significativamente con la reducción de la presión sanguínea (61, 62). La conexión entre hipertensión y aterosclerosis no está totalmente dilucidada; cabe pensar que una presión sanguínea elevada favorezca la presencia de lesiones en el endotelio, sobre todo en bifurcaciones y curvas, pero sin duda hay otros mecanismos patogénicos implicados. En este sentido hay evidencia de que la hipertensión favorece el estrés oxidativo y la inflamación del endotelio, y la angiotensina II (elevada en la hipertensión) promueve el crecimiento de las células musculares lisas (63).

El sodio es el principal catión extracelular y una ingesta elevada puede propiciar un aumento del volumen sanguíneo (a fin de mantener el electrolito diluido) y de la presión sanguínea. El fenómeno es más acusado en personas sensibles a la sal. El potasio, por su parte, tiene un efecto hipotensor, confirmado en estudios epidemiológicos y de intervención (64), que se explica porque facilita la eliminación de sodio por la orina, y con ello la reducción del volumen sanguíneo, disminuye la vasoconstricción y mejora la relajación de los vasos sanguíneos dependiente e independiente de endotelio (36). También el calcio dietético tiene un efecto hipotensor, confirmado en estudios epidemiológicos (65) y de intervención (66); el calcio dietético puede actuar por distintos mecanismos, que convergen en un efecto vasodilatador, incluyendo cambios en la permeabilidad de las membranas, en la concentración de hormonas reguladoras de calcio (paratohormona, vitamina D activa), modulación de la actividad del sistema nervioso simpático, y en el metabolismo de otros electrolitos (36). Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 tienen un ligero efecto hipotensor en las personas hipertensas (67) que se atribuye al hecho de que favorecen la reducción de las concentraciones de tromboxano A_2 , un lípido regulador vasoconstrictor. Asimismo, se ha sugerido que los ácidos grasos poliinsaturados

pueden tener un papel en la prevención de arritmias (68). El papel de la proteína de la dieta sobre la presión sanguínea es controvertido, ya que los estudios prospectivos no son concluyentes, unos muestran un efecto negativo y otros uno positivo (69).

Algunas medidas dietéticas eficaces para controlar la hipertensión, validadas en el estudio DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (70) son: pérdida de peso si se es obeso y prevención de la obesidad; reducción de la ingesta de sodio y aumento de la de potasio; e incremento de la ingesta de calcio y reducción del consumo de alcohol, si es el caso. En la práctica es importante hacer un consumo adecuado de frutas y verduras, que en general tienen una relación de K^+/Na^+ alta, y de lácteos desnatados, que aportan calcio.

Alimentos cardiosaludables en nuestra dieta

En este apartado se presentan algunos alimentos cuyo consumo regular puede ser especialmente interesante de cara al mantenimiento de la salud cardiovascular.

Frutos secos

Los frutos secos son alimentos muy ricos en grasa. No obstante, varios estudios prospectivos han mostrado una relación inversa entre consumo de frutos secos y riesgo de enfermedad cardiovascular que se ha confirmado en estudios de intervención. Estos encuentran una reducción del colesterol LDL y de la relación entre éste y el colesterol HDL cuando, sin aumentar la ingesta calórica total, se incrementa la proporción de calorías de la dieta aportadas por frutos secos (13). Este hecho resalta la importancia de distinguir entre los diferentes tipos de grasa: en los frutos secos, la grasa mayoritaria es monoinsaturada y poliinsaturada. Las nueces, en particular, son una buena fuente de ácido linolénico (precursor de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 de cadena larga). Además, los frutos secos son relativamente ricos en otros componentes cardiosaludables, incluyendo la proteína vegetal rica en arginina, el magnesio, el potasio, la vitamina E y la fibra. Los frutos secos tienen,

no obstante, una elevada densidad calórica, por lo que se aconseja tomarlos en lugar de otras fuentes calóricas, no además de éstas.

Soja

La soja, por mecanismos no determinados, tiene un efecto hipolipidémico y reduce la trigliceridemia y el colesterol total a expensas del colesterol LDL. La soja es rica en proteínas y contiene, además, cantidades sustanciales de ácido linolénico y de fitoestrógenos, incluyendo las isoflavonas y los fitoesteroles, sin que exista consenso sobre cuál es el principio activo que explica su efecto hipolipidémico, si la proteína (por su composición particular de aminoácidos), los fitoestrógenos o la combinación de ellos (71, 72).

Ajo

El ajo se ha venido utilizando con fines medicinales desde hace 35 siglos (73). Se le atribuyen efectos beneficiosos que mejoran el perfil lipídico del plasma, inhiben la agregación plaquetaria, incrementan la actividad fibrinolítica (desintegración de coágulos) y reducen la presión sanguínea. No obstante, no todos los estudios de intervención realizados los han confirmado. Un problema en este tipo de estudios es que muchos de los componentes activos del ajo son inestables y pueden alterarse como consecuencia del procedimiento de extracción (cuando se administran extractos) y con el almacenamiento (73, 74).

Aceite de oliva

Tanto el ácido oleico como otros componentes del aceite de oliva tienen efectos potencialmente cardiosaludables. Además de los posibles efectos (menores, pero positivos) del ácido oleico sobre el perfil lipídico del plasma (véase “Nutrientes y otros componentes de los alimentos con impacto sobre el perfil lipídico plasmático” pág. 9) se ha descrito el ácido oleico que inhibe la expresión de moléculas de adhesión y la respuesta inflamatoria en el endotelio (75), y reduce la activación del factor procoagulante VII que sigue a la ingesta de grasa (24). Además, el aceite de oliva virgen contiene compuestos fenólicos con actividad antioxidante, en concre-

to hidroxitirosol y oleuropeína (76). Todo ello podría contribuir a explicar la baja incidencia de enfermedad cardiovascular en las poblaciones con “dieta mediterránea”, uno de cuyos pilares es el elevado consumo de aceite de oliva (como alternativa, en muchas fórmulas culinarias, a la grasa saturada).

Otros aceites vegetales

Los aceites vegetales son, en general, ricos en ácidos grasos poliinsaturados ω -6. Algunos (como los aceites de lino, ciertas variedades de colza, soja y nueces) también aportan cantidades sustanciales de ácido linolénico, precursor en animales de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 de cadena larga.

Pescado azul

Los pescados grasos son ricos en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 de cadena larga y las recomendaciones dietéticas para la prevención de la salud cardiovascular van en el sentido de aumentar el consumo de pescado azul (la recomendación de la *American Heart Association* es de al menos dos veces por semana es) (60, 77). No obstante, los pescados marinos suelen tener concentraciones notables de contaminación por mercurio, un metal pesado que puede neutralizar los efectos positivos de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (78) y tener efectos deletéreos (79). Cabe señalar que no todas las especies de peces son igualmente sensibles a la contaminación por mercurio (lo son sobre todo los grandes peces depredadores) y que los suplementos de aceite de pescado no tienen este problema (77).

Frutas y verduras

El consumo de frutas y verduras es beneficioso porque aporta fibra, fitoesteroles y fitoestanoles, vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina C) y ácido fólico, y porque tienen una relación entre K^+ y Na^+ alta, lo que es muy interesante de cara al control de la hipertensión. Además tienen un bajo contenido calórico, por lo que son adecuadas para el control del peso y la obesidad. Los patrones dietéticos caracterizados por una elevada ingesta de frutas y verduras se asocian a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular e hipertensión, y la Organización

Mundial de la Salud atribuye un 4,9% de las muertes y un 1,8% de reducción de la esperanza de vida a un consumo insuficiente de frutas y verduras (80). La *American Heart Association* recomienda consumir cinco raciones diarias de frutas y verduras (60).

Alcohol y vino tinto

Numerosos estudios prospectivos sugieren que un consumo moderado de alcohol, con independencia del tipo, se asocia a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, en comparación con la abstinencia total (81, 82). Hay evidencia de que el alcohol incrementa las concentraciones de las HDL, pero posteriormente se ha comprobado que la fracción de las HDL que aumenta no es la antiaterogénica; de forma alternativa, el alcohol podría inhibir la activación plaquetaria (50). En todo caso, hay que decir que un consumo excesivo de alcohol puede agravar la hipertrigliceridemia, aumentar la presión sanguínea y causar adicción y una lesión hepática, entre otras muchas complicaciones. La *American Heart Association* no recomienda su consumo para el control de la enfermedad cardiovascular y sugiere que, en todo caso, se limite a dos bebidas al día para los hombres y una para las mujeres (60).

El vino tinto (un vaso al día) parece ser especialmente eficaz en la protección frente a la enfermedad cardiovascular (81, 82). El vino tinto es rico en flavonoides, como la quercitina, derivados de la piel de las uvas, que no se encuentran en el vino blanco y que tienen acción antioxidante. Su consumo moderado regular resulta en una mayor incorporación de estas sustancias en las LDL, que quedan relativamente protegidas frente a la oxidación (83). Asimismo se ha descrito que el vino tinto estimula la actividad de la enzima antioxidante paraoxonasa en modelos animales, en los cuales la ingesta de vino frenó el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas (83). El consumo de vino tinto se ha relacionado con la “paradoja francesa” que hace referencia al hecho de que los franceses, grandes consumidores de vino tinto, tienen una mortalidad por enfermedad cardiovascular relativamente baja, a pesar de que su consumo de grasa saturada y colesterol es muy elevado.

Consideraciones finales

Diferentes factores implicados en el origen y desarrollo de la aterosclerosis se pueden modificar mediante la dieta, y se van demostrando efectos de componentes específicos de los alimentos (nutrientes y no nutrientes) que pueden oponerse o favorecer la aterogénesis y el crecimiento de las placas de ateroma. Un mismo componente alimentario puede impactar sobre diferentes biomarcadores de riesgo de aterosclerosis, y puede darse el caso de que tenga efectos beneficiosos atendiendo a unos y adversos atendiendo a otros. Por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados reducen el colesterol LDL y la trigliceridemia, y los ω -3 de cadena larga parecen tener efectos específicos que mejoran las funciones hemostática y endotelial, pero no se descarta que puedan contribuir al estrés oxidativo en el endotelio, especialmente cuando su ingesta no va acompañada de otra adecuada de antioxidantes dietéticos. En todo caso, puede ocurrir que un exceso de cualquier componente alimentario (en particular cuando se obtiene vía suplementación con nutraceuticos o alimentos enriquecidos) tenga efectos adversos en la población general o en determinados grupos de población. En este contexto debe destacarse también el hecho de que la individualidad genética puede determinar respuestas distintas a un mismo componente alimentario.

Por otro lado, lo que comemos son alimentos preparados según determinadas fórmulas culinarias y no se puede olvidar que son mezclas complejas y que se producen importantes interacciones entre sus componentes. En este sentido, algunos alimentos pueden ser especialmente valiosos porque reúnen diferentes componentes y características posiblemente beneficiosas, como por ejemplo las frutas y verduras. También puede ocurrir que los efectos positivos de un determinado componente se vean neutralizados por la presencia de otro: por ejemplo los efectos beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 del pescado azul pueden quedar anulados si éste está contaminado por mercurio.

El impacto de la dieta sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular se puede valorar mediante diversos tipos de estudio: desde estudios *in vitro* (por ejemplo, cómo afecta un determinado ácido graso a la expresión de moléculas de adhesión

en células endoteliales en cultivo) hasta estudios de intervención en humanos, pasando por estudios prospectivos o epidemiológicos y estudios en modelos animales. Los de intervención en humanos son los más concluyentes, pero no siempre son factibles por razones éticas. Además, hay muchas variables posibles en este tipo de estudios que pueden afectar a los resultados. Por ejemplo se puede evaluar el efecto de uno o más componentes alimentarios concretos (en cuyo caso la forma de administración puede condicionar la biodisponibilidad y los resultados) o de dietas “completas” (por ejemplo la dieta mediterránea o la dieta DASH). Se pueden medir marcadores de punto final (incidencia de eventos de enfermedad cardiovascular, mortalidad por enfermedad cardiovascular) o, más habitualmente, marcadores intermedios (por ejemplo la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL, presión sanguínea, concentraciones circulantes de moléculas de adhesión, etc.). La duración de la intervención nutricional y del seguimiento que se hace a los pacientes, así como los criterios de inclusión en el estudio (por ejemplo población general o pacientes con episodios previos de enfermedad cardiovascular, diabéticos, etc.) son también variables importantes.

Con todo esto queremos decir que no es fácil contar, para un determinado componente dietético, alimento o dieta, con evidencia *in vitro* y procedente de estudios prospectivos y de intervención totalmente coincidente y coherente, que permita una recomendación inequívoca. En cualquier caso, el mantenimiento del normopeso, la reducción del consumo de grasa saturada sustituyéndola por grasa monoinsaturada y poliinsaturada, la reducción del consumo de grasa trans y el consumo de vitaminas antioxidantes, folato y fibra en forma de frutas, verduras y cereales integrales son, junto con la actividad física regular y no fumar, las recomendaciones generales que pueden beneficiar a una gran mayoría de la población, si no a toda.

Bibliografía

- 1 Mensink, RP, Aro, A, Den Hond, E y cols. PASSCLAIM - *Diet-related cardiovascular disease*. Eur J Nutr 2003; 42 (Suppl. 1): 16-27.

- 2 Ballantyne, CM, Herd, JA, Dunn, JK, Jones, PH, Farmer, JA, Gotto, AM, Jr. *Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease.* Curr Opin Lipidol 1997; 8: 354-361.
- 3 *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study.* Lancet 1994; 344: 1383-1389.
- 4 Shepherd, J, Cobbe, SM, Ford, I y cols. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.* West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
- 5 Sacks, FM. *The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations.* Am J Cardiol 2002; 90: 139-143.
- 6 Sattar, N, Petrie, JR, Jaap, AJ. *The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction.* Atherosclerosis 1998; 138: 229-235.
- 7 McNamara, DJ. *Dietary cholesterol and atherosclerosis.* Biochim Biophys Acta 2000; 1529: 310-320.
- 8 Applebaum-Bowden, D, Haffner, SM, Hartsook, E, Luk, KH, Albers, JJ, Hazzard, WR. *Down-regulation of the low-density lipoprotein receptor by dietary cholesterol.* Am J Clin Nutr 1984; 39: 360-367.
- 9 Gylling, H, Miettinen, TA. *Cholesterol absorption and synthesis related to low density lipoprotein metabolism during varying cholesterol intake in men with different apoE phenotypes.* J Lipid Res 1992; 33: 1361-1371.
- 10 Mensink, RP, Katan, MB. *Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials.* Arterioscler Thromb 1992; 12: 911-919.
- 11 Hegsted, DM, Ausman, LM, Johnson, JA, Dallal, GE. *Dietary fat and serum lipids: An evaluation of the experimental data.* Am J Clin Nutr 1993; 57: 875-883.
- 12 Kris-Etherton, PM, Yu, S. *Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: Human studies.* Am J Clin Nutr 1997; 65(Suppl. 5): 1628S-1644S.

- 13 Hu, FB, Manson, JE, Willett, WC. *Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A critical review.* J Am Coll Nutr 2001; 20: 5-19.
- 14 Horton, JD, Cuthbert, JA, Spady, DK. *Dietary fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels.* J Clin Invest 1993; 92: 743-749.
- 15 Bennett, AJ, Billett, MA, Salter, AM, y cols. *Modulation of hepatic apolipoprotein B, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and low-density lipoprotein receptor mRNA and plasma lipoprotein concentrations by defined dietary fats. Comparison of trimyristin, tripalmitin, tristearin and triolein.* Biochem J 1995; 311: 167-173.
- 16 Mustad, VA, Ellsworth, JL, Cooper, AD, Kris-Etherton, PM, Etherton, TD. *Dietary linoleic acid increases and palmitic acid decreases hepatic LDL receptor protein and mRNA abundance in young pigs.* J Lipid Res 1996; 37: 2310-2323.
- 17 Yu-Poth, S, Yin, D, Zhao, G, Kris-Etherton, PM, Etherton, TD. *Conjugated linoleic acid upregulates LDL receptor gene expression in HepG2 cells.* J Nutr 2004; 134: 68-71.
- 18 Jump, DB. *Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription.* Curr Opin Lipidol 2002; 13: 155-164.
- 19 Price, PT, Nelson, CM, Clarke, SD. *Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression.* Curr Opin Lipidol 2000; 11: 3-7.
- 20 Clarke, SD, Gasperikova, D, Nelson, C, Lapillonne, A, Heird, WC. *Fatty acid regulation of gene expression: A genomic explanation for the benefits of the mediterranean diet.* Ann NY Acad Sci 2002; 967: 283-298.
- 21 Bonet, ML, Oliver, P, Palou, A. *Nutrientes funcionales en la regulación del peso corporal.* Revista Española de Obesidad (en prensa).
- 22 Jump, DB. *The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids.* J Biol Chem 2002; 277: 8755-8758.
- 23 Parthasarathy, S, Khoo, JC, Miller, E, Barnett, J, Witztum, JL, Steinberg, D. *Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: Implications for dietary prevention of atherosclerosis.* Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 3894-3898.

- 24 Williams, CM. *Beneficial nutritional properties of olive oil: Implications for post-prandial lipoproteins and factor VII*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11(Suppl. 4): 51-56.
- 25 Rudel, LL, Parks, JS, Sawyer, JK. *Compared with dietary monounsaturated and saturated fat, polyunsaturated fat protects African green monkeys from coronary artery atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 2101-2110.
- 26 Allen, S, Khan, S, Tam, S, Koschinsky, M, Taylor, P, Yacoub, M. *Expression of adhesion molecules by lp(a): A potential novel mechanism for its atherogenicity*. Faseb J 1998; 12: 1765-1776.
- 27 De la Peña-Díaz, A, Izaguirre-Ávila, R, Angles-Cano, E. *Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease*. Arch Med Res 2000; 31: 353-359.
- 28 Bucher, HC, Hengstler, P, Schindler, C, Meier, G. *N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med 2002; 112: 298-304.
- 29 Fernández, ML. *Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk*. Curr Opin Lipidol 2001; 12: 35-40.
- 30 Jacobs, DR, Jr., Meyer, KA, Kushi, LH, Folsom, AR. *Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study*. Am J Clin Nutr 1998; 68: 248-257.
- 31 Liu, S, Stampfer, MJ, Hu, FB, Giovannucci, E, Rimm, E, Manson, JE y cols. *Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: Results from the Nurses' Health Study*. Am J Clin Nutr 1999; 70: 412-419.
- 32 Brown, L, Rosner, B, Willett, WW, Sacks, FM. *Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: A meta-analysis*. Am J Clin Nutr 1999; 69: 30-42.
- 33 Cheng, HH, Lai, MH. *Fermentation of resistant rice starch produces propionate reducing serum and hepatic cholesterol in rats*. J Nutr 2000; 130: 1991-1995.
- 34 Katan, MB, Grundy, SM, Jones, P, Law, M, Miettinen, T, Paoletti, R. *Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 965-978.
- 35 De Jong, A, Plat, J, Mensink, RP. *Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review)*. J Nutr Biochem 2003; 14: 362-369.

- 36 Vaskonen, T. *Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors.* J Nutr Biochem 2003; 14: 492-506.
- 37 Witztum, JL, Steinberg, D. *The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans?* Trends Cardiovasc Med 2001; 11: 93-102.
- 38 Azzi, A, Breyer, I, Feher, M y cols. *Nonantioxidant functions of alpha-tocopherol in smooth muscle cells.* J Nutr 2001; 131: 378S-381S.
- 39 Stahl, W, Ale-Agha, N, Polidori, MC. *Non-antioxidant properties of carotenoids.* Biol Chem 2002; 383: 553-558.
- 40 May, JM. *How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction?* Free Radic Biol Med 2000; 28: 1421-1429.
- 41 Meydani, M. *Effect of functional food ingredients: Vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly.* Am J Clin Nutr 2000; 71(Suppl. 6): 1665S-1668S; discussion 1674S-1675S.
- 42 Stocker, R. *Dietary and pharmacological antioxidants in atherosclerosis.* Curr Opin Lipidol 1999; 10: 589-597.
- 43 Czernichow, S, Hercberg, S. *Interventional studies concerning the role of antioxidant vitamins in cardiovascular diseases: A review.* J Nutr Health Aging 2001; 5: 188-195.
- 44 *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.* N Engl J Med 1994; 330: 1029-1035.
- 45 Brown, AA, Hu, FB. *Dietary modulation of endothelial function: Implications for cardiovascular disease.* Am J Clin Nutr 2001; 73: 673-686.
- 46 Christon, RA. *Mechanisms of action of dietary fatty acids in regulating the activation of vascular endothelial cells during atherogenesis.* Nutr Rev 2003; 61: 272-279.
- 47 Feron, O, Dessy, C, Moniotte, S, Desager, JP, Balligand, JL. *Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase.* J Clin Invest 1999; 103: 897-905.
- 48 Lefevre, M, Kris-Etherton, PM, Zhao, G, Tracy, RP. *Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk.* J Am Diet Assoc 2004; 104: 410-419.

- 49 Johansen, O, Seljeflot, I, Hostmark, AT, Arnesen, H. *The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1681-1686.
- 50 Linder, M.C. *Nutritional biochemistry and metabolism.* En: Linder, MC (Ed.). Second edition. Prentice-Hall International Inc; New Jersey 1991; 40-54.
- 51 Verhaar, MC, Wever, RM, Kastelein, JJ, van Dam, T, Koomans, HA, Rabelink, TJ. *5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia.* Circulation 1998; 97: 237-241.
- 52 Stroes, ES, van Faassen, EE, Yo, M, y cols. *Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase.* Circ Res 2000; 86: 1129-1134.
- 53 Bunout, D, Petermann, M, Hirsch, S, y cols. *Low serum folate but normal homocysteine levels in patients with atherosclerotic vascular disease and matched healthy controls.* Nutrition 2000; 16: 434-438.
- 54 Silberberg, JS, Crooks, RL, Włodarczyk, JH, Fryer, JL. *Association between plasma folate and coronary disease independent of homocysteine.* Am J Cardiol 2001; 87: 1003-1004; A5.
- 55 Taylor, LM, Jr. *Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease—what is the evidence?* Semin Vasc Surg 2003; 16: 215-222.
- 56 Lentz, SR, Sobey, CG, Piegors, DJ y cols. *Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia.* J Clin Invest 1996; 98: 24-29.
- 57 Hofmann, MA, Lalla, E, Lu, Y y cols. *Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model.* J Clin Invest 2001; 107: 675-683.
- 58 Hajjar, KA. *Homocysteine: A sulph'rous fire.* J Clin Invest 2001; 107: 663-664.
- 59 Brattstrom, L, Wilcken, DE. *Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect?* Am J Clin Nutr 2000; 72: 315-323.
- 60 Krauss, RM, Eckel, RH, Howard y cols. *AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association.* Circulation 2000; 102: 2284-2299.

- 61 Collins, R, Peto, R, MacMahon, S y cols. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context.* Lancet 1990; 335: 827-838.
- 62 Staessen, JA, Gasowski, J, Wang, JG y cols. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials.* Lancet 2000; 355: 865-872.
- 63 Ross, R. *Atherosclerosis—an inflammatory disease.* N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- 64 He, FJ, MacGregor, GA. *Potassium intake and blood pressure.* Am J Hypertens 1999; 12: 849-851.
- 65 Birkett, NJ. *Comments on a meta-analysis of the relation between dietary calcium intake and blood pressure.* Am J Epidemiol 1998; 148: 223-228.
- 66 Griffith, LE, Guyatt, GH, Cook, RJ, Bucher, HC, Cook, DJ. *The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: An updated metaanalysis of randomized controlled trials.* Am J Hypertens 1999; 12: 84-92.
- 67 Morris, MC, Sacks, F, Rosner, B. *Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials.* Circulation 1993; 88: 523-533.
- 68 Kang, JX, Leaf, A. *Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids.* Am J Clin Nutr 2000; 71(Suppl. 1): 202S-7S.
- 69 Elliott, P. *Protein intake and blood pressure in cardiovascular disease.* Proc Nutr Soc 2003; 62: 495-504.
- 70 Sacks, FM, Appel, LJ, Moore, TJ, y cols. *A dietary approach to prevent hypertension: A review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study.* Clin Cardiol 1999; 22(Suppl 7): III6-10.
- 71 Potter, SM. *Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy.* J Nutr 1995; 125(Suppl. 3): 606S-611S.
- 72 Clarkson, TB. *Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease.* J Nutr 2002; 132: 566S-569S.
- 73 Rahman, K. *Historical perspective on garlic and cardiovascular disease.* J Nutr 2001; 131: 977S-979S.

- 74 García Gómez, LJ, Sánchez-Muñiz FJ. Review: *Cardiovascular effect of garlic (Allium sativum)*. Arch Latinoam Nutr 2000; 50: 219-229.
- 75 Massaro, M, de Caterina, R. *Vasculoprotective effects of oleic acid: Epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12: 42-51.
- 76 Visioli, F, Galli, C. *Antiatherogenic components of olive oil*. Curr Atheroscler Rep 2001; 3: 64-67.
- 77 Kris-Etherton, PM, Harris, WS, Appel, LJ. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: New recommendations from the American Heart Association*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 151-152.
- 78 Guallar, E, Sanz-Gallardo, MI, van't Veer, P y cols. *Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction*. N Engl J Med 2002; 347: 1747-1754.
- 79 Anderson, C, Heike, K, Colquhoun, D. *Recommended fish intake is potentially dangerous due to high methylmercury content of certain fish*. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12 (Suppl.): S67.
- 80 WHO. The world health report 2002.
- 81 Foppa, M, Fuchs, FD, Duncan, BB. *Alcohol and atherosclerosis*. Arq Bras Cardiol 2001; 76: 165-176.
- 82 Flesch, M, Rosenkranz, S, Erdmann, E, Bohm, M. *Alcohol and the risk of myocardial infarction*. Basic Res Cardiol 2001; 96: 128-135.
- 83 Aviram, M, Fuhrman, B. *Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis*. Ann NY Acad Sci 2002; 957: 146-161

Colesterol y aterosclerosis

En este capítulo se revisan los principales factores de riesgo asociados con la aterosclerosis y, en particular, se destaca la importancia de las concentraciones séricas de colesterol (concretamente del colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad [colesterol LDL]) como principal marcador de riesgo de la enfermedad cardiovascular. También se valoran las principales teorías de la aterosclerosis, el papel de los lípidos plasmáticos en la aterosclerosis, y se examinan los factores que conducen a la activación de la enfermedad.

Aterogénesis y factores de riesgo aterosclerótico

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y se prevé que continúe siéndolo en las próximas décadas (1). En España, dicha enfermedad representa casi el 40% de las defunciones (2). Las principales manifestaciones son el infarto de miocardio y el infarto cerebral, y representan las secuelas clínicas de un proceso vascular sistémico conocido como aterosclerosis.

La aterosclerosis es un proceso insidioso que puede persistir muchos años antes de que las manifestaciones clínicas sean evidentes. Esto se debe a que los procesos implicados en la aterosclerosis requieren una exposición prolongada a los factores de riesgo. En general, son sólo las últimas etapas de la enfermedad las que progresan rápidamente y conducen a las manifestaciones clínicas. Los procesos de desarrollo de una lesión aterosclerótica y los eventos clínicos de la aterosclerosis son distintos. Debido a ello, algunas terapias que son eficaces para prevenir el

desarrollo de lesiones pueden no serlo en la prevención de las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad.

Estudios epidemiológicos desarrollados en los últimos 40 años han aportado luz sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular en el mundo occidental. Estos hallazgos se relacionan con el hecho de que la aterosclerosis es una enfermedad asociada al envejecimiento, si bien una aterosclerosis prematura puede precipitarse por un número de condiciones clínicas, como un exceso de colesterol LDL, diabetes mellitus, hipertensión y hábito de fumar (3). Otro factor importante de riesgo es una historia de aterosclerosis prematura en un familiar de primer grado. Un exceso de colesterol LDL es el principal factor de riesgo identificado y el que ha recibido más atención, siendo al mismo tiempo la diana para el control del riesgo de enfermedad cardiovascular con agentes que disminuyen el colesterol. Otros factores de riesgo secundarios incluyen el estrés, la falta de ejercicio, la obesidad, la hipertrigliceridemia, etc. Debe señalarse que el término “factor de riesgo” se utiliza deliberadamente en lugar de “causa de riesgo”, ya que los estudios epidemiológicos no pueden identificar exactamente la naturaleza de las relaciones que se establecen entre diversos factores y la génesis del proceso aterosclerótico.

La aterogénesis debe considerarse un proceso multifactorial y su complejidad hace difícil definir con claridad la contribución de cada uno de los factores de riesgo. Por ejemplo, la obesidad está claramente asociada a un mayor riesgo de aterosclerosis, sin embargo esta asociación parece estar mediada en gran parte por alteraciones en la resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, todas ellas factores de riesgo conocidos para la aterosclerosis. Además pueden darse efectos sinérgicos entre diferentes factores independientes, de manera que cuando varios de ellos concurren en un mismo individuo, el riesgo de desarrollar la enfermedad es más que aditivo. Entre los principales factores primarios de riesgo pueden establecerse los siguientes:

- Hipertensión. La hipertensión se define como una presión sanguínea sistólica o diastólica superiores a 140 o 90 mmHg, respectivamente (*Joint National*

Committee on Detection, 1993). Parece ser que hay una relación aproximadamente lineal entre el aumento de la presión sanguínea y la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (4).

- Diabetes mellitus. La aterosclerosis es una complicación importante de la diabetes mellitus. En pacientes diabéticos, el riesgo de aterosclerosis coronaria es entre tres y cinco veces superior que en los no diabéticos (5, 6). Otros factores de riesgo conocidos para las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión y la dislipidemia son también comunes en los diabéticos. Sin embargo, a pesar de dicha asociación, parece ser que sólo un 25% de las personas con diabetes presentan un riesgo superior de padecer enfermedad aterosclerótica debido a estos factores conocidos (7).
- Hábito de fumar. La conexión entre el hábito de fumar y la enfermedad cardiovascular se conoce desde los estudios realizados a mediados del siglo pasado (8-10). Más recientemente se ha asociado el hábito de fumar con un incremento en la incidencia de aterosclerosis en más del 50% y dobla la incidencia de enfermedad cardiovascular (11). El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular por fumar se reduce notablemente cuando dicho hábito cesa; incluso el riesgo de padecer un ataque de corazón en exfumadores puede igualarse casi al de individuos no fumadores en dos años (12).
- Colesterol sérico. La asociación de los lípidos plasmáticos, y principalmente las concentraciones de colesterol, con la enfermedad aterosclerótica fue uno de los primeros descubrimientos realizados en este sentido, que posteriormente se ha ido corroborando por un gran número de estudios epidemiológicos. En la actualidad se considera que la relación entre el colesterol y la aterosclerosis es inequívoca, y las concentraciones de colesterol sérico (particularmente las de colesterol LDL) son el principal factor primario causante de la enfermedad cardiovascular (13). La Organización Mundial de la Salud ha estimado que los títulos elevados de colesterol causan un 18% de los accidentes vasculares cerebrales y un 56% de las cardiopatías isquémicas mundiales (14). En conjunto, esto desencadena alrededor de 4,4 millones de defunciones al año (un 7,9% del total). La reducción de las concentraciones circulantes de colesterol, en concre-

to de colesterol LDL, retrasa e incluso revierte la progresión de las placas ateroscleróticas (15) y la incidencia de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (16, 17).

La incidencia de hipercolesterolemia es, en general, elevada. Por ejemplo, en Estados Unidos, aproximadamente un 50% de la población con edades comprendidas entre los 20 y 74 años tienen concentraciones séricas de colesterol que exceden los 200 mg/dl (3). En España, la prevalencia de hipercolesterolemia es también elevada: en personas de 35 a 64 años de edad, el 18% (18,6% en los varones y 17,6% en las mujeres) tiene una colesterolemia igual o superior a 250 mg/dl y el 57,8% (56,7% en los varones y el 58,6% en las mujeres) igual o superior a 200 mg/dl (18). En las mujeres se produce un incremento en la prevalencia de hipercolesterolemia con la edad que no se aprecia en los varones (18). La relación entre las concentraciones séricas de colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria parece ser lineal, y un incremento del 1% en el colesterol sérico se corresponde con un aumento del 2% en el riesgo de dicha enfermedad (19). El riesgo de enfermedad coronaria puede disminuirse de manera importante con una terapia encaminada a descender los títulos de colesterol, terapia que desde los últimos 15 años se desarrolla con notable éxito gracias al desarrollo farmacológico de inhibidores de la enzima clave en la biosíntesis de colesterol, la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante que afecta aproximadamente a una de cada 500 personas (20). Los individuos heterocigotos para esta enfermedad manifiestan una elevación del colesterol sérico entre dos y tres veces respecto a los valores normales que se debe a un aumento de las concentraciones de LDL. La base molecular de dicha enfermedad se conoce y se relaciona con un defecto funcional en el receptor de LDL que interfiere con la captación de dichas lipoproteínas (21). Los individuos homocigotos para esta alteración muestran un incremento en los títulos de colesterol entre cuatro y seis veces, y un 85% de ellos sufren un infarto de miocardio antes de los 15 años de edad. En individuos heterocigotos dicha edad se eleva a los 60 años.

Lipoproteínas circulantes y metabolismo del colesterol

Debido a la insolubilidad de los lípidos en medio acuoso, y para facilitar su transporte en el plasma sanguíneo, estos se asocian con proteínas y forman unas estructuras supramoleculares que se conocen con el nombre de lipoproteínas. Las lipoproteínas constan de un núcleo hidrofóbico formado por triacilglicérol y ésteres de colesterol, rodeado de una envoltura organizada en una monocapa y formada por lípidos polares (fosfolípidos y colesterol libre) y por proteínas (Fig. 1). Las proteínas que constituyen las lipoproteínas reciben el nombre de apoproteínas y cumplen una función estructural, solubilizando los lípidos, y además regulan la ruta metabólica de las diferentes lipoproteínas al servir de cofactores enzimáticos y por interaccionar y ser reconocidas por receptores específicos localizados en las membranas celulares.

Las lipoproteínas pueden separarse según su densidad en cuatro familias diferentes (22): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las lipo-

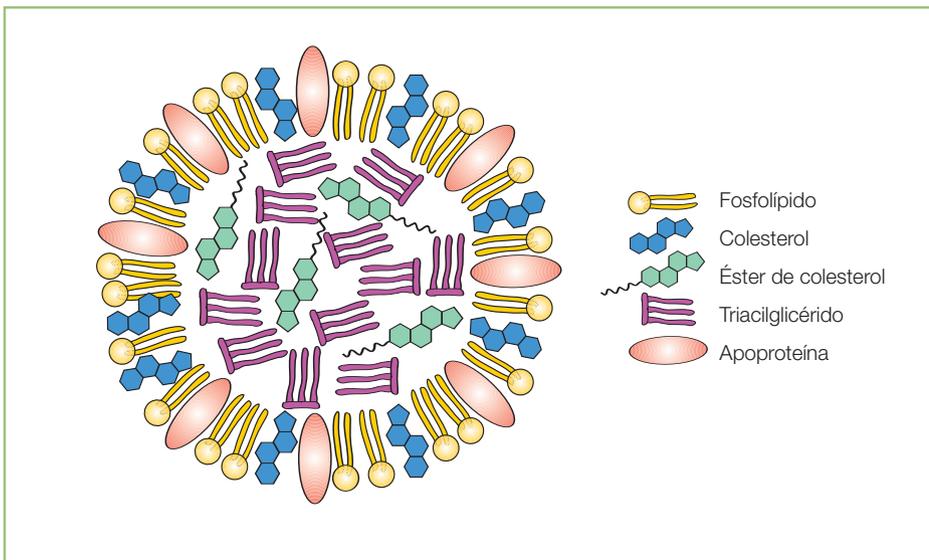


Figura 1. Estructura general de una lipoproteína.

proteínas del plasma difieren entre sí respecto a su contenido lipídico y también según las apoproteínas que contienen (Tabla 1).

El colesterol (Fig. 2) es el esteroles predominante en animales y desempeña importantes funciones en el organismo: es precursor de la vitamina D, de hormo-

Tabla 1. Composición de las principales lipoproteínas del plasma humano (adaptada de ref. 24).

	Quilomicrones	VLDL	LDL	HDL
Densidad (g/ml)	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,063	1,062-1,21
Diámetro (nm)	>70	30-90	18-22	5-12
Lípidos (%)	98	92	78	50
Triglicéridos (%)	86	55	6	4
Fosfolípidos (%)	7	18	22	22
Colesterol libre (%)	2	7	8	4
Colesterol éster (%)	3	12	42	20
Proteínas (%)	2	8	22	50
	A-IV B-48 C-II, C-III E	B-100 C-I, C-II C-III E	B-100	A-I, A-II, A-IV C-I, C-II C-III D, E

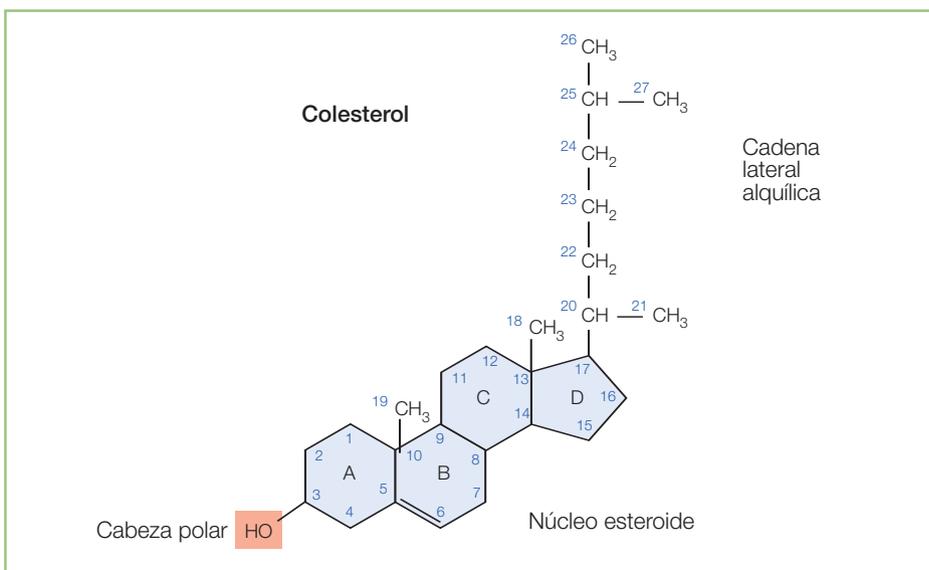


Figura 2. Estructura del colesterol.

nas esteroideas y sales biliares. Es también un componente importante de las membranas biológicas y forma parte de las lipoproteínas circulantes. El colesterol en nuestro organismo es aportado exógenamente (dieta) y es sintetizado en parte endógenamente mediante un proceso complejo y costoso energéticamente que permite complementar las concentraciones de colesterol procedentes de la dieta. El proceso biosintético del colesterol ocurre principalmente en el hígado a partir de la acetil-CoA y la etapa limitante de esta vía metabólica es el paso de HMG-CoA a mevalonato, reacción catalizada por la HMG-CoA reductasa (Fig. 3). Esta reacción está regulada por las concentraciones intracelulares de colesterol, ya que títulos altos de colesterol (o algún derivado suyo) inhiben la transcripción del gen que codifica para dicha enzima y promueven su rápida degradación. Dicha enzima existe en una forma fosforilada (inactiva) y en otra no fosforilada (activa). El glucagón estimula la fosforilación (inactivación) y la insulina promueve la desfosforilación (activación). Las estatinas, compuestos con estructura semejante al mevalonato, son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa y, por tanto, reducen la síntesis de colesterol endógeno; por este motivo se utilizan con éxito para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia. Estudios recientes han asociado diferentes variantes polimórficas del gen de la HMG-CoA reductasa con diferentes respuestas al tratamiento con estatinas (23).

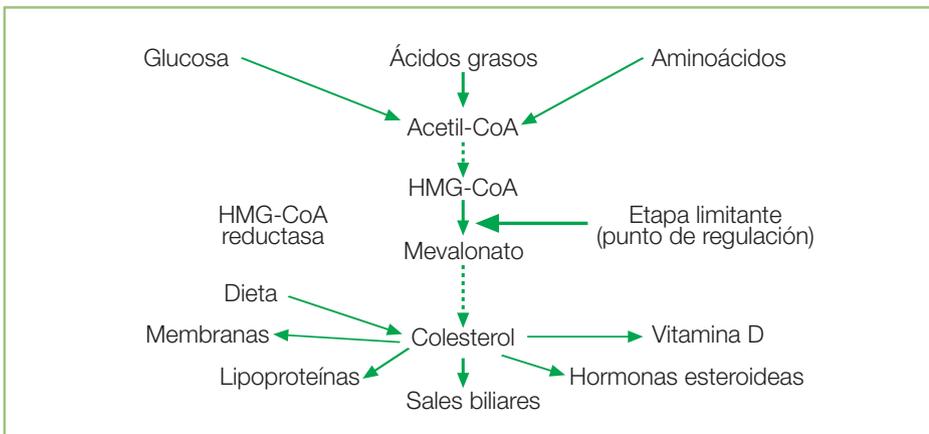


Figura 3. Proceso biosintético del colesterol y sus principales funciones.

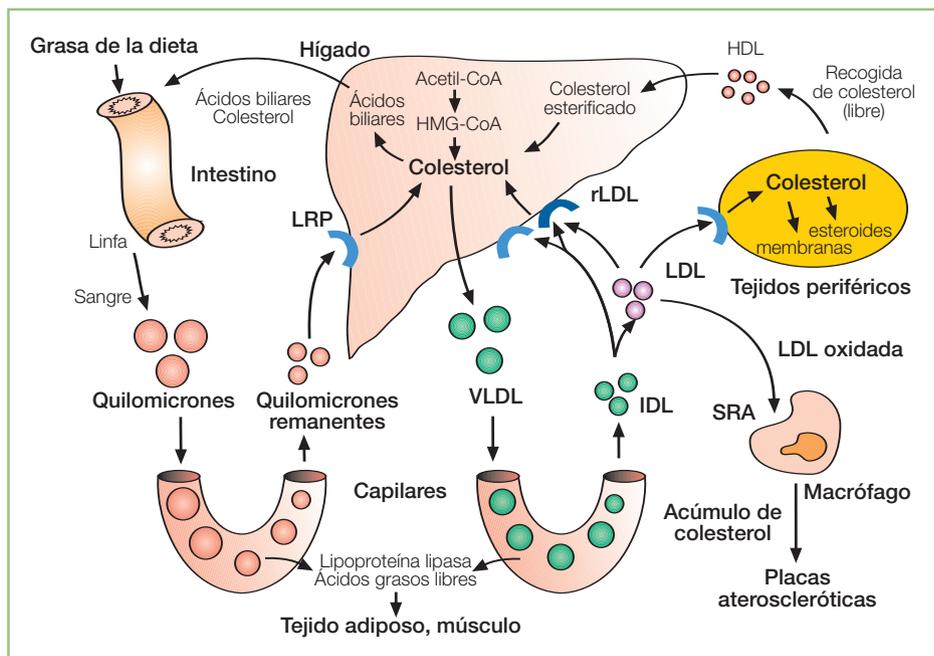


Figura 4. Metabolismo del colesterol circulante.

El principal transportador del colesterol en la sangre son las LDL y sus concentraciones se han asociado claramente con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (13). Por otra parte, el colesterol procedente de la dieta es transportado desde el intestino hasta el hígado a través de los quilomicrones. A continuación se describe brevemente el metabolismo circulante del colesterol (Fig. 4) (24).

Transporte en sangre del colesterol aportado por la dieta

Una dieta normal occidental proporciona unos 300 mg/día de colesterol. En el intestino confluye además el colesterol de origen biliar, que representa unos 1000 mg/día. Se estima que la absorción intestinal de colesterol es del 35% al 70%. Una vez en el enterocito, dicho colesterol es esterificado por la acilcoenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) y es incorporado, junto con triacilglicérols procedentes también de la dieta, a los quilomicrones, unas lipoproteínas de origen intestinal cuyo principal componente son los triacilglicérols.

Los quilomicrones pasan a los canales linfáticos del intestino y después a la circulación sanguínea. Dichas lipoproteínas van descargando durante la circulación sanguínea sus triacilglicérols principalmente en el tejido adiposo (donde se almacenan como reserva) y en el músculo (aportándoles energía), debido a la presencia en el endotelio de los capilares que irrigan estos tejidos de la enzima lipoproteína lipasa que hidroliza los triacilglicérols, permitiendo la entrada de los ácidos grasos resultantes en el interior de dichos tejidos (el glicerol resultante es utilizado sobre todo por el hígado). La acción de la lipoproteína lipasa sobre los quilomicrones produce un descenso del orden del 80% a 90% en su contenido en triacilglicérols; como consecuencia, la superficie de la lipoproteína se distorsiona y se acompaña por la transferencia de la mayor parte de las apoproteínas (apo) A y C a las HDL. De esta manera, los quilomicrones se transforman en otros remanentes, que tienen menor tamaño, mayor densidad y están proporcionalmente más enriquecidos en colesterol y en apo E. Esta configuración les permite ser reconocidos por receptores hepáticos específicos de las apo E, denominados proteína relacionada con el receptor de las LDL (LRP) (25) y ser internalizados. Una vez en los hepatocitos, y por la acción de las enzimas hidrolíticas lisosómicas, se libera el colesterol que transportan. Parte del colesterol que la célula no utiliza es excretado por la vía hepatobiliar, bien sea como ácidos biliares o como colesterol *per se*, que puede a su vez ser reabsorbido por el intestino, reiniciándose el ciclo.

Transporte en sangre del colesterol de origen endógeno

Las células del hígado producen y secretan a la sangre VLDL. Éstas, además de gran cantidad de triacilglicérols de síntesis endógena, transportan también colesterol tanto de síntesis propia como procedente de la dieta. Es necesario destacar que las células del hígado tienden a disminuir su propia fabricación de colesterol si la cantidad de colesterol alimentario que les llega es elevada, al inhibir la enzima clave en su fabricación, la HMG-CoA reductasa.

Las VLDL se metabolizan en dos etapas que implican la formación de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que pueden considerarse “remanentes” de ellas, y que a continuación se convierten en LDL (26). La transformación de las

VLDL en IDL implica una serie de cambios semejantes a los que sufrían los quilomicrones. La lipoproteína lipasa hidroliza los triacilgliceroles de las VLDL, haciendo disponibles los ácidos grasos y el glicerol por los tejidos subyacentes, y las transforman en IDL, de menor tamaño, mayor densidad y más enriquecidas proporcionalmente en ésteres de colesterol y apo E.

Las IDL pueden seguir diferentes caminos. Una proporción de ellas es captada del plasma, probablemente por los receptores de las LDL o también por los receptores LRP, presentes ambos en el hígado, y es internalizada. Otra, es transformada en LDL mediante un proceso dependiente de la actividad de la enzima lipasa hepática, que requiere la hidrólisis del exceso de triacilgliceroles y fosfolípidos, y de la transferencia del exceso de apoproteínas a las HDL.

Las LDL son de menor tamaño y mayor densidad que las VLDL, contienen una única apoproteína, la apo B-100, y la fracción lipídica más abundante es el colesterol esterificado. Dado que las LDL transportan dos terceras partes del colesterol circulante en el plasma, estas partículas son las principales proveedoras de colesterol al hígado y a los demás tejidos del organismo.

La vida media de las LDL es del orden de tres días. Son captadas por diversos tipos celulares por mediación del receptor de LDL (rLDL), que reconoce selectivamente las apo B-100, en un proceso de endocitosis mediado por receptor, similar al del receptor LRP.

El receptor de las LDL, descrito por Goldstein y Brown (27), es una glucoproteína transmembranar, con cinco dominios funcionales diferentes. La translocación de las LDL a través de la membrana celular está facilitada por la existencia de unas vesículas endocíticas que dirigen su migración hacia los liposomas perinucleares donde serán metabolizadas. Una característica importante de estos receptores es que unas concentraciones elevadas de colesterol intracelular pueden regular tanto la síntesis endógena de colesterol como disminuir la expresión y actividad de este receptor.

Los tejidos con mayor densidad de estos receptores son el hígado, la corteza adrenal y los ovarios, y utilizan el colesterol para la síntesis de lipoproteínas, ácidos biliares, vitamina D y hormonas esteroideas. La existencia de estos receptores en el hígado, único tejido capaz de eliminar colesterol por vía biliar, sugiere una función

reguladora de las concentraciones plasmáticas de LDL mediante un incremento o una disminución en la expresión de estos receptores, y por tanto un aumento o una reducción en la metabolización hepática del colesterol circulante.

Los macrófagos, además del rLDL, disponen de otro receptor conocido con el nombre de receptor *scavenger* o receptor de las LDL acetiladas (SRA) (28), cuyo ligando natural no se ha identificado aún, que capta las partículas LDL modificadas por acetilación u oxidación (29); este último proceso, el de oxidación, es el que parece tener más importancia *in vivo*. A diferencia del rLDL, el SRA no se regula por colesterol intracelular. Por este motivo, dicho receptor puede mediar la acumulación masiva de colesterol en los macrófagos cuando las concentraciones en sangre son elevadas y transformarlos en células espumosas. La nomenclatura de célula espumosa se basa en su apariencia microscópica causada por la extracción lipídica durante la preparación de secciones histológicas. Dichas células espumosas desempeñan un papel crítico en el desarrollo de las placas ateroscleróticas y, por tanto, tienen una potencial trascendencia fisiopatológica (30). Debe destacarse que un incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, al traducirse en una represión de la actividad y expresión del rLDL, y por tanto en una disminución de su metabolismo hepático, aumenta la vida media de las LDL en plasma, por lo que queda favorecida su oxidación y aterogénesis.

Además del SRA se han descrito otros receptores presentes en las membranas de los macrófagos capaces de unir y captar las LDL oxidadas. Entre ellos, cabe destacar el receptor CD36 (31) y el CD68 (32) por su probable implicación en dicho proceso *in vivo*.

Las HDL son las lipoproteínas de menor tamaño y mayor densidad. Constituyen una clase heterogénea, ya que existen distintas subfracciones que difieren en su composición y metabolismo (33, 34). Tienen un origen intestinal o hepático, en forma de lipoproteínas nacientes. Las HDL nacientes son partículas pequeñas en forma discoidal, ricas en fosfolípidos y contienen apoproteínas A. Durante la circulación en el torrente sanguíneo captan apoproteínas procedentes de otras lipoproteínas, y colesterol libre de otras lipoproteínas o de membranas celulares, y lo esterifican por acción de la lecitina:colesterol aciltransferasa. Dicha

enzima está presente en el plasma sanguíneo y cataliza la formación de ésteres de colesterol en las HDL, a partir de colesterol libre y lecitina. El colesterol esterificado de las HDL puede ser captado selectivamente por el hígado mediante la acción del receptor antioxidante de clase BI (SR-BI). Los ésteres de colesterol puede también ser transferidos a lipoproteínas que contengan apo B (quilomicrones, VLDL), intercambiándolo principalmente por triglicéridos, a través de la acción de proteínas que transfieren ésteres de colesterol. La lipasa hepática y la lipasa endotelial hidrolizan los triacilgliceroles de las HDL; generan partículas HDL más pequeñas y promueven su catabolismo.

- Las HDL participan en el transporte inverso del colesterol. El papel de las HDL en el denominado transporte inverso del colesterol está claramente aceptado. Dicho término se refiere al transporte de colesterol desde los tejidos extrahepáticos hasta el hígado que es el único tejido capaz de eliminar por vía biliar un exceso de colesterol o metabolizarlo formando ácidos biliares. Un metaanálisis estadístico de varios estudios epidemiológicos ha demostrado que una reducción de 1 mg/dl en las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL aumenta un 3% el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (35). Esta asociación es independiente de los otros factores de riesgo. Por otra parte, los incrementos plasmáticos de colesterol HDL contribuyen significativamente tanto a una disminución en la incidencia como en la progresión de enfermedad cardiovascular, incluso algunos autores consideran que unas cifras bajas de colesterol HDL puede ser más predictivo de riesgo de enfermedad cardiovascular que unas altas de colesterol LDL (36).
- Las HDL tienen otros efectos potencialmente antiaterogénicos, además de su participación en el transporte inverso del colesterol. Entre ellos cabe destacar su efecto antioxidante, que inhibe la oxidación de las LDL, por lo que podrían interferir con la internalización del colesterol y formación de células espumosas (37, 38). Además, se ha descrito que las HDL pueden tener propiedades antiinflamatorias. Por ejemplo, un pretratamiento de células endoteliales humanas procedentes de la vena umbilical reduce el incremento de moléculas de adhesión inducidas por

citocinas, como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión a células vasculares 1 (VCAM-1) y la selectina E (39-41).

- Las HDL también pueden promover una mayor producción y liberación de prostaciclina, una prostaglandina vasoactiva sintetizada por el endotelio vascular y células de la musculatura lisa, a través de diversos mecanismos, incluida su estabilización y un aumento de la expresión de la ciclooxigenasa 2 (42). Asimismo, activan la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) y la producción de óxido nítrico (43). Finalmente, las HDL tienen efectos antiplaquetarios y anticoagulantes (44, 45). Debe recalcarse, no obstante, que el significado *in vivo* de muchas de estas propiedades no está claramente establecido.

Pared arterial y lesión aterosclerótica

Los vasos arteriales, con la excepción de los capilares, están compuestos por tres capas bien definidas: íntima, media y adventicia (Fig. 5). Dichas capas están demarcadas por otras concéntricas de elastina, conocidas como lámina elástica interna (que separa la íntima de la media) y lámina elástica externa (que separa la media de la adventicia) (3).

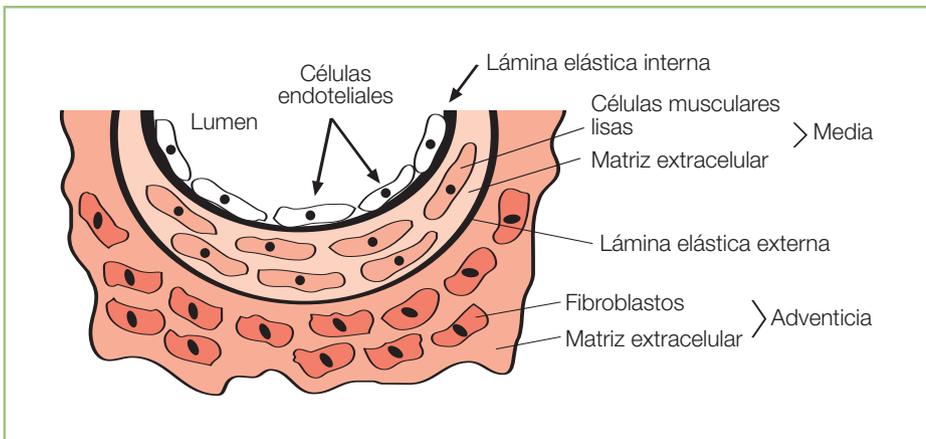


Figura 5. Sección transversal de una arteria normal.

- La capa íntima constituye la superficie luminal de la arteria y está formada por una monocapa de células endoteliales establecida sobre una matriz extracelular y bordeada por la lámina elástica interna. La cantidad de matriz extracelular y elastina es más prominente en las arterias de medio y gran calibre. Las células endoteliales constituyen una barrera dinámica entre la superficie luminal del vaso y el estroma de la pared arterial y regulan un amplio espectro de funciones de la pared arterial, incluyendo la trombosis, el tono vascular y el tráfico de leucocitos dentro de la pared arterial.
- La capa media es la capa intermedia de la pared vascular y está compuesta por células musculares lisas organizadas en una o varias capas, dependiendo del tamaño de la arteria. Dichas células están embebidas en una matriz extracelular formada principalmente por fibras elásticas y colágeno.
- La adventicia es la capa más externa de la pared vascular. Su grosor depende del tipo y localización del vaso; por ejemplo, los vasos cerebrales carecen casi totalmente de ella. Esta capa está formada por una matriz de elastina, células musculares lisas, fibroblastos y colágeno, y está relacionada con la estabilidad y conexión de los vasos sanguíneos a los tejidos.

La enfermedad aterosclerótica afecta principalmente a las arterias de calibre mediano, como las coronarias, carótidas, renales, basílicas, cerebrales, ilíacas, femorales y también la aorta (sobre todo en el abdomen).

Procesos implicados en el desarrollo de la lesión aterosclerótica

La fisiopatología de la aterosclerosis se ha asociado tradicionalmente con el acúmulo de material lipídico, principalmente colesterol y ésteres de colesterol, en la pared arterial, constituyendo las denominadas placas ateroscleróticas. El mecanismo por el cual se forman las placas ateroscleróticas ha sido objeto de muchos estudios y no está todavía esclarecido del todo.

La aterosclerosis se manifiesta típicamente en tres etapas conocidas como lesión temprana (estrías grasas), lesión intermedia (placas fibrosas) y lesión madura (necrótica) (3, 46).

- Las lesiones tempranas se caracterizan por áreas nodulares de deposición lipídica denominadas morfológicamente “estrías grasas”. Estas áreas representan macrófagos repletos de lípidos y células musculares lisas en zonas de la capa íntima. Estas lesiones aparecen en edades tempranas, en torno a los diez años de edad (también se han detectado en edades inferiores, incluso en niños menores de tres años) y van creciendo hasta ocupar incluso 1/3 de la superficie aórtica en la tercera década.
- La siguiente etapa implica la formación de lesiones intermedias caracterizadas por placas fibrosas, firmes, en forma de cúpula y cubiertas por una capa fibromuscular denominada “caparazón”. Dicha capa está constituida por matriz extracelular, células musculares lisas y colágeno. Pueden formarse inicialmente en áreas de las arterias coronarias, aorta abdominal y arterias carótidas, sobre todo durante la tercera hasta la cuarta década de la vida.
- Las lesiones maduras se caracterizan por áreas fibrosas calcificadas con ulceración visible. Este tipo de lesiones y su progresión gradual, así como otras alteraciones funcionales de la pared arterial, se han asociado con lesiones en los tejidos distales, como el infarto de miocardio.

En la Fig. 6 se esquematiza la secuencia de eventos que pueden conducir a la formación de las placas ateroscleróticas (30). Existe un consenso establecido en los primeros eventos que conducen a la formación de las estrías grasas. En breve, un aumento en las concentraciones plasmáticas de LDL conduce a un incremento de la adherencia de los monocitos circulantes a las células endoteliales de la pared arterial y, al mismo tiempo, a una mayor entrada de LDL en la capa íntima. Aquí, las LDL pueden experimentar un proceso de modificación oxidativa catalizada por algunos de los principales tipos celulares detectados en las lesiones arteriales, como las células endoteliales, células musculares lisas o macrófagos. Dichas LDL, incluso sólo mínimamente oxidadas, pueden incrementar la adherencia y penetración de los monocitos, en parte estimulando la liberación de la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) por las células endoteliales. Las LDL oxidadas también estimulan la liberación del factor estimulador de colonias de macrófagos

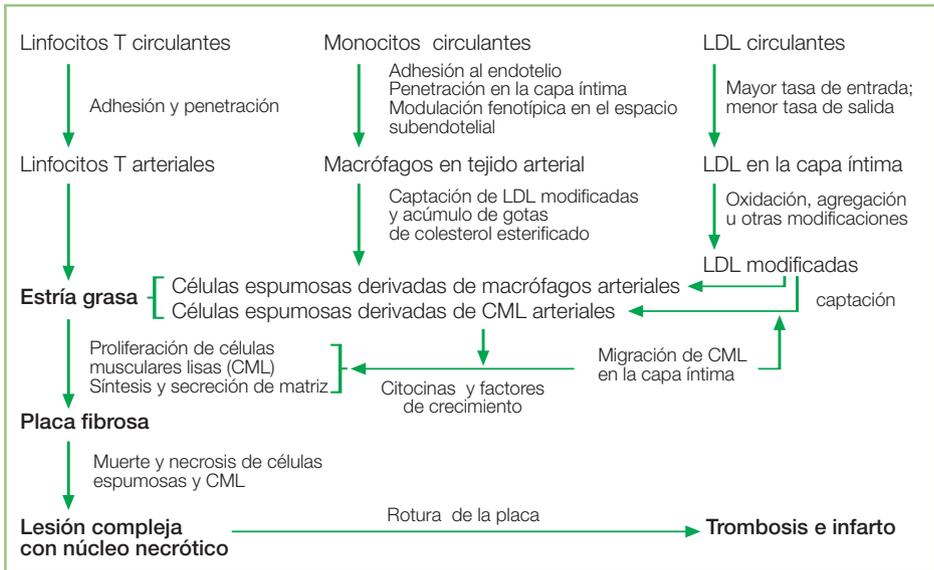


Figura 6. Secuencia de eventos en la aterosclerosis (30).

(MCSF), que induce la proliferación y diferenciación de los monocitos en un fenotipo celular de macrófago, incluida la mayor expresión de receptores SRA. Las LDL completamente oxidadas tienen por ellas mismas capacidad quimotáctica sobre los monocitos, y son evidentemente uno de los principales ligandos de los SRA y otros receptores en la pared arterial del macrófago que contribuyen a la formación de las células espumosas.

Cuando la lesión se ha iniciado hay una fragmentación de la membrana elástica interna y la migración de las células musculares lisas de la capa media a la íntima. Las células musculares lisas de la pared arterial proliferan, producen componentes de la matriz conectiva y también acumulan colesterol. Estas células no suelen expresar el SRA, pero puede inducirse, lo que contribuiría a la formación de células espumosas. Es destacable que la lesión inicial (estría grasa), aun siendo clínicamente silenciosa por ella misma, es la precursora de lesiones más complejas que causan estenosis y limitan el flujo sanguíneo. Dichos eventos subsecuentes producidos a partir de la lesión de estría grasa son complejos, implican prolifera-

ción celular, deposición de matriz, migración celular, muerte celular y necrosis, y son extraordinariamente complejos, implicando diversas citocinas y factores de crecimiento, así como interacciones célula-célula y célula-matriz (47). Estas lesiones complejas representarán los sitios de trombosis y pueden resultar en la oclusión vascular, produciendo una isquemia del corazón (infarto de miocardio), del cerebro (embolia) o de las extremidades inferiores (enfermedad arterial periférica) dependiendo del suministro vascular que se vea bloqueado (30).

Es necesario resaltar que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, utilizados ampliamente en el tratamiento de dislipidemias, además de reducir las concentraciones circulantes de colesterol al inhibir directamente su síntesis, disminuyen por un proceso independiente la expresión vascular de MCP-1, y por tanto pueden atenuar la inflamación en la pared vascular y prevenir el desarrollo de lesiones ateroscleróticas (48).

Las lesiones ateroscleróticas pueden permanecer durante toda la vida sin producir ningún síntoma en el paciente. Sin embargo, en algún momento pueden activarse y causar las consecuencias fatales de la enfermedad cardiovascular. La activación de la lesión se inicia por rotura de la placa aterosclerótica, de manera que el contenido de la placa se expone a la superficie luminal de la arteria (49). La exposición de los componentes de la sangre a las actividades procoagulantes del interior de la placa puede conducir a la respuesta trombótica y precipitar el evento vascular (3). Diversos estudios muestran que las lesiones que son principalmente fibrosas (con una capa fibrosa gruesa y repleta de células musculares lisas que producen colágeno, y por tanto más estables), aunque pueden causar estenosis muy seria, son en raras ocasiones el sitio de trombosis. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, a menudo asociadas con la inflamación y con citocinas, se promueve la necrosis de células espumosas y de células musculares lisas, y entonces hay un progresivo acúmulo de lípidos en el espacio extracelular, acompañado de una debilitación de la capa fibrosa debido a menor contenido celular y de colágeno, que determinan en conjunto que la placa sea más inestable y más sensible a la rotura. Se ha propuesto que la debilitación y rotura de la cubierta fibrosa puede ser el resultado de pro-

teasas liberadas por los macrófagos activados (50). En cualquier caso se necesitan más estudios para identificar con mayor precisión los eventos causantes de la inestabilidad de las placas para diseñar estrategias que promuevan la integridad de la cubierta fibrosa y prevenir la rotura de la placa.

Papel de los lípidos plasmáticos en la aterogénesis

Aunque está claramente establecida la asociación entre la aterosclerosis y el colesterol (en concreto el colesterol asociado a las LDL) desde al menos las últimas tres décadas, todavía no se conoce el mecanismo exacto por el cual el colesterol se acumula en las placas ateroscleróticas. Los estudios realizados muestran que la fuente del colesterol que se acumula en las placas deriva del colesterol sanguíneo más que del sintetizado en la pared vascular. Por tanto, la razón de su acúmulo debe ser que la velocidad de entrada del colesterol en la placa es superior a la de salida. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar por qué el colesterol ligado a las LDL puede acumularse en la pared vascular y constituir las placas ateroscleróticas.

Respuesta a una lesión como causa de la aterogénesis

Esta hipótesis propone que la etapa inicial en el desarrollo de aterosclerosis es una lesión en el endotelio, que conlleva una serie de mecanismos compensatorios que alteran las propiedades homeostáticas vasculares normales (51). Por ejemplo, dicha lesión incrementa la adherencia del endotelio por los leucocitos y las plaquetas y favorece la agregación plaquetaria. Los leucocitos y las plaquetas reclutadas liberan diversas citocinas, agentes vasoactivos, y factores de crecimiento que desencadenan una respuesta inflamatoria. Esta respuesta inflamatoria se caracteriza por la migración y proliferación de células musculares lisas desde la capa media que, sumadas al área inflamada, desencadenan una lesión intermedia.

Los macrófagos reclutados en la pared arterial captan LDL, forman macrófagos cargados de lípidos y originan células espumosas. El acúmulo de células espumosas perpetúa la respuesta inflamatoria y forman acúmulos localizados en las pare-

des arteriales. Éstos invaden parte de las arterias, aunque al comienzo hay un mecanismo de compensación arterial que permite que el flujo sanguíneo pueda mantenerse inalterado. La inflamación puede continuar en dicha lesión localizada y conducir a necrosis celular y posterior reclutamiento de monocitos y linfocitos, con el aumento concomitante de la liberación de citocinas, factores de crecimiento y enzimas proteolíticas, conduciendo a una expansión autocatalítica de la lesión. Al aumentar la lesión, la arteria ya no puede compensar la invasión del lumen vascular y se dificulta el flujo vascular.

Esta hipótesis se ha puesto en duda al observarse que pueden desarrollarse lesiones ateroscleróticas en capas de células endoteliales que están intactas, y que la descamación endotelial podría ser sólo la causa de un porcentaje mínimo de lesiones ateroscleróticas. Más recientemente, y tratando de reajustar dicha hipótesis, se ha propuesto que la disfunción endotelial podría ser suficiente para iniciar el proceso aterosclerótico, al resultar en una mayor permeabilidad del endotelio a las lipoproteínas aterogénicas (52). Está claro que, incluso en segmentos arteriales normales, la tasa de entrada de lipoproteínas aterogénicas debe ser superior a la de salida, si bien no es estrictamente necesario que exista una función endotelial alterada. De hecho, la acumulación de lipoproteínas aterogénicas en la pared arterial parece estar concentrada en áreas que están predispuestas al desarrollo de futuras lesiones ateroscleróticas, incluso en zonas donde la tasa de entrada es similar a otros sitios normales (3).

Modificación oxidativa de las LDL

Es destacable que, a pesar de la asociación entre las concentraciones de colesterol LDL y la aterosclerosis, las LDL por ellas mismas no parecen ser aterogénicas *in vitro*. Además, la captación de LDL por los macrófagos y las células de la musculatura lisa no ocurre a través de su receptor clásico. También se ha demostrado que las células espumosas se producen tanto en pacientes como en animales que carecen de receptores LDL y no parecen diferentes de las que se desarrollan en pacientes con hipercolesterolemia con receptores de LDL normales. Además, la incuba-

ción de macrófagos o células musculares lisas, incluso con elevadas concentraciones de LDL, no incrementa de manera considerable su contenido en colesterol (53). Esto refleja en parte el hecho de que el rLDL en macrófagos y en células musculares lisas, al igual que en otras células, está también regulado por los títulos de colesterol intracelular. Por estas razones se hizo necesario proponer que las LDL en la circulación debían alterarse para ser una fuente de colesterol en las células espumosas. Goldstein y cols. (54) mostraron que las LDL acetiladas, formadas por tratamiento *in vitro* con anhídrido acético, eran captadas con mayor avidez por los macrófagos mediante un receptor distinto. Éste, a diferencia del rLDL, no se regula por las concentraciones intracelulares de colesterol, por lo que permitía el engorde de las células con colesterol, acumulado en forma esterificada. Si bien no se ha demostrado que la acetilación de las LDL ocurre *in vivo*, otras modificaciones de las LDL, en particular su oxidación, sí que parece tener importancia biológica. Tanto las células endoteliales como las musculares lisas son capaces de modificar *in vitro* las LDL (oxidarlas), de manera que se incremente su captación por los macrófagos (55-58). Por lo tanto, esta hipótesis que relaciona la modificación oxidativa de las LDL con la aterogénesis parte de la base de que la modificación facilitada por ciertos tipos celulares resulta en una partícula proaterogénica que tiene la posibilidad de causar la formación de células espumosas (59).

El proceso de oxidación de las LDL es complejo (30). Aunque no están claramente definidas las reacciones específicas que conducen a la oxidación de las LDL, entre ellas se incluyen la peroxidación de ácidos grasos insaturados, la hidroxilación del propio colesterol y la oxidación de residuos de aminoácidos de las apoproteínas. Se ha descrito un amplio espectro de LDL oxidadas, que difieren no sólo en su estructura sino también en su funcionalidad (60). Es destacable que incluso las LDL sometidas a condiciones moderadas de estrés oxidativo (originando LDL mínimamente oxidadas y no lo suficiente como para que sean captadas por el SRA o para que dejen de ser captadas por el rLDL) adquieren propiedades biológicas importantes, incluida la capacidad para estimular quimocinas y citocinas por las células endoteliales (61, 62).

Propiedades proaterogénicas de las LDL oxidadas

Si bien la primera propiedad descrita de las LDL oxidadas respecto a su efecto aterogénico se relaciona con su fuente de material lipídico en la formación de las células espumosas, se han descrito otras propiedades de dichas lipoproteínas oxidadas relacionadas con el proceso aterogénico (59). Entre ellas se incluye el efecto de las LDL oxidadas por ellas mismas como factores quimotácticos de los monocitos (63) y que inhiben la movilidad de los macrófagos (64). Las LDL oxidadas son además citotóxicas para las células endoteliales en cultivo (65); tienen efectos reguladores del tono vascular, ya que inhiben la vasodilatación (66); son mitogénicas para los macrófagos y las células musculares lisas (67, 68); y pueden estimular la liberación por las células endoteliales de factores quimotácticos específicos para los monocitos y del factor que estimula la formación de colonias de macrófagos (61, 62). Las LDL oxidadas también activan la respuesta inmunitaria (69, 70).

La oxidación de las LDL ocurre *in vivo*

Existen diversas evidencias, tanto en modelos animales experimentales como en humanos, que indican que la oxidación de las LDL ocurre *in vivo* (71): a) se han extraído LDL oxidadas a partir de lesiones ateroscleróticas; b) se ha demostrado por inmunohistoquímica que las lesiones ateroscleróticas contienen materiales reactivos con anticuerpos generados contra LDL oxidadas; y c) se han detectado en la circulación sanguínea anticuerpos reactivos con LDL oxidadas que implica la presencia *in vivo* de dichas lipoproteínas o bien de antígenos muy similares.

Probablemente, la evidencia más importante la proporcionan diversos estudios en modelos animales que demuestran que, debido al papel significativo en la aterogénesis de la modificación oxidativa de las LDL, su inhibición por un antioxidante apropiado debería detener la progresión de la enfermedad. De hecho, así se ha demostrado con diversos antioxidantes (vitamina E, probucol, hidroxitolueno butilado y difenilfenilendiamina) (72) en diferentes modelos animales que desarrollan aterosclerosis. En la mayoría de los estudios, si bien en algunos no hay efecto o incluso es negativo, se observa un efecto beneficioso y se reduce en gran medida la progresión de la enfermedad. Una cuestión que todavía no está clara es si el efec-

to beneficioso de los antioxidantes sobre la progresión de la lesión se debe a su efecto antioxidante o a otras propiedades adicionales. La obtención de efectos similares con varios antioxidantes diferentes apoya de manera razonable la conclusión de que el principal efecto se deba a sus propiedades antioxidantes.

La hipótesis sobre la formación de células espumosas y la posterior liberación de las gotas lipídicas es la más aceptada para explicar el acúmulo de colesterol en las placas. Sin embargo, existen evidencias que no la apoyan, como la principal determinante del acúmulo de colesterol en las placas (73). Si el corazón lipídico de las placas ateroscleróticas derivase de la salida de gotas lipídicas que contienen ésteres de colesterol de los macrófagos, el contenido lipídico debería ser semejante. Sin embargo, éste no es el caso. Las regiones de las placas con células espumosas tienen colesterol esterificado principalmente con ácido oleico, mientras que las regiones de la placa con gotas lipídicas extracelulares tienen colesterol esterificado principalmente con ácido linoleico, que es similar al perfil lipídico de los ésteres de colesterol de las LDL. El tamaño de las gotas lipídicas es también distinto, ya que son pequeñas (30-400 nm) en el caso de los lípidos extracelulares y mayores (>400 nm) dentro de las células espumosas.

Por otra parte, estudios realizados en modelos animales de aterosclerosis indican que la acumulación subendotelial de lípidos precede la entrada de monocitos dentro de la pared del vaso y la formación de células espumosas (74). Estos hallazgos apoyan una hipótesis diferente sobre la función de las células espumosas en el desarrollo de la placa, en la cual ellas no son las causantes de que el colesterol de las LDL sea retenido en las placas, sino al contrario. Los macrófagos captan el colesterol derivado de las LDL que se ha acumulado en las placas ateroscleróticas por otra razón, por lo que, más que atrapar el colesterol podrían eliminarlo de las placas ateroscleróticas.

Respuesta a una mayor retención de lipoproteínas aterogénicas

Otros modelos consideran que el factor determinante del acúmulo de colesterol en la pared vascular se debe a una mayor retención de las lipoproteínas dentro de la

pared arterial. En estos modelos el endotelio funciona normalmente, si bien el acúmulo de colesterol ocurre a causa de una retención focal de las lipoproteínas que transportan colesterol, en particular LDL, que entran en regiones del vaso propensas a la aterosclerosis.

Un mecanismo propuesto se basa en la retención de lipoproteínas por la matriz de tejido conectivo (75, 76). Dicha retención puede ocurrir por la unión de lipoproteínas a la matriz o bien por la retención física en ella. Las características físicas y químicas de las lipoproteínas plasmáticas pueden explicar por qué el colesterol transportado en las LDL promueve la aterosclerosis, mientras que el colesterol transportado en las HDL no se asocia con ello. Tal como se ha descrito (Tabla 1), las LDL son partículas de 18-22 nm de diámetro que están parcialmente cubiertas por una lipoproteína hidrofóbica, la apo B. En cambio, las HDL son partículas más pequeñas, de 5-12 nm, cubiertas por lipoproteínas anfipáticas, incluidas la apo A-I, apo A-II, apo E y apo A-IV (22). El tamaño más pequeño de las HDL y su relativa falta de afinidad por los componentes de la matriz extracelular de la pared de los vasos les permite filtrarse a través de las paredes vasculares sin retención sustancial (77, 78). Por otra parte, las LDL se unen a muchos componentes de la matriz extracelular de los vasos sanguíneos, incluyendo elastina, colágeno, fibrina y glucosaminoglucanos. Esta unión puede contribuir a la retención de las lipoproteínas en las placas (79-87). Las LDL se unen débilmente en vasos normales, pero con más fuerza en las placas ateroscleróticas, lo que demuestra su asociación con el desarrollo de la placa (88, 89). La lipoproteína(a) es una variante de las LDL con gran capacidad aterogénica, lo cual puede relacionarse con el hecho de que se una más fuertemente dentro las placas ateroscleróticas (90).

La retención de las LDL en la pared de los vasos sanguíneos puede deberse también a cuestiones estéricas, al ser las LDL demasiado grandes para pasar a través de las fenestraciones de la membrana elástica interna (73). Estudios realizados en animales, en los cuales se inyectó LDL y HDL marcadas, muestran que las HDL pasan a través de la membrana elástica interna de la capa íntima a la media, mientras que las LDL permanecen en la íntima (91-93). Después de pasar a la capa

media, las HDL probablemente salen de la pared del vaso sanguíneo entrando en los vasos linfáticos que drenan la capa media.

En definitiva, la aterosclerosis es una importante fuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La hipercolesterolemia es su principal factor de riesgo y las concentraciones séricas de colesterol son la diana en la intervención y prevención del desarrollo de la lesión aterosclerótica. Si bien, aunque está claramente establecida la asociación entre la aterosclerosis y las concentraciones séricas de colesterol asociado a las LDL, no se conoce todavía el mecanismo exacto por el cual las LDL precipitan el desarrollo de las placas ateroscleróticas. Además, otro aspecto de gran interés, y que está siendo el objetivo de gran parte de los estudios que se realizan en este campo, es la elucidación de los mecanismos moleculares de la activación de la enfermedad que desencadenan las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, como el infarto de miocardio o el infarto cerebral. Por tanto, además del interés de las terapias eficaces para prevenir la formación y el progreso de la lesión aterosclerótica, las investigaciones en este sentido podrían permitir el desarrollo de intervenciones dirigidas a reducir las manifestaciones clínicas de esta enfermedad tan devastadora.

Bibliografía

- 1 Murray, CJ, López, AD. *Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study*. Science 1996; 274: 740-743.
- 2 Plaza Pérez, Í, Villar Álvarez, F, Mata López, P. y cols. *Control de la hipercolesterolemia en España 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular*. Rev Clín Esp 2000; 200: 494-515.
- 3 Keaney, JF, Jr. *Atherosclerosis: From lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction*. Mol Aspects Med 2000; 21: 99-166.
- 4 MacMahon, S, Peto, R, Cutler, J. y cols. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: Prospective observa-*

- tional studies corrected for the regression dilution bias.* Lancet 1990; 335: 765-774.
- 5 Bierman, EL. *George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes.* Arterioscler Thromb 1992; 12: 647-656.
 - 6 Pyorala, K, Laakso, M, Uusitupa, M. *Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view.* Diabetes Metab Rev 1987; 3: 463-524.
 - 7 Nishigaki, I, Hagihara, M, Tsunekawa, H, Maseki, M, Yagi, K. *Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients.* Biochem Med 1981; 25: 373-378.
 - 8 English, JP, Willius, FA, Berska, NJ. *Tobacco and coronary disease.* J Am Med Assoc 1940; 115: 1327-1329.
 - 9 Doll, R, Hill, AB. *Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors.* Br Med J 1956; 12: 1071-1081.
 - 10 Hammond, EC, Horn, D. *Smoking and death rates: Report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause.* J Am Med Assoc 1958; 166: 1294-308.
 - 11 US Department of Health and Human Services 1989. *Reducing the health consequences of smoking: 44 years of progress. A Report of the Surgeon General.* DHSS CDC; 89-8411.
 - 12 Gaziano, JM. *Epidemiology of risk factor reduction.* En: Loscalzo, J, Creagher, M, Dzau, V. (Eds.). *Vascular Medicine.* Little Brown, Boston 1996. 569-586.
 - 13 Mensink, RP, Aro, A, Den Hond, E, y cols. *PASSCLAIM - Diet-related cardiovascular disease.* Eur J Nutr 2003; 42 (Suppl. 1): I6-27.
 - 14 WHO. *The World Health Report 2002.*
 - 15 Ballantyne, CM, Herd, JA, Dunn, JK, Jones, PH, Farmer, JA, Gotto, AM, Jr. *Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease.* Curr Opin Lipidol 1997; 8: 354-361.
 - 16 Shepherd, J, Cobbe, SM, Ford, I, y cols. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.* West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.

- 17 *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
- 18 Banegas Banegas, JR, Villar Álvarez, F, Pérez de Andrés, C. y cols. *Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años*. Rev San Hig Pub 1993; 67: 419-445.
- 19 Multiple risk factor intervention trial Group. *Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results*. JAMA 1982; 248: 1465-1477.
- 20 Tybjaerg-Hansen, A, Humphries, SE. *Familial defective apolipoprotein B-100: A single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease*. Atherosclerosis 1992; 96: 91-107.
- 21 Goldstein, JL, Brown, MS. *Familial hypercholesterolemia: Pathogenesis of a receptor disease*. Johns Hopkins Med J 1978; 143: 8-16.
- 22 Gotto, AM, Jr., Pownall, HJ, Havel, RJ. *Introduction to the plasma lipoproteins*. Methods Enzymol 1986; 128: 3-41.
- 23 Chasman, DI, Posada, D, Subrahmanyam, L, Cook, NR, Stanton, VP, Jr., Ridker PM. *Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction*. Jama 2004; 291: 2821-2827.
- 24 Mathews, CK, van Holde, KE, Ahern, KG. Biochemistry. San Francisco, CA: Addison Wesley Longman, Inc.; 2000.
- 25 Krieger, M, Herz, J. *Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: Macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP)*. Annu Rev Biochem 1994; 63: 601-637.
- 26 Packard, CJ, Shepherd, J. *Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3542-3556.
- 27 Brown, MS, Goldstein, JL. *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*. Science 1986; 232: 34-47.
- 28 Kodama, T, Freeman, M, Rohrer, L, Zabrecky, J, Matsudaira, P, Krieger, M. *Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils*. Nature 1990; 343: 531-535.
- 29 Freeman, M, Ekkel, Y, Rohrer, L. y cols. *Expression of type I and type II bovine scavenger receptors in Chinese hamster ovary cells: Lipid droplet accumulation and*

- nonreciprocal cross competition by acetylated and oxidized low density lipoprotein.* Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 4931-4935.
- 30 Steinberg, D. *Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance.* J Biol Chem 1997; 272: 20963-20966.
- 31 Endemann, G, Stanton, LW, Madden, KS, Bryant, CM, White, RT, Protter, AA. *CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein.* J Biol Chem 1993; 268: 11811-11816.
- 32 Ramprasad, MP, Fischer, W, Witztum, JL, Sambrano, GR, Quehenberger, O, Steinberg, D. *The 94- to 97-kDa mouse macrophage membrane protein that recognizes oxidized low density lipoprotein and phosphatidylserine-rich liposomes is identical to macrosialin, the mouse homologue of human CD68.* Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 9580-9584.
- 33 Von Eckardstein, A, Nofer, JR, Assmann, G. *High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 13-27.
- 34 Rader, DJ. *High-density lipoproteins and atherosclerosis.* Am J Cardiol 2002; 90: 62i-70i.
- 35 Gordon, DJ, Probstfield, JL, Garrison, RJ. y cols. *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies.* Circulation 1989; 79: 8-15.
- 36 Sacks, FM. *The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations.* Am J Cardiol 2002; 90: 139-143.
- 37 Navab, M, Berliner, JA, Subbanagounder, G. y cols. *HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 481-488.
- 38 Klimov, AN, Gurevich, VS, Nikiforova, AA. y cols. *Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo.* Atherosclerosis 1993; 100: 13-18.
- 39 Cockerill, GW, Rye, KA, Gamble, JR, Vadas, MA, Barter, PJ. *High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1987-1994.

- 40 Cockerill, GW, Saklatvala, J, Ridley, SH. y cols. *High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 910-917.
- 41 Baker, PW, Rye, KA, Gamble, JR, Vadas, MA, Barter, PJ. *Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells*. J Lipid Res 1999; 40: 345-353.
- 42 Vinals, M, Martínez-González, J, Badimón JJ, Badimón L. *HDL-induced prostacyclin release in smooth muscle cells is dependent on cyclooxygenase-2 (Cox-2)*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3481-3488.
- 43 Yuhanna, IS, Zhu, Y, Cox, BE. y cols. *High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase*. Nat Med 2001; 7: 853-857.
- 44 Griffin, JH, Kojima, K, Banka, CL, Curtiss, LK, Fernández. JA. *High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C*. J Clin Invest 1999; 103: 219-227.
- 45 Griffin, JH, Fernández, JA, Deguchi, H. *Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis*. Thromb Haemost 2001; 86: 386-394.
- 46 Llorente, V, Badimón, L. *Cellular and molecular bases of cholesterol accumulation in the vascular wall and its contribution to the progression of atherosclerotic lesion*. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 633-641.
- 47 Ross, R. *The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s*. Nature 1993; 362: 801-809.
- 48 Martínez-González, J, Alfon, J, Berrozpe, M, Badimón L. *HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels*. Atherosclerosis 2001; 159: 27-33.
- 49 Davies, MJ. *Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology*. Circulation 1992; 85(Suppl. 1): I19-24.
- 50 Galis, ZS, Sukhova, GK, Lark, MW, Libby, P. *Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques*. J Clin Invest 1994; 94: 2493-2503.

- 51 Ross, R, Glomset, J, Harker, L. *Response to injury and atherogenesis*. Am J Pathol 1977; 86: 675-684.
- 52 Ross, R. *Atherosclerosis—an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- 53 Weinstein, DB, Carew, TE, Steinberg, D. *Uptake and degradation of low density lipoprotein by swine arterial smooth muscle cells with inhibition of cholesterol biosynthesis*. Biochim Biophys Acta 1976; 424: 404-421.
- 54 Goldstein, JL, Ho, YK, Basu, SK, Brown, MS. *Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition*. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 333-337.
- 55 Henriksen, T, Mahoney, EM, Steinberg, D. *Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: Recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins*. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6499-6503.
- 56 Henriksen, T, Mahoney, EM, Steinberg, D. *Interactions of plasma lipoproteins with endothelial cells*. Ann N Y Acad Sci 1982; 401: 102-116.
- 57 Steinbrecher, UP, Parthasarathy, S, Leake, DS, Witztum, JL, Steinberg, D. *Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids*. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 3883-3887.
- 58 Morel, DW, DiCorleto, PE, Chisolm, GM. *Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation*. Arteriosclerosis 1984; 4: 357-364.
- 59 Reaven, PD, Witztum, JL. *Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: Role of dietary modification*. Annu Rev Nutr 1996; 16: 51-71.
- 60 Witztum, JL, Steinberg, D. *Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis*. J Clin Invest 1991; 88: 1785-1792.
- 61 Cushing, SD, Berliner, JA, Valente, AJ, y cols. *Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5134-5138.

- 62 Rajavashisth, T.B., Andalibi, A., Territo, MC. y cols. *Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins*. Nature 1990; 344: 254-257.
- 63 Quinn, MT, Parthasarathy, S, Fong, LG, Steinberg, D. *Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis*. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 2995-2998.
- 64 Quinn, MT, Parthasarathy, S, Steinberg D. *Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein*. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 5949-5953.
- 65 Hessler, JR, Morel, DW, Lewis, LJ, Chisolm, GM. *Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity*. Arteriosclerosis 1983; 3: 215-222.
- 66 Kugiyama, K, Kerns, SA, Morrisett, JD, Roberts, R, Henry, PD. *Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins*. Nature 1990; 344: 160-162.
- 67 Yui, S, Sasaki, T, Miyazaki, A, Horiuchi, S, Yamazaki, M. *Induction of murine macrophage growth by modified LDLs*. Arterioscler Thromb 1993; 13: 331-337.
- 68 Chatterjee, S, Ghosh, N. *Oxidized low density lipoprotein stimulates aortic smooth muscle cell proliferation*. Glycobiology 1996; 6: 303-311.
- 69 Palinski, W, Tangirala, RK, Miller, E, Young, SG, Witztum, JL. *Increased autoantibody titers against epitopes of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice with increased atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1569-1576.
- 70 Horkko, S, Miller, E, Dudl, E. y cols. *Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein*. J Clin Invest 1996; 98: 815-825.
- 71 Yla-Herttuala, S. *Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis*. Ann Med 1991; 23: 561-567.
- 72 Steinberg, D. *Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis*. Circulation 1997; 95: 1062-1071.

- 73 Kruth, HS. *Lipoprotein cholesterol and atherosclerosis*. *Curr Mol Med* 2001; 1: 633-653.
- 74 Guyton, JR, Klemp, KF. *Early extracellular and cellular lipid deposits in aorta of cholesterol-fed rabbits*. *Am J Pathol* 1992; 141: 925-936.
- 75 Williams, KJ, Tabas, I. *The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 551-561.
- 76 Williams, KJ, Tabas, I. *The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced*. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-474.
- 77 Steele, RH, Wagner, WD, Rowe, HA, Edwards, IJ. *Artery wall derived proteoglycan-plasma lipoprotein interaction: Lipoprotein binding properties of extracted proteoglycans*. *Atherosclerosis* 1987; 65: 51-62.
- 78 Alavi, MZ, Richardson, M, Moore, S. *The in vitro interactions between serum lipoproteins and proteoglycans of the neointima of rabbit aorta after a single balloon catheter injury*. *Am J Pathol* 1989; 134: 287-294.
- 79 Srinivasan, SR, Radhakrishnamurthy, B, Pargaonkar, PS, Berenson, GS, Dolan, P. *Lipoprotein-acid mucopolysaccharide complexes of human atherosclerotic lesions*. *Biochim Biophys Acta* 1975; 388: 58-70.
- 80 Smith, EB, Massie, IB, Alexander, KM. *The release of an immobilized lipoprotein fraction from atherosclerotic lesions by incubation with plasmin*. *Atherosclerosis* 1976; 25: 71-84.
- 81 Walton, KW, Morris, CJ. *Studies on the passage of plasma proteins across arterial endothelium in relation to atherogenesis*. *Prog Biochem Pharmacol* 1977; 13: 138-152.
- 82 Mawhinney, TP, Augustyn, JM, Fritz, KE. *Glycosaminoglycan-lipoprotein complexes from aortas of hypercholesterolemic rabbits. Part 1. Isolation and characterization*. *Atherosclerosis* 1978; 31: 155-167.
- 83 Nakashima, Y, Matsushima, T, Takahara, K, Kuroiwa, A, Nakamura, M. *The analysis of lipids and glycosaminoglycans of low-density lipoprotein-glycosaminoglycans complexes isolated from normal, fatty streaks and fibrous plaques of human aortic intima*. *Int Angiol* 1985; 4: 487-493.

- 84 Camejo, G, Hurt, E, Romano, M. *Properties of lipoprotein complexes isolated by affinity chromatography from human aorta*. Biomed Biochim Acta 1985; 44: 389-401.
- 85 Camejo, G, Hurt-Camejo, E, Wiklund, O, Bondjers, G. *Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis*. Atherosclerosis 1998; 139: 205-222.
- 86 Smith, EB, Cochran, S. *Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low density lipoprotein. II. Preferential immobilization of lipoprotein (a) (Lp(a))*. Atherosclerosis 1990; 84: 173-181.
- 87 O'Brien, KD, Olin, KL, Alpers, CE. y cols. *Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: Colocalization of biglycan with apolipoproteins*. Circulation 1998; 98: 519-527.
- 88 Hoff, HF, Heideman, CL, Gaubatz, JW, Scott, DW, Gotto, AM, Jr. *Detergent extraction of tightly-bound apoB from extracts of normal aortic intima and plaques*. Exp Mol Pathol 1978; 28: 290-300.
- 89 Hoff, HF, Heideman, CL, Gaubatz, JW, Titus, JL, Gotto, AM, Jr. *Quantitation of apo B in human aortic fatty streaks. A comparison with grossly normal intima and fibrous plaques*. Atherosclerosis 1978; 30: 263-272.
- 90 Pepin, JM, O'Neil, JA, Hoff, HF. *Quantification of apo[a] and apoB in human atherosclerotic lesions*. J Lipid Res 1991; 32: 317-327.
- 91 Smith, EB, Staples EM. *Distribution of plasma proteins across the human aortic wall—barrier functions of endothelium and internal elastic lamina*. Atherosclerosis 1980; 37: 579-590.
- 92 Smith, EB, Ashall, C. *Low-density lipoprotein concentration in interstitial fluid from human atherosclerotic lesions. Relation to theories of endothelial damage and lipoprotein binding*. Biochim Biophys Acta 1983; 754: 249-257.
- 93 Nordestgaard, BG, Hjelm, E, Stender, S, Kjeldsen, K. *Different efflux pathways for high and low density lipoproteins from porcine aortic intima*. Arteriosclerosis 1990; 10: 477-485.

Esteroles vegetales.

Tipos, fuentes y mecanismo de acción

En este capítulo se definen formalmente los esteroles vegetales, los tipos existentes, la forma en que se sintetizan y cuáles son sus fuentes. A continuación se revisa el proceso de absorción de esteroles en el intestino para después considerar sus efectos sobre el metabolismo del colesterol, prestando especial atención a los mecanismos de acción. Asimismo, se señalan los efectos de los esteroles sobre la absorción intestinal de colesterol, el metabolismo lipídico y lipoproteico y la progresión de la lesión aterosclerótica, además de tratarse también otros posibles efectos de los esteroles vegetales sobre el metabolismo.

Introducción: definición, tipos y fuentes de esteroles vegetales

Los esteroles vegetales o fitoesteroles son esteroles derivados de plantas con estructuras similares y funciones análogas al colesterol de los vertebrados (1). Como sabemos, el colesterol es el esteroide predominante en animales y desempeña importantes funciones en el organismo: es el precursor de la síntesis de diversas hormonas esteroideas, sirve para estabilizar las membranas celulares y, en forma de ésteres de colesterol (usualmente asociados con triacilglicéridos), participan en los procesos de transporte/almacenamiento de lípidos. Las membranas de las plantas contienen poco o nada de colesterol, pero presentan varios tipos de esteroles vegetales. En general se cree que estas sustancias actúan como componentes estructurales de las membranas vegetales a la vez que sirven de intermediarios para la biosíntesis de celulosa y numerosos productos vegetales secundarios, como los alcaloides, entre otros (2, 3).

Definición y tipos de esteroides vegetales

Los esteroides vegetales son miembros de la familia de los triterpenos, su estructura es similar a la del colesterol, pero incluye un grupo metilo o etilo en el C-24. Dentro del grupo de los esteroides vegetales encontramos dos categorías o subgrupos, los esteroides, con un doble enlace en posición 5, y los estanoles que no cuentan con dicho doble enlace, es decir, con una reducción-5 α (4) (Figs. 1a y 1b). Los esteroides pueden ser convertidos a estanoles por hidrogenación química. Cabe destacar que dado que normalmente los estanoles son mucho menos abundantes que los esteroides, cuando se habla en términos generales de esteroides vegetales se suele hacer referencia a estos últimos.

Se han descrito más de 200 tipos diferentes de esteroides vegetales en diferentes especies de plantas, siendo el más abundante el sitosterol o β -sitosterol, seguido

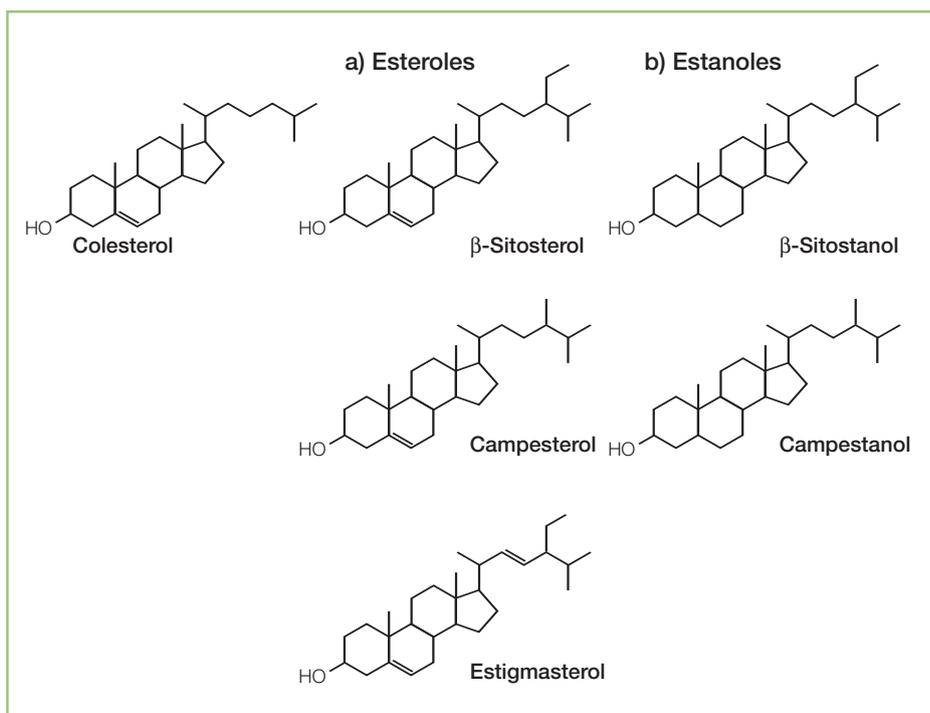


Figura 1. Estructura del colesterol y esteroides vegetales comunes.

por el campesterol y el estigmasterol (5) (Fig. 1a). Las dos categorías de esteroles vegetales se reflejan en los nombres de los compuestos. Por ejemplo, el sitosterol es estructuralmente idéntico al sitostanol, excepto por el doble enlace en posición 5, y lo mismo ocurre con el campesterol y el campestanol (Fig. 1b). La complejidad de los esteroles vegetales incrementa debido a la asimetría estérica que presentan, ya que la adición de grupos alquilo en la cadena lateral resulta en la aparición de un carbono asimétrico, aunque generalmente la estequiometría no se ha tenido en cuenta en los estudios sobre esteroles vegetales.

En la naturaleza, además de en la forma libre, los esteroles vegetales pueden aparecer como compuestos “conjugados”, en los cuales el grupo 3β -OH del esteroide está esterificado por ácidos grasos, ferulato o ácido ferúlico (potente antioxidante semejante a la vitamina E y C), o bien glicosilados (Fig. 2). Los ésteres con ácidos grasos están presentes en la mayoría de las plantas y constituyen cerca del 50% del total de esteroles en algunos alimentos, como el aceite de maíz (6); por su

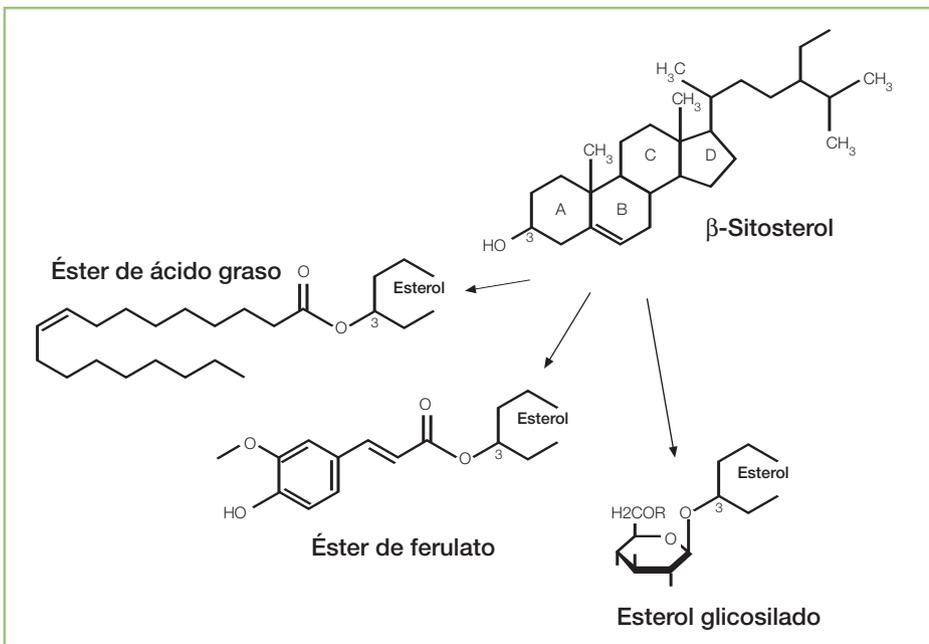


Figura 2. Modificaciones del grupo 3β -hidroxilo de los esteroides vegetales.

parte, los ésteres de ferulato también aparecen en cantidades apreciables en muchos alimentos (5), mientras que los esteroides vegetales glicosilados son un componente minoritario en los alimentos vegetales, salvo algunas excepciones, ya que constituyen el 82% del total de los esteroides vegetales de las patatas (7). Al contrario que los esteroides o estanoles libres, que son cristalinos y muy poco liposolubles, las formas esterificadas se disuelven fácilmente en alimentos que contengan grasa (8).

Biosíntesis de los esteroides vegetales

La biosíntesis y el metabolismo de los esteroides es bastante diferente en plantas y animales (4). En los animales, el colesterol es sintetizado a partir del acetato a través del escualeno, compuesto de cadena lineal que luego es ciclado para dar lugar a muchos intermediarios precursores de esteroides, pero el producto final es principalmente colesterol puro, de tal forma que en los humanos tan sólo se encuentran cantidades traza de productos relacionados (9). El cuerpo humano no puede sintetizar esteroides vegetales, por lo que su ingesta mediante la dieta es la única fuente de estas moléculas en el plasma.

En las plantas, los esteroides vegetales son sintetizados también a partir de acetato a través de escualeno, pero el primer producto ciclado tras el escualeno es el cicloartenol. Algunos alimentos, como el arroz, contienen cicloartenol o compuestos relacionados en cantidades significativas (10). A partir de este compuesto las plantas producen una diversidad de productos derivados, de tal manera que cada especie dispone de perfiles de esteroides característicos. Aunque se producen modificaciones en el núcleo de esteroide, la mayoría de los esteroides vegetales tienen un núcleo que es idéntico al colesterol, con cambios en la cadena lateral. Por otra parte, si bien en los animales la mayor parte del colesterol aparece en forma libre, con una cierta proporción en forma de ésteres con ácidos grasos en las lipoproteínas y células especializadas, las plantas, tal como se ha comentado, disponen de una mayor variedad de derivados de esteroides vegetales en la posición-3: ésteres de ácidos grasos, ésteres de ferulato y esteroides vegetales glicosilados.

Fuentes de esteroles vegetales

Prácticamente todos los alimentos vegetales contienen cantidades apreciables de esteroles vegetales (véase “Otros efectos biológicos de los esteroles vegetales” pág. 84). En la Tabla 1 se muestran los valores del contenido total de esteroles vegetales en alimentos representativos (11). La fuente más concentrada son los aceites vegetales, como los de maíz, girasol, soja y colza (que contienen entre un 0,1% y 0,8%), de tal manera que una persona que consuma al día 30 g de aceite de maíz estaría ingiriendo alrededor de 300 mg de esteroles vegetales, una cantidad que se ha demostrado ya posee alguna eficacia a la hora de reducir la absorción de colesterol (5). Una excepción es el aceite de palma, que es deficiente en esteroles vegetales tras el proceso de refinado. También se encuentran en legumbres (0,2%) y, en menor cantidad, en frutos secos, pan y vegetales. Cabe decir que, con excepción de los carbohidratos altamente refinados y los productos animales, casi todos los otros alimentos contribuyen de manera apreciable a la ingesta de esteroles vegetales. En las dietas occidentales la ingesta diaria de estas sustancias se estima en unos 150-400 mg, aproximadamente la misma que la ingesta de colesterol, siendo mayor en algunas dietas vegetarianas y en la dieta japonesa, en las cuales puede llegar a 300-500 mg/día (12-17).

Tabla 1. Contenido de esteroles vegetales en alimentos representativos (11).

Alimento	Esteroles vegetales (mg/100 g porción comestible)
Aceite de maíz	952
Aceite de girasol	725
Aceite de semilla de soja	221
Aceite de oliva	176
Almendras	143
Alubias	76
Maíz	70
Trigo	69
Aceite de palma	49
Lechuga	38
Plátano	16
Manzana	12
Tomate	7

Aunque no se han estudiado tanto como los esteroides, los estanoles aparecen también, en niveles traza, en muchas especies de plantas y en relativamente altas concentraciones sólo en unas pocas especies de cereales, habiéndose sugerido que pueden representar cerca del 10% de la ingesta total de esteroides vegetales (17). Sin embargo, tal como se ha comentado con anterioridad, los estanoles son los equivalentes hidrogenados de los esteroides, por lo que, además de sus fuentes naturales, pueden obtenerse por hidrogenación química de estos últimos.

Efectos de los esteroides vegetales sobre el metabolismo del colesterol: mecanismos de acción

Hay una gran cantidad de evidencias experimentales que han demostrado que los esteroides vegetales tienen un importante efecto hipocolesterolemico, reduciendo tanto las concentraciones de colesterol total como las de colesterol LDL (18). En cuanto al mecanismo de acción se han propuesto diferentes posibilidades. Los esteroides vegetales afectan a la absorción intestinal de colesterol, a su síntesis, y a los sistemas de eliminación (19) (Fig. 3). Más adelante revisaremos cada uno de estos puntos de manera algo detallada, haciendo primero un breve repaso del proceso de absorción de colesterol en el intestino y del metabolismo lipoproteico (véase “Colesterol y aterosclerosis” pág. 41). Asimismo, se comentan otras propiedades relacionadas con los esteroides vegetales: posibles efectos anticancerosos, potenciadores de la inmunidad y antiinflamatorios.

Absorción intestinal de colesterol y metabolismo lipoproteico

El colesterol, tanto el procedente de la dieta como el biliar, se absorbe entre un 35% y un 70% en el intestino. Para la absorción, por un proceso no totalmente esclarecido, se forman unas micelas compuestas por mezclas de colesterol libre, mono y diacilglicéridos, ácidos grasos, fosfolípidos y sales biliares (20). Una vez en el enterocito, el colesterol libre es esterificado por la acil-coenzima A colesterol acil-

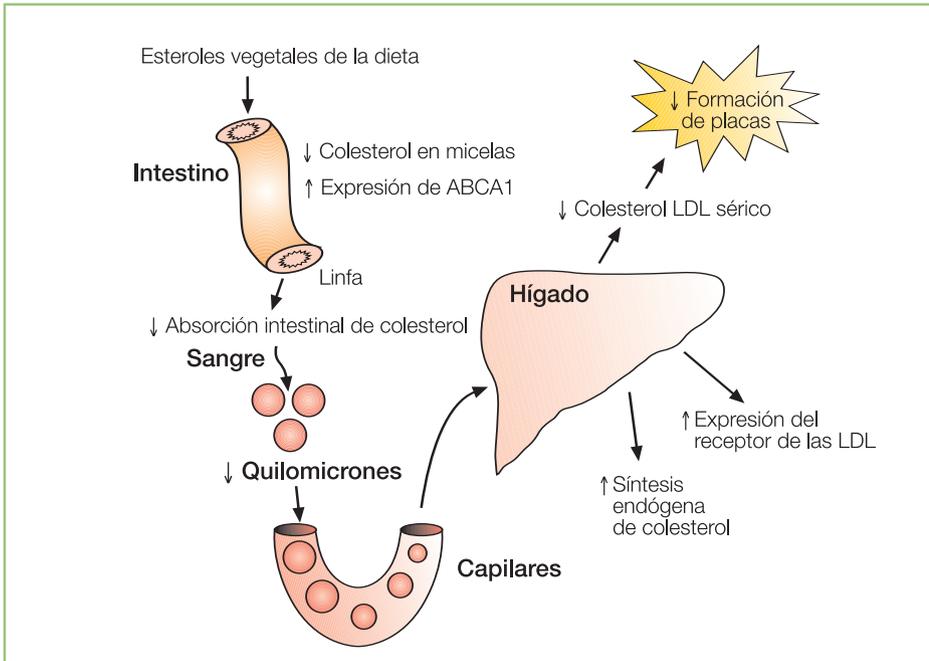


Figura 3. Posibles efectos de los esteroles vegetales en el metabolismo lipídico y lipoproteico (19).

transferasa (ACAT) y es incorporado en los quilomicrones. Éstos pasan a la circulación y se convierten en quilomicrones remanentes por acción de la lipoproteína lipasa (21), que son captadas por el hígado. En el hígado se originan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que pueden convertirse en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y éstas a su vez en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL tienen un elevado contenido en colesterol y pueden ser eliminadas de la circulación mediante el receptor de LDL, siendo ésta la forma en que las células captan el colesterol. Es de destacar que el colesterol libre puede ser transportado de nuevo hacia el intestino para su eliminación a través de una serie de transportadores de esterol, los ABC (*ATP-binding cassette*), tales como ABCA1, ABCG5 y ABCG8 presentes en las células intestinales, y que desempeñan un importante papel en la eficacia de absorción neta de colesterol (22).

Las células regulan estrechamente su concentración de colesterol libre intracelular mediante el reflujo mediado por los transportadores ABC, de la captación de LDL y de la síntesis endógena de colesterol (23).

Absorción intestinal de esteroides vegetales

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, a diferencia del colesterol, los esteroides de plantas se absorben poco en el intestino (0,4%-3,5%) y los estanoles aún menos (0,02%-0,3%). Una posible explicación a esta baja absorción es que la ACAT presenta una baja afinidad por los esteroides vegetales, por lo que resultan poco esterificados, y a los quilomicrones tan sólo se incorporan los esteroides y estanoles esterificados (24). También se ha sugerido que la tasa de absorción de esteroides vegetales podría verse influida por la longitud de la cadena lateral y, en el caso de los esteroides, por la presencia del doble enlace en posición 5 (25). A una menor absorción de los estanoles podría contribuir su menor concentración en la que aparecen en las plantas, ya que la concentración de esteroides es unas 10 a 30 veces mayor que las de estanoles (24).

Un factor que puede afectar a la menor tasa de absorción de los esteroides vegetales, en comparación con el colesterol, es el funcionamiento de unos transportadores que permiten el eflujo de esteroides del intestino, los transportadores ABC. Estos transportadores intestinales eliminan colesterol y sitosterol para evitar su absorción y acumulación, aunque su funcionamiento es mucho más eficaz en el caso del sitosterol, devolviendo gran parte de este esteroide presente en el enterocito de nuevo al intestino para su eliminación (26).

De hecho, las mutaciones y determinados polimorfismos en genes que codifican para los transportadores ABCG5 o ABCG8 pueden desencadenar la aparición de fitosterolemia (27). La fitosterolemia o sitosterolemia es un trastorno recesivo autosómico poco frecuente caracterizado por la absorción de cantidades masivas de esteroides vegetales (28) producida secundariamente debido a la alteración de las proteínas causantes del eflujo de esteroides vegetales.

Efectos de los esteroles vegetales sobre la absorción intestinal de colesterol

El efecto más estudiado de los esteroles 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 (23). Los esteroles vegetales, al ser más hidrofóbicos que el colesterol, pueden desplazarlo de las micelas de absorción (29), 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 (30, 31), y, en consecuencia, disminuye su absorción intestinal. A dosis máximas de esteroles vegetales la absorción de colesterol disminuye un 30% a 50% (32-34). Además, los esteroles vegetales podrían reducir la tasa de esterificación del colesterol en el enterocito (afectando a la actividad de la ACAT) (35) 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 esteroles vegetales (36).

El reciente descubrimiento de la implicación de los transportadores ABC en la absorción del colesterol ha permitido explorar aún más el mecanismo hipocolesterolémico de los esteroles vegetales. Se ha hallado que las mezclas de micelas enriquecidas con sitostanol o con colesterol más sitostanol son potentes inductores de la expresión del transportador ABCA1 en las células caco-2, un modelo aceptado para el estudio de aspectos del metabolismo intestinal humano. Basándose en estos resultados, los autores hipotetizan que los estanoles (y posiblemente los esteroles) aumentan la excreción de colesterol mediado por ABCA1 (37).

En la actualidad se continúan estudiando mecanismos adicionales que expliquen el efecto reductor de las concentraciones sanguíneas de colesterol por parte de los esteroles de la dieta.

Efectos de los esteroides vegetales sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico

La inhibición de la absorción de colesterol produce una relativa deficiencia de colesterol, en respuesta a la cual se produce un incremento en la síntesis endógena que no llega a compensar el descenso de colesterol producido al inhibirse su absorción. Lo mismo ocurre con la síntesis del receptor de las LDL de la circulación, que también aumenta (38, 39). Este hecho incrementa la eliminación de las LDL y también de las IDL de la circulación, y dado que éstas son las precursoras de las LDL, de esta manera desciende además su producción (40), sin verse afectadas las concentraciones de triacilglicéridos ni de colesterol HDL (41). Tras la ingestión de esteroides vegetales disminuyen, por tanto, las concentraciones de colesterol LDL, pero también las de colesterol total debido a la menor absorción y pese al incremento compensatorio en su síntesis (42-45), incluso en individuos que ya ingieren bajas cantidades de colesterol en la dieta (46, 47). Este efecto se observa tanto con esteroides vegetales libres como esterificados (48).

Los primeros estudios con esteroides vegetales utilizaron preparaciones poco liposolubles añadidas a los alimentos, y así los efectos eran muy limitados o incluso nulos en algunos casos (32, 49, 50). Otros estudios de los años 1970 demostraron que la esterificación de esteroides vegetales con ácidos grasos de cadena larga aumenta su solubilidad en medio lipófilo lo que, en la práctica, posibilita su uso más efectivo en los alimentos ricos en grasa (33, 51, 52). En los años 1980, las ventajas del uso de los ésteres de esteroides vegetales en el enriquecimiento de los alimentos eran ya reconocidos de modo general. Las margarinas y la mantequilla aparecieron como vehículos ideales debido a su naturaleza fuertemente lipofílica. La esterificación de esteroides vegetales con los ácidos grasos de larga cadena aumenta cerca de diez veces su liposolubilidad y permite el suministro de varios gramos diarios en alimentos grasos tales como lo que conocemos como margarinas o grasas amarillas para untar. En la actualidad, los esteroides vegetales libres o combinaciones con ésteres de esteroides vegetales se aplican a otros alimentos de menor contenido graso.

Al usar esteroles vegetales solubilizados de manera correcta, y dependiendo de la matriz en que se encuentran, las concentraciones de colesterol LDL descienden de manera coherente en los estudios clínicos (véase “Efectos de los esteroles vegetales sobre la absorción intestinal de colesterol” pág. 81). Por ejemplo, una ingesta diaria de esteroles vegetales de 2-2,5 g produce la menor tasa de absorción de colesterol (pese a una mayor tasa de síntesis endógena) y la expresión más elevada del receptor LDL, lo cual da como resultado, en conjunto, un descenso del colesterol LDL de un 14% (53), mientras que dosis mayores no se asocian a un efecto superior (54) (Fig. 4). Es interesante destacar que el efecto reductor de las LDL es el mismo tanto si se ingiere una determinada cantidad de esteroles vegetales dos a tres veces al día como si se ingiere de una sola vez (55).

Siguiendo con el metabolismo lipídico, el colesterol se excreta de nuestro organismo principalmente como colesterol no esterificado en la bilis. Hasta el momento no hay datos concluyentes en cuanto al efecto de los esteroles vegetales sobre el metabolismo biliar, aunque algunos estudios sugieren que producen un incremento en la excreción de ácidos biliares, mientras que en otros no se halla ningún efecto (19).

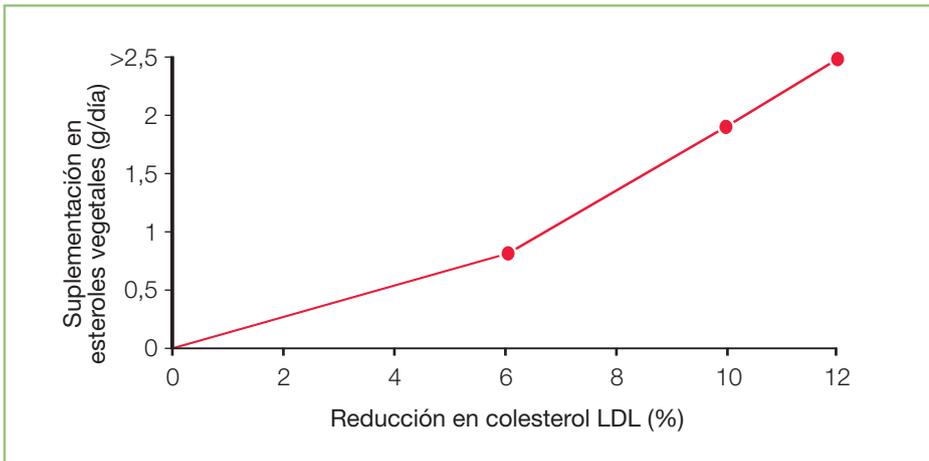


Figura 4. Reducción de las concentraciones de colesterol LDL respecto a la ingesta diaria de esteroles vegetales (4).

Efectos de los esteroides vegetales sobre la lesión aterosclerótica

Las concentraciones elevadas de colesterol LDL son un conocido factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis (56) (véase “Colesterol y aterosclerosis” pág. 41), por lo que el descenso en ellas que produce la ingesta de esteroides vegetales podría asociarse a una disminución en el riesgo de padecer dicha enfermedad. En roedores sí que se ha observado un descenso en la formación de la placa aterosclerótica tras la ingestión de esteroides vegetales en la dieta (57, 58). Pero, si bien se ha observado una reducción en la progresión de la lesión aterosclerótica, no existen estudios concluyentes sobre un posible efecto en la regresión de dicha lesión.

Respecto al posible uso de esteroides vegetales para prevenir la enfermedad cardiovascular resulta interesante la posibilidad de combinar la ingesta de esteroides vegetales con una terapia química con estatinas, ya que estaríamos combinando el efecto de ambos: los esteroides vegetales disminuyendo la absorción e incrementando la eliminación de colesterol y las estatinas reduciendo la biosíntesis de colesterol (59).

Estudios *in vitro* sugieren que los esteroides vegetales podrían afectar a la formación de la placa aterosclerótica por otros mecanismos. Así, se ha observado un retraso en el crecimiento y la proliferación de las células musculares lisas (que es importante en los primeros estadios de formación de la placa) en presencia de sitosterol y campesterol (60).

Otros efectos biológicos de los esteroides vegetales

Además de las acciones sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico, los esteroides vegetales afectan a otros procesos metabólicos. El efecto sobre la absorción de vitaminas antioxidantes es quizás el principal “problema” de la ingesta de esteroides vegetales (véase “Efectos de los esteroides vegetales sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico” pág. 82). Los estudios de los posibles efectos beneficiosos de los esteroides vegetales sobre la hipertrofia de la próstata y los procesos inflamatorios en pacientes con enfermedades autoinmunes, así como aquellos relacionados con las propiedades de membrana son preliminares y están fuera del alcance de este libro.

Sin embargo, la revisión de algunas publicaciones puede ayudar a remarcar que es posible esperar otros efectos biológicos importantes de estos compuestos.

Efectos sobre el cáncer

En los últimos años existe un gran interés por el posible papel de los esteroles vegetales en el cáncer, ya que estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que podrían ofrecer una protección frente a los tipos más comunes de las sociedades occidentales, como el de colon, mama y próstata (17, 19, 61, 62). Este efecto protector se basaría en una serie de mecanismos que incluyen efectos sobre la estructura y función de la membrana en las células tumorales y del huésped, vías de transducción de señales que regulan el crecimiento del tumor y apoptosis, función inmunitaria del huésped, y metabolismo del colesterol en el huésped (61). Por ejemplo, en el caso del cáncer de colon se ha observado *in vivo* en roedores que los esteroles vegetales son capaces de reducir su incidencia si está inducido químicamente (63), e *in vitro* pueden inhibir el crecimiento de células humanas cancerígenas (64), así como de colonocitos transformados de roedores (65, 66). Pero también hay datos diferentes, como un estudio prospectivo de cohortes en humanos que no indicó relación alguna entre la ingesta de esteroles vegetales y el riesgo de padecer cáncer de colon (19, 67).

Por otra parte, la hiperplasia prostática (que es benigna y no conduce a cáncer de próstata) se trata clínicamente en Europa con productos que contienen sitosterol (68), ya que, aunque no se observa ninguna reducción relevante en el volumen prostático, existen algunas evidencias experimentales que muestran una mejora sintomática (como un aumento en el flujo urinario y un menor volumen urinario residual) en pacientes tratados (68, 69). Estos resultados son destacables, ya que la cantidad de sitosterol que se suministra como suplemento en estos estudios es muy baja (unos 60 mg/día) respecto a la ingesta diaria normal de sitosterol (unos 160 mg) (19).

Efectos sobre las propiedades de membrana

El hecho de que los esteroles vegetales sean incorporados a las membranas celulares (70, 71) hace pensar que puedan afectar a sus propiedades. Aunque hay datos

que no indican ningún efecto del sitosterol sobre la fluidez de la membrana de queratocitos humanos (72), se ha demostrado un efecto deletéreo en las membranas de los glóbulos rojos de ratas hipertensas debido a un incremento en la incorporación de esteroides vegetales (71). Este hecho se asoció a una menor esperanza de vida en estos animales, probablemente porque los esteroides reemplazaron al colesterol en las membranas de los eritrocitos, con lo cual serían menos deformables (71) y más frágiles (73). Es difícil predecir hasta qué punto los resultados de los esteroides vegetales sobre la deformación de los glóbulos rojos de rata puede extrapolarse a los humanos (19).

Efectos sobre el sistema inmunitario

Los efectos de los esteroides vegetales sobre la función inmunitaria no se han estudiado con detalle, pero algunas evidencias en humanos sugieren que podrían tener un efecto positivo sobre la respuesta inflamatoria y sobre el estado inmunológico en general (74), aunque existen datos en roedores que indican lo contrario (75).

Recapitulación

Los esteroides vegetales son moléculas parecidas al colesterol, características de las plantas, donde actúan como importantes componentes estructurales de las membranas vegetales estabilizando las bicapas lipídicas, al igual que lo hace el colesterol en las membranas animales. Dentro de los esteroides vegetales se engloban dos subgrupos, los esteroides y los estanoles, que tienen estructura idéntica, con la diferencia de que los segundos son saturados (sin dobles enlaces). En la naturaleza, los esteroides se encuentran en todos los alimentos vegetales, en especial en los aceites vegetales, y los estanoles son mucho menos abundantes, aunque también se pueden obtener químicamente por hidrogenación de los esteroides.

En los últimos años ha crecido el interés por estas moléculas vegetales, ya que se ha demostrado que su ingesta tiene una serie de efectos beneficiosos sobre nuestro organismo. El más evidente es la inhibición de la absorción de colesterol que disminuye las concentraciones de colesterol LDL (un conocido factor de riesgo

para la formación y progresión de la placa aterosclerótica), pero, además, parece ser que los esteroles vegetales tendrían otros efectos beneficiosos.

Bibliografía

- 1 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; 41: 457-500.
- 2 Peng, L, Kawagoe, Y, Hogan, P, Delmer, D. *Sitosterol-beta-glucoside as primer for cellulose synthesis in plants*. Science 2002; 295: 147-150.
- 3 Read, SM, Bacic, T. *Plant biology. Prime time for cellulose*. Science 2002; 295: 59-60.
- 4 Ostlund, RE, Jr. *Phytosterols in human nutrition*. Annu Rev Nutr 2002; 22: 533-549.
- 5 Ostlund, RE, Jr., Racette, SB, Okeke, A, Stenson, WF. *Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans*. Am J Clin Nutr 2002; 75: 1000-1004.
- 6 Kochhar, SP. *Influence of processing on sterols of edible vegetable oils*. Prog Lipid Res 1983; 22: 161-188.
- 7 Jonker, D, van der Hoeck, GD, Glatz, JFC, Homan, C, Posthumus, MA, Katan, MB. *Combined determination of free, esterified and glycosilated plant sterols in foods*. Nutr Rep Int 1985; 32: 943-951.
- 8 Clifton, P. *Plant sterol and stanols—comparison and contrasts. Sterols versus stanols in cholesterol-lowering: Is there a difference?* Atheroscler 2002; (Suppl. 3): 5-9.
- 9 Miettinen, TA, Tilvis, RS, Kesaniemi, YA. *Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population*. Am J Epidemiol 1990; 131: 20-31.
- 10 Rogers, EJ, Rice, SM, Nicolosi, RJ, Carpenter, DR, McClelland, CA, Romanczyk, LJ. *Identification and quantitation of gamma-oryzanol components*

- and simultaneous assessment of tocopherols in rice bran oil.* J Am Oil Chem Soc 1993; 70: 301-307.
- 11 Weihrauch, JL, Gardner, JM. *Sterol content of foods of plant origin.* J Am Diet Assoc 1978; 73: 39-47.
 - 12 Ahrens, EH, Jr., Boucher, CA. *The composition of a simulated American diet. Comparison of chemical analyses and estimates from food composition tables.* J Am Diet Assoc 1978; 73: 613-620.
 - 13 Cerqueira, MT, Fry, MM, Connor, WE. *The food and nutrient intakes of the Tarahumara Indians of Mexico.* Am J Clin Nutr 1979; 32: 905-915.
 - 14 Hirai, K, Shimazu, C, Takezoe, R, Ozeki, Y. *Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese diets.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1986; 32: 363-372.
 - 15 Miettinen, TA, Kesaniemi, YA. *Cholesterol absorption: Regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels.* Am J Clin Nutr 1989; 49: 629-635.
 - 16 Morton, GM, Lee, SM, Buss, DH, Lawrance, P. *Intakes and major dietary sources of cholesterol and phytosterols in the British diet.* J Hum Nutr Diet 1995; 8: 429-440.
 - 17 Nair, PP, Turjman, N, Kessie, G, y cols. *Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer.* Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol. Am J Clin Nutr 1984; 40(Suppl. 4): 927-930.
 - 18 Moghadasian, MH. *Pharmacological properties of plant sterols in vivo and in vitro observations.* Life Sci 2000; 67: 605-615.
 - 19 De Jong, A, Plat, J, Mensink, RP. *Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review).* J Nutr Biochem 2003; 14: 362-369.
 - 20 Dawson, PA, Rudel, LL. *Intestinal cholesterol absorption.* Curr Opin Lipidol 1999; 10: 315-320.
 - 21 Kwiterovich, PO, Jr. *The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review.* Am J Cardiol 2000; 86(12A): 5L-10L.

- 22 Repa, JJ, Berge, KE, Pomajzl, C, Richardson, JA, Hobbs, H, Mangelsdorf, DJ. *Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta.* J Biol Chem 2002; 277: 18793-18800.
- 23 Grundy, SM. *Absorption and metabolism of dietary cholesterol.* Annu Rev Nutr 1983; 3: 71-96.
- 24 Ostlund, RE, Jr., McGill, JB, Zeng, CM. y cols. *Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytosterols in humans.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282: E911-916.
- 25 Bhattacharyya, AK. *Uptake and esterification of plant sterols by rat small intestine.* Am J Physiol 1981; 240: G50-55.
- 26 Duan, LP, Wang, HH, Wang, DQ. *Cholesterol absorption is mainly regulated by the jejunal and ileal ATP-binding cassette sterol efflux transporters Abcg5 and Abcg8 in mice.* J Lipid Res 2004; 45: 1312-1323.
- 27 Berge, KE, Tian, H, Graf, GA. y cols. *Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters.* Science 2000; 290: 1771-1775.
- 28 Lee, MH, Lu, K, Patel, SB. *Genetic basis of sitosterolemia.* Curr Opin Lipidol 2001; 12: 141-149.
- 29 Child, P, Kuksis, A. *Investigation of the role of micellar phospholipid in the preferential uptake of cholesterol over sitosterol by dispersed rat jejunal villus cells.* Biochem Cell Biol 1986; 64: 847-853.
- 30 Pollak, OJ. *Reduction of blood cholesterol in man.* Circulation 1953; 7: 702-706.
- 31 Jones, PJ, MacDougall, DE, Ntanios, F, Vanstone, CA. *Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans.* Can J Physiol Pharmacol 1997; 75: 217-227.
- 32 Lees, AM, Mok, HY, Lees, RS, McCluskey, MA, Grundy, SM. *Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance.* Atherosclerosis 1977; 28: 325-338.
- 33 Mattson, FH, Volpenhein, RA, Erickson, BA. *Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol.* J Nutr 1977; 107: 1139-1146.

- 34 Ostlund, RE, Jr., Spilburg, CA, Stenson, WF. *Sitostanol administered in lecithin micelles potently reduces cholesterol absorption in humans*. Am J Clin Nutr 1999; 70: 826-831.
- 35 Child, P, Kuksis, A. *Critical role of ring structure in the differential uptake of cholesterol and plant sterols by membrane preparations in vitro*. J Lipid Res 1983; 24: 1196-1209.
- 36 Armstrong, MJ, Carey, MC. *Thermodynamic and molecular determinants of sterol solubilities in bile salt micelles*. J Lipid Res 1987; 28: 1144-1155.
- 37 Plat, J, Mensink, RP. *Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption*. Faseb J 2002; 16: 1248-1253.
- 38 Gylling, H, Miettinen, TA. *Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment*. Diabetologia 1994; 37: 773-780.
- 39 Plat, J, Mensink, RP. *Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women*. Faseb J 2002; 16: 258-260.
- 40 Gylling, H, Puska, P, Vartiainen, E, Miettinen, TA. *Serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population*. J Lipid Res 1999; 40: 593-600.
- 41 Hendriks, HF, Weststrate, JA, van Vliet, T, Meijer, GW. *Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects*. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 319-327.
- 42 Ling, WH, Jones, PJ. *Dietary phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects*. Life Sci 1995; 57: 195-206.
- 43 Ling, WH, Jones, PJ. *Enhanced efficacy of sitostanol-containing versus sitostanol-free phytosterol mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats*. Atherosclerosis 1995; 118: 319-331.
- 44 Gylling, H, Radhakrishnan, R, Miettinen, TA. *Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol*

- malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: Women and dietary sitostanol.* Circulation 1997; 96: 4226-4231.
- 45 Howell, TJ, MacDougall, DE, Jones, PJ. *Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding.* J Lipid Res 1998; 39: 892-900.
- 46 Maki, KC, Davidson, MH, Umporowicz, DM, y cols. *Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet.* Am J Clin Nutr 2001; 74: 33-43.
- 47 Hallikainen, MA, Uusitupa, MI. *Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.* Am J Clin Nutr 1999; 69: 403-410.
- 48 Jones, PJ, Raeini-Sarjaz, M, Ntanios, FY, Vanstone, CA, Feng, JY, Parsons, WE. *Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.* J Lipid Res 2000; 41: 697-705.
- 49 Ahrens, EH, Jr., Insull, W, Jr., Blomstrand, R, Hirsch, J, Tsaltas, TT, Peterson, ML. *The influence of dietary fats on serum-lipid levels in man.* Lancet 1957; 272: 943-953.
- 50 Denke, MA. *Lack of efficacy of low-dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia.* Am J Clin Nutr 1995; 61: 392-396.
- 51 Mattson, FH, Grundy, SM, Crouse, JR. *Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man.* Am J Clin Nutr 1982; 35: 697-700.
- 52 Vanhanen, HT, Blomqvist, S, Ehnholm, C. y cols. *Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol ester treatment.* J Lipid Res 1993; 34: 1535-1544.
- 53 Mensink, RP, Plat, J. *Efficacy of dietary plant stanols.* Postgrad Med 1998; 27-31.
- 54 Hallikainen, MA, Sarkkinen, ES, Uusitupa, MI. *Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner.* J Nutr 2000; 130: 767-776.

- 55 Plat, J, van Onselen, EN, van Heugten, MM, Mensink, RP. *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: 671-677.
- 56 Kiechl, S, Willeit, J. *The natural course of atherosclerosis. Part I: Incidence and progression.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1484-1490.
- 57 Moghadasian, MH. *Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.* Life Sci 1999; 65: 1329-1337.
- 58 Moghadasian, MH, McManus, BM, Pritchard, PH, Frohlich, JJ. *"Tall oil"-derived phytosterols reduce atherosclerosis in ApoE-deficient mice.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 119-126.
- 59 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.
- 60 Awad, AB, Smith, AJ, Fink, CS. *Plant sterols regulate rat vascular smooth muscle cell growth and prostacyclin release in culture.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2001; 64: 323-330.
- 61 Awad, AB, Fink, CS. *Phytosterols as anticancer dietary components: Evidence and mechanism of action.* J Nutr 2000; 130: 2127-2130.
- 62 Kennedy, AR. *The evidence for soybean products as cancer preventive agents.* J Nutr 1995; 125(Suppl. 3): 733S-743S.
- 63 Raicht, RF, Cohen, BI, Fazzini, EP, Sarwal, AN, Takahashi, M. *Protective effect of plant sterols against chemically induced colon tumors in rats.* Cancer Res 1980; 40: 403-405.
- 64 Awad, AB, Chen, YC, Fink, CS, Hennessey, T. *beta-Sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids.* Anticancer Res 1996; 16(5A): 2797-804.
- 65 Janezic, SA, Rao, AV. *Dose-dependent effects of dietary phytosterol on epithelial cell proliferation of the murine colon.* Food Chem Toxicol 1992; 30: 611-616.

- 66 Awad, AB, Hernández, AY, Fink, CS, Mendel, SL. *Effect of dietary phytosterols on cell proliferation and protein kinase C activity in rat colonic mucosa*. Nutr Cancer 1997; 27: 210-215.
- 67 Normen, AL, Brants, HA, Voorrips, LE, Andersson, HA, van den Brandt, PA, Goldbohm, RA. *Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer*. Am J Clin Nutr 2001; 74: 141-148.
- 68 Berges, RR, Windeler, J, Trampisch, HJ, Senge T. *Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia*. Beta-sitosterol Study Group. Lancet 1995; 345: 1529-1532.
- 69 Klippel, KE, Hiltl, DM, Schipp, B. *A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. German BPH-Phyto Study group. Br J Urol 1997; 80: 427-432.
- 70 Child, P, Kuksis, A. *Differential uptake of cholesterol and plant sterols by rat erythrocytes in vitro*. Lipids 1982; 17: 748-754.
- 71 Ratnayake, WM, L'Abbe, MR, Mueller, R, y cols. *Vegetable oils high in phytosterols make erythrocytes less deformable and shorten the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats*. J Nutr 2000; 130: 1166-1178.
- 72 Mora, MP, Tourne-Peteilh, C, Charveron, M, Fabre, B, Milon, A, Muller, I. *Optimisation of plant sterols incorporation in human keratinocyte plasma membrane and modulation of membrane fluidity*. Chem Phys Lipids 1999; 101: 255-265.
- 73 Bruckdorfer, KR, Demel, RA, De Gier, J, van Deenen, LL. *The effect of partial replacements of membrane cholesterol by other steroids on the osmotic fragility and glycerol permeability of erythrocytes*. Biochim Biophys Acta 1969; 183: 334-345.
- 74 Bouic, PJ, Clark, A, Lamprecht, J, y cols. *The effects of B-sitosterol (BSS) and B-sitosterol glucoside (BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: Inhibition of post marathon immune suppression and inflammation*. Int J Sports Med 1999; 20: 258-262.
- 75 Leikin, AI, Brenner, RR. *Fatty acid desaturase activities are modulated by phytosterol incorporation in microsomes*. Biochim Biophys Acta 1989; 1005: 187-191.

Aproximación a la seguridad y calidad alimentaria

La seguridad alimentaria es parte integral de la promoción de la salud y es el principal elemento a tener en cuenta en las políticas alimentarias. En las sociedades más desarrolladas, el énfasis se pone en asegurar la calidad de los alimentos, es decir, tanto las condiciones que garantizan la disponibilidad de una cantidad suficiente de los diferentes tipos de alimentos como las que aseguran que su consumo sea inocuo y saludable.

Está claro que lo primero que se demanda a los alimentos cuando se habla de calidad es que sean seguros. Sin embargo, las expectativas del consumidor van bastante más allá: incluyen, por ejemplo, aspectos relacionados con la calidad nutricional de los alimentos, con sus propiedades para mejorar la salud o prevenir las enfermedades, además de los aspectos éticos, la posibilidad de poder ejercer opciones individuales, aspectos relacionados con el medio ambiente, el desarrollo sostenible y la salud y el bienestar de los animales, entre otros. La preocupación creciente del ciudadano por la calidad y seguridad de los alimentos es un reflejo de sus altas expectativas y el nivel de vida adquiridos.

Conceptos, riesgos y su percepción

Los alimentos pueden contener sustancias o componentes químicos indeseables, por ejemplo procedentes de las plantas o animales de los que se han obtenido. Además, puede ocurrir que en cualquier punto de la cadena alimentaria (producción, procesado, distribución, cocinado, preparación, etc.) los alimentos entren en contacto con muchas otras sustancias posiblemente peligrosas, naturales o artificiales, con microorganismos u otros factores, en general. Se habla de factores de peligro (agentes o factores peligrosos o factores adversos) cuando nos referimos a cualquier medio, lugar, procedimiento, proceso o agente biológico, químico o físico

Tabla 1. Clasificación de mayor a menor riesgo de los factores de peligro considerados habitualmente.

1. Microorganismos (bacterias, virus, parásitos, hongos)
2. Sustancias químicas presentes de modo natural (producidas en la planta o animal originario)
3. Sustancias producidas en el cocinado (por ejemplo por el tratamiento térmico)
4. Contaminantes (procedentes de los residuos, contaminación industrial, etc.)
5. Plaguicidas (insecticidas, herbicidas o fungicidas, o reguladores del crecimiento de plantas, etc.)
6. Aditivos (sustancias añadidas para prevenir el crecimiento de microorganismos, incrementar la producción, conservar el sabor, color, textura u obtener otras propiedades deseadas en los alimentos)

presente en un alimento que puede tener un efecto perjudicial para la salud. Peligro y riesgo son conceptos distintos. El peligro se refiere a la capacidad potencial de un determinado agente o factor peligroso de producir efectos adversos. En cambio, el riesgo es la probabilidad y gravedad de un efecto adverso para la salud, como consecuencia de la exposición a un factor de peligro; es decir, resulta de la ponderación de ambos aspectos, probabilidad y gravedad, de los efectos adversos. Otorgar una calificación de bajo o de alto riesgo (Tabla 1) puede variar mucho dependiendo de las circunstancias que concurran en cada caso.

La ordenación de la Tabla 1 no se corresponde con la percepción del consumidor. Aunque la evidencia científica indique que un determinado riesgo asociado a un alimento es muy bajo, el consumidor puede no tenerlo en cuenta y no aceptarlo: bien por tratarse de un alimento ajeno a su interés, porque no aprecie beneficios si se trata de innovaciones, porque no confíe en la fuente científica de información, porque crea que la innovación acarrea injusticias o efectos colaterales no deseados, porque el factor de peligro es artificial y no natural, o por otras razones. Además, lo novedoso genera, en muchos casos, una especial preocupación y desconfianza, excepto que lleve consigo una ventaja claramente perceptible por el consumidor.

Principios básicos

La experiencia ha demostrado la necesidad de adoptar medidas encaminadas a garantizar que no se comercialicen alimentos que no sean seguros y que existan sistemas para identificar y afrontar eventuales problemas de seguridad alimentaria.

La cadena de producción alimentaria a través de la cual los alimentos llegan al consumidor es de una gran complejidad. La seguridad debe garantizarse en todos los eslabones de esta cadena; el lema es “desde la granja hasta la mesa”, en todos los sectores y para todas las procedencias, e implica la identificación de posibles puntos de contaminación a lo largo de toda la cadena alimentaria, considerada como un proceso continuo, y la implementación de controles para prevenir problemas.

Los sectores que operan directamente con los alimentos (ganaderos, agricultores, fabricantes, manipuladores) son los que tienen la principal responsabilidad en seguridad alimentaria, pues son los que están en mejores condiciones para diseñar un sistema seguro de sus suministros. Las autoridades competentes controlan y garantizan el cumplimiento de estas obligaciones mediante los sistemas nacionales o zonales de vigilancia y control. En la Unión Europea existe un control supranacional, ya que la Comisión evalúa la capacidad y buen hacer de las autoridades nacionales mediante auditorías e inspecciones. Junto a todo ello, los consumidores han de saber que ellos deben almacenar, manipular o cocinar de manera apropiada, y cómo hacerlo.

Análisis de riesgos en materia de seguridad alimentaria

El análisis del riesgo es el método que fundamenta el desarrollo de directrices, normas y otras recomendaciones para la seguridad alimentaria. Se compone de tres elementos: a) determinación o evaluación del riesgo (basada en criterios científicos); b) gestión del riesgo (política); y c) información o comunicación del riesgo. Es una disciplina emergente y sus bases metodológicas se encuentran en fase de intenso desarrollo.

La determinación o evaluación científica del riesgo es un proceso que llevan a cabo comités científicos y que comprende al menos las siguientes etapas:

- Identificación del posible problema de seguridad alimentaria y análisis del contexto en el que acontece.

- Establecimiento de las características del riesgo y justificación de cualquier directriz, juicio de valor o estrategia aplicada en el proceso de evaluación del riesgo.
- Elucidación de los mecanismos que convierten a un determinado factor o condición en posiblemente peligroso para la salud.
- Consideración de los resultados del estudio y evaluación del riesgo. Valoración de posibles opciones aplicables en la gestión del riesgo.

Organismos de evaluación científica de los riesgos en alimentación (Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria)

Probablemente, la Unión Europea y Estados Unidos mantienen el suministro de alimentos más seguro del planeta.

En Estados Unidos, la FDA (*The Food and Drug Administration*) (1, 2) y los Departamentos de Agricultura y de Salud de los estados, así como los locales, controlan la seguridad alimentaria de una manera estructurada desde hace años.

En Europa, la consideración de la seguridad alimentaria y los sistemas de evaluación científica de los problemas han experimentado importantes mejoras en los últimos años, no ajenos a los diferentes episodios de crisis alimentarias. Hasta 1996, la Unión Europea tenía una estructura de asesoramiento científico vinculada a direcciones generales más relacionadas con las industrias y el comercio y no era tan evidente, quizás, su conexión con el interés por la salud del consumidor. En 1997 se produjo la renovación, con la refundación del Comité Científico de la Alimentación Humana (*Scientific Committee on Food* [SCF]) y otros siete comités, y la creación del Comité de Coordinación (*Scientific Steering Committee* [SSC]) a partir de otoño de 1997. Esto supuso una completa reorganización del asesoramiento científico de la Comisión Europea y materializaba, en gran medida, el compromiso europeo (Tratado de la Unión Europea) de avanzar en las políticas conjuntas de seguridad alimentaria y salud pública. Hoy día, los paneles científicos de la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority* [EFSA]) constituyen el referente sobre el que poco a poco se consolida la confianza de los consumidores.

La credibilidad conseguida por los actuales Comités y Paneles Científicos Europeos, o la de instituciones como la FDA americana, no es ajena a la aplicación de los principios fundamentales de transparencia, excelencia e independencia. Las opiniones se adoptan por mayoría, pero se incluye cualquier opinión minoritaria. Las opiniones (y también las actas de las sesiones) son inmediatamente publicadas con todo detalle a través de Internet. De este modo, todos los intereses individuales, empresariales o sectoriales tienen igual acceso a la información, lo que facilita una gestión participativa de los problemas.

Comité Científico de la Alimentación Humana (hasta 2002)

El Comité Científico de la Alimentación Humana se ha encargado hasta 2002 del asesoramiento y la evaluación científica en el campo de la salud del consumidor y la seguridad alimentaria. La evolución de las políticas de seguridad alimentaria en la Unión Europea no ha estado ajena a episodios concretos de alarmas alimentarias, como el mal de las vacas locas u otras controversias. En 1996, el Parlamento Europeo expresó su preocupación por el asesoramiento científico de la Unión Europea en temas de seguridad alimentaria; en particular, la necesidad de una mayor vinculación de este asesoramiento con el interés público y por la salud del consumidor, por lo que el SCF (junto a otros comités científicos) se reformó profundamente en 1997, al ser ubicado en la Dirección General de Salud y Seguridad del Consumidor, y fortalecido con un notable incremento de recursos. La reforma supuso un gran cambio cualitativo en el enfoque de la Comisión y, en particular, se renovaron los procedimientos para asegurar los principios de excelencia, independencia y transparencia en la selección de científicos y expertos en todos los ámbitos. Los grupos principales a través de los cuales se han ido articulando los trabajos del SCF eran: aditivos, contaminantes, higiene y microbiología, nuevos alimentos y procesos (incluidos los transgénicos), nutrición y productos dietéticos, materiales en contacto con alimento y concentraciones máximas tolerables de ingesta de vitaminas y minerales. Varios de estos grupos de trabajo han pasado a transformarse en paneles científicos de la EFSA.

Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (desde 2003)

En Europa se ha avanzado cualitativamente en materia de seguridad alimentaria con la creación en 2002 de la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria, con sede en Parma (Italia), junto a otras acciones, tal como establece el Reglamento (CE) nº 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria (3).

La iniciativa responde a la corriente mayoritaria de opinión pública que va en el sentido de favorecer el fortalecimiento de la seguridad alimentaria para que sea capaz de afrontar futuros desarrollos en este sector que se prevén muy importantes, dadas las nuevas tendencias en la alimentación y el continuo crecimiento de la demanda de salud por parte del consumidor. La función clave de esta Autoridad, como la de sus comités científicos precursores (SCF), es el análisis experto y la evaluación científica de los riesgos y su información o comunicación a todos los sectores interesados y al público en general. En manos de los estados miembros y de la Comisión Europea queda la tarea de gestionar los riesgos.

En la Tabla 2 se describen los paneles científicos inicialmente establecidos en la EFSA. Su número y denominación están sujetos a posibles modificaciones por la Comunidad Europea, dependiendo de los desarrollos científicos y técnicos. Se

Tabla 2. Distribución de las tareas de evaluación científica entre los diferentes paneles establecidos en la EFSA (3).

- Panel de aditivos alimentarios, saborizantes, y materiales en contacto con los alimentos
- Panel de aditivos y productos o sustancias usadas en alimentación animal
- Panel de salud vegetal, protección de plantas y sus residuos
- Panel de organismos modificados genéticamente
- Panel de productos dietéticos, nutrición y alergias
- Panel de peligros biológicos
- Panel de contaminantes en la cadena alimentaria
- Panel de salud animal y bienestar

*El Panel que se encarga de la evaluación de Nuevos Alimentos es el de productos dietéticos, nutrición y alergias, y sobre él planea el esperado desarrollo de las "Alegaciones Nutricionales" y "Alegaciones de Salud".

cuenta además con un comité científico para coordinar los temas interdisciplinarios o aquellos que no estén cubiertos por ninguno de los paneles.

En España, la reciente creación de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AESA) constituye un exponente de la extensión de la reorganización europea a los sistemas operantes en los países miembros. Es un organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo que tiene como misión garantizar la seguridad y fomentar la salud de los ciudadanos, reduciendo los riesgos asociados a los alimentos, asegurando la eficacia de los sistemas de control y promoviendo el aumento de consumo de alimentos sanos al facilitar su accesibilidad y la información sobre los ellos (4, 5).

Evaluación científica de riesgos. Marco de la regulación específica de nuevos alimentos

Cualquier alimento o ingrediente alimentario que no se haya consumido de forma significativa en la Unión Europea antes del 15 de mayo de 1997 debe obligatoriamente ser evaluado respecto a su seguridad, de acuerdo con la legislación Europea de Nuevos Alimentos (6). Esta regulación cubre un amplio abanico de alimentos e ingredientes. Incluye, de manera general, los alimentos transgénicos, los alimentos e ingredientes que poseen una estructura molecular nueva; los que proceden de microorganismos, hongos y algas; los procedentes de animales y plantas en cuya reproducción se empleen métodos no tradicionales; y los obtenidos con nuevos procesos de producción que impliquen cambios significativos en la composición o estructura de los alimentos o ingredientes que afecten su valor nutricional, metabolismo o las concentraciones de sustancias no deseables.

Esta legislación establece, en suma, que para que pueda autorizarse la comercialización de un nuevo alimento o ingrediente alimentario se deben cumplir tres criterios: a) no debe suponer ningún riesgo para el consumidor; b) no debe inducir a error al consumidor; y c) no debe diferir de otros alimentos o ingredientes ali-

mentarios a los que vayan a sustituir, a fin de que su consumo normal no implique desventajas para el consumidor desde el punto de vista de la nutrición.

En cuanto a la seguridad, la evaluación científica de los nuevos alimentos, sean o no transgénicos y sean o no funcionales, debe basarse en toda la información científica relevante que esté disponible y, en particular, en los siguientes aspectos principales (6):

- Evaluación de la disponibilidad de suficientes especificaciones sobre el origen y composición del nuevo alimento que aseguren su identificación.
- Análisis de los efectos que puedan producir los procesos a los que pueda ser sometido el nuevo alimento.
- Información sobre los usos y características de los organismos (y sus productos) utilizados como fuente para producir nuevos alimentos.
- Análisis de los efectos de la modificación introducida sobre las propiedades del alimento. Consideración de los efectos intencionados y de los no intencionados. Análisis de los posibles impactos de tipo nutricional, toxicológico o microbiológico.
- Estudio de la estabilidad de la modificación introducida.
- Evaluación del impacto de la introducción del nuevo alimento sobre las pautas y hábitos de consumo en la población. Posibles cambios en la dieta.
- Análisis nutricional: composición e impacto previsible en la dieta de la población.
- Estudio del potencial alergénico y efectos en poblaciones sensibles.
- Información microbiológica y toxicológica.
- Cualquier información sobre los efectos de la exposición total o parcial de poblaciones humanas al nuevo alimento.

Con todo, en la perspectiva actual cabe contemplar, probablemente, la futura consideración específica de los nuevos aspectos “funcionales” de los alimentos, con directrices específicas que hoy se comienzan a implantar. Respecto a ello cobra especial importancia la regulación de las reivindicaciones, proclamas o alegaciones en relación con la salud que se definen en una clara frontera interdisciplinar (véase

“Alegaciones, proclamas o reivindicaciones de salud o de propiedades saludables” pág. 149).

Cabe añadir que la autorización de nuevos alimentos e ingredientes alimentarios puede seguir un procedimiento simplificado cuando se consideran sustancialmente equivalentes respecto a alimentos o ingredientes ya existentes.

Los alimentos con esteroides vegetales añadidos constituyen un ejemplo de nuevos alimentos que han superado la evaluación y pueden comercializarse con plenas garantías de seguridad en toda la Unión Europea.

Clarificación: alimentos funcionales, nuevos alimentos, alimentos con propiedades saludables y complementos alimenticios

En general hablamos de alimentos funcionales u otras denominaciones parecidas (*Foods for Specific Health Use* o *Specific Health Promoting Foods*) para referirnos al hecho de que algunos alimentos pueden afectar una o varias funciones del organismo y por ello tener una acción beneficiosa que va más allá de los efectos tradicionalmente considerados en nutrición, contribuyendo así a mantener o mejorar el estado de salud y bienestar o a reducir el riesgo de sufrir determinadas enfermedades o alteraciones (7-11). Un producto alimenticio puede ser funcional para la práctica totalidad de la población o sólo para una mayoría de personas de un subgrupo particular: por ejemplo las afectadas de un factor de riesgo cardiovascular, un desorden gastrointestinal o con un tipo de sobrepeso u obesidad.

Los alimentos funcionales continúan siendo alimentos, no son píldoras (en este sentido, la perspectiva europea difiere de la norteamericana (que contempla más los *nutraceuticals* o *pharmafoods*) y sus efectos deben producirse a las cantidades habituales en que consumimos los alimentos en nuestra dieta (9-11). Algunos alimentos funcionales se han incorporado a nuestra dieta más recientemente, han integrado cantidades mayores de determinadas vitaminas o minerales, componentes que reducen algunos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejem-

pló ácidos grasos omega-3, esteroleos vegetales que disminuyen las concentraciones sanguíneas de colesterol), etc. Numerosos alimentos tradicionales pueden considerarse funcionales desde el momento en que se ha visto que producen efectos beneficiosos particulares, como es el caso de varios componentes de la dieta mediterránea tradicional.

Sin embargo, en la legislación europea no existe la denominación alimentos funcionales, sino que se trata de un término utilizado en los ambientes científicos y en la industria.

En cambio, la legislación europea incorporará los términos *Nutritional Claims* (alegaciones nutricionales) y *Health claims* (alegaciones de salud o alegaciones de propiedades saludables) para los alimentos que para ser autorizados (publicidad, etiquetas, etc.) deberán contar con suficiente evidencia científica y sean así favorablemente evaluados por la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria. No se hablará de alimentos funcionales y sí de alegaciones de salud o de propiedades saludables, que se referirán a los potenciales efectos beneficiosos sobre nuestro organismo.

Se consideran complementos alimenticios aquellos productos cuyo fin sea el de complementar la dieta normal y consisten en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir, cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias. Sin embargo, la reciente legislación europea sólo incluye (en su Anexo II) vitaminas y minerales en la lista de 28 nutrientes autorizados para la fabricación de complementos alimenticios (12), dejando para más adelante el resto (aminoácidos, fibra, levaduras, numerosas sustancias bioactivas) que deberán esperar a una futura segunda fase para tener cabida en una regulación específica.

Los nuevos alimentos son todos aquellos (incluidos ingredientes) que no se hayan consumido de forma significativa en la Unión Europea antes del 15 de mayo

de 1997 y que, por tanto, deben haber sido evaluados, obligatoriamente, antes de su comercialización en el ámbito europeo de acuerdo con la legislación de Nuevos Alimentos (6). La valoración científica de tales nuevos alimentos se refiere básicamente a su seguridad. Por lo tanto, no puede deducirse que para todos los nuevos alimentos puedan alegarse propiedades saludables.

Puede haber nuevos alimentos que, adicionalmente al refrendo de su seguridad, sean merecedores de alegaciones nutricionales o propiedades saludables. Sin embargo, estas alegaciones, que son posibles en países como Estados Unidos o algunos países europeos particulares, no lo son todavía en Europa (considerada en su conjunto), pendientes del texto legislativo que se está discutiendo en el Parlamento Europeo.

Así, los esteroides vegetales cuentan con el refrendo europeo sobre su seguridad al haber sido evaluados como nuevos alimentos, así como con el beneficio de poder ostentar alegaciones en los países que tienen actualizada esta legislación, como el caso de Norteamérica (gracias a la Evaluación favorable de la FDA respecto a su relación preventiva de la enfermedad cardiovascular) o de diversos países europeos.

Bibliografía

- 1 FDA. *Food labeling: Health claims; plant sterol/stanol esters and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Interim final rule.* Fed Regist 2000; 65: 54686-54739.
- 2 FDA. *Food and Drug Administration Home Page 2004.* <http://www.fda.gov/>.
- 3 EC. *Regulation (EC) No. 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety.* Off J Eur Communities 2002; L31: 1-24.
- 4 AESA. Agencia Española de Seguridad Alimentaria 2004. <http://www.msc.es/aesa/>.

- 5 Aceves, MB. *Soil ergosterol, dimethyl sulphide reduction, and microbial biomass along a Zn concentrations gradient in soils from a mine spoil tip*. Bull Environ Contam Toxicol 2000; 64: 786-793.
- 6 EC. *Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel foods ingredients*. Off J Eur Communities 1997; L43: 1-7.
- 7 Diplock, AT, Aggett, PJ. *Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document*. Br J Nutr 1999; 81 (Suppl. 1): S1-S27.
- 8 Roberfroid, MB. *A European consensus of scientific concepts of functional foods*. Nutrition 2000; 16: 689-691.
- 9 Palou, A, Bonet, ML, Serra, F. *Study on 'Obesity and Functional Foods in Europe'*. Luxemburg: European Commission; 2002.
- 10 Palou, A, Pico, C, Bonet, ML. *Food Safety And Functional Foods In The European Union. Obesity As A Paradigmatic Example For Novel Food Development*. Nutr Rev 2004; 62: S169-181.
- 11 Palou, A, Serra, F, Pico, C. *General aspects on the assessment of functional foods in the European Union*. Eur J Clin Nutr 2003; 57 (Suppl. 1): S12-17.
- 12 EC. *Directive 2002/46/CE of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002, on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements*. Off J Eur Communities 2002; L188: 51-57.

Seguridad y eficacia de los esteroides vegetales

La seguridad y la eficacia son los dos aspectos clave a tener en cuenta en los alimentos funcionales. La seguridad en su más amplia acepción de inocuidad y de minimización de cualquier riesgo para la salud; y la eficacia, en cuanto al efecto beneficioso que se alega y que por lo tanto se espera del alimento.

En Europa, la seguridad en los alimentos está garantizada mediante la aplicación de una rigurosa evaluación científica, que se efectúa antes de su comercialización, y que se aplica a cualquier novedad en los alimentos y en los procesos de su obtención (1-6).

Mientras que muchos de los nuevos alimentos que consumíamos antes de 1997 no habían pasado por el filtro de una evaluación estricta respecto a su seguridad, la situación ha cambiado con la legislación de Nuevos Alimentos (7), de modo que desde el 15 de mayo de 1997 todos los nuevos alimentos son rigurosamente evaluados. En la pág. 151 se describe el caso emblemático de las margarinas enriquecidas con ésteres de esteroides vegetales (fitoesteroides) puesto que constituye el primer alimento funcional evaluado en cuanto a su seguridad en el marco global de la Unión Europea, de acuerdo con la Legislación Europea de Nuevos Alimentos (7). En suma, esta legislación establece que para que pueda autorizarse la comercialización de un nuevo alimento o ingrediente alimentario se deben cumplir tres criterios: a) no debe suponer ningún riesgo para el consumidor; b) no debe inducir a error al consumidor; y c) no debe diferir de otros alimentos o ingredientes alimentarios a los que vayan a sustituir, a fin de que su consumo normal no implique desventajas para el consumidor desde el punto de vista de la nutrición.

Respecto a la eficacia, la situación de la legislación en Europa presenta diferencias muy destacables respecto a países como Estados Unidos y Japón. Recientemente se está desarrollando una legislación que pretende armonizar las condiciones y la evidencia científica exigible para permitir que un alimento pueda incorporar alegacio-

nes nutricionales y de salud (8). Esta nueva legislación trata de afrontar la actual diversidad de normas que rigen en los distintos países europeos, cuyo rigor difiere de unos a otros, y que a menudo confunde al consumidor. Así, algunos alimentos se consideran saludables y se pueden comercializar con tales alegaciones sólo en algún(os) país(es), mientras que los que logran superar los diversos filtros se comercializan en prácticamente todos los países europeos.

Por su parte, países como Japón o Estados Unidos tienen ya una legislación bien establecida. Así, por ejemplo, en el caso de Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (9) ha autorizado la utilización de etiquetados y alegaciones de salud (*health claims*) sobre la asociación entre esteroides vegetales y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. En respuesta a la petición de las compañías interesadas, la FDA se pronunció en los términos siguientes: "De acuerdo con la totalidad de la evidencia disponible públicamente, la Agencia ha concluido que los ésteres de esteroides/estanoles pueden reducir el riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria" (9).

En general podemos convenir en que la eficacia de los alimentos funcionales debe establecerse claramente con suficientes evidencias científicas, incluyendo estudios en diversos modelos y sistemas experimentales, y estudios de intervención en poblaciones humanas, a corto y largo plazo, siguiendo pautas de consumo habitual y caracterizando adecuadamente las poblaciones diana (1, 2, 10-12).

En particular, como primer nuevo alimento de características claramente funcionales que ha accedido a la Unión Europea en su conjunto, las margarinas enriquecidas con ésteres de fitoesteroides se han evaluado con detenimiento respecto a su seguridad en humanos (13) (véase "Ejemplo emblemático en el desarrollo de alimentos funcionales: alimentos con esteroides vegetales" pág. 151).

De modo continuado se van concluyendo nuevos estudios que contribuyen a clarificar los efectos, el mecanismo de acción y la eficacia de los esteroides vegetales. Así, por ejemplo, un metaanálisis de 18 ensayos clínicos ha corroborado la eficacia de las margarinas que contienen esteroides y estanoles vegetales, sugiriendo que el consumo regular de 2 g/día disminuye significativamente (10%) las concentraciones sanguíneas de colesterol LDL en individuos de 40 a 59 años de edad (14).

Algunos estudios han analizado la evolución a largo plazo de la enfermedad cardiovascular cuando se sigue una dieta con alimentos enriquecidos en esteroides vegetales (15, 16) y, en todo caso, los estudios de intervención en humanos señalan que un descenso de los títulos de colesterol sérico se asocia a una reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular (17-19). En este sentido, se ha estimado que la reducción de las concentraciones de colesterol producida por las margarinas que contienen esteroides y estanoles vegetales se podría asociar con un descenso del 20% a 25% en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, lo cual constituiría un efecto incluso superior al esperado de reducir la ingesta de grasas saturadas hasta las cifras recomendadas (16, 18).

Adicionalmente, los estudios desarrollados con margarinas o grasas amarillas de untar enriquecidas con ésteres de esteroides vegetales se han extendido a toda una diversidad de alimentos (preparados lácteos, quesos, yogur, etc.) y bajo diversas condiciones. Sólo algunos de ellos se han autorizado en Europa, aunque cabe esperar que el enriquecimiento con esteroides vegetales se expanda aún más en el futuro inmediato.

Estudios toxicológicos y otros estudios de seguridad alimentaria de los esteroides vegetales

Son numerosos los estudios y evaluaciones de la seguridad alimentaria de los esteroides vegetales efectuados por grupos de investigación, centros, entidades e instituciones y organismos oficiales, así como en el ámbito internacional. Aquí nos referiremos principalmente al ámbito europeo y a las actuaciones cubiertas por el Comité Científico de la Alimentación Humana (*Scientific Committee on Food* [SCF]), organismo oficial para la evaluación científica de riesgos en materia de seguridad alimentaria en la Unión Europea entre 1997 y 2002. Hoy día (desde 2002) estas funciones las desempeña la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (EFSA) y, concretamente, por lo que se refiere a la evaluación de los nuevos alimentos, su Panel Científico de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA), comúnmente cono-

cido como Panel Científico de Nutrición (http://www.efsa.eu.int/science/nda/catin-dex_en.html).

Cabe hacer referencia a otros organismos y agencias de seguridad alimentaria (<http://www.food.gov.uk/>; <http://www.uark.edu/depts/fsc/othersites.html>), en particular a la FDA (9) (<http://vm.cfsan.fda.gov/list.html>). Sin embargo, no nos extenderemos en la evaluación de los esteroides como fármacos, como lo fue el beta-sitosterol, a pesar de la utilidad complementaria de esta información, ya que se han prescrito durante más 20 años con un excelente registro de seguridad (20, 21).

A menudo se destaca que la información toxicológica es fundamental en la evaluación de riesgos en los nuevos alimentos, pero también son muy importantes los estudios nutricionales, los estudios en humanos, la estimación de la exposición previsible (tasa de ingesta prevista), los estudios mecanísticos, etc., de modo que todas las evidencias deben considerarse en conjunto.

Especificaciones de la composición de esteroides vegetales

Las posibles fuentes de esteroides vegetales son muy diversas, pero sólo son seguras las que han superado la evaluación toxicológica (Tabla 1).

No puede esperarse una eficacia similar de todos los tipos de esteroides, aunque los estudios disponibles no son los más adecuados para precisar comparaciones. Se puede convenir en una eficacia similar de estanoles y esteroides (en general) para la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y lipoproteínas

Tabla 1. Perfiles de composición de esteroides vegetales aceptados por el SCF (23, 25) y aceptados y ampliados por el NDA de la EFSA (24) (valores en %).

	SCF 2000	SCF 2003	EFSA 2004
β-sitosterol	30-65	máx. 80	
β-sitostanol		máx. 15	máx. 35
Campesterol	10-40	máx. 40	
Campestanol		máx. 5	máx. 15
Estigmasterol	6-30	máx. 30	
Brasicasterol		máx. 3	
Otros esteroides vegetales	5	máx. 3	

de baja densidad (LDL), mientras que determinados compuestos, como los ésteres de dimetilesterol, producen un efecto muy débil (22).

En 2000, el SCF (13) consideró los estudios sobre una formulación específica (propuesta por Unilever) consistente en ésteres de esteroides vegetales para su utilización como ingredientes en un nuevo alimento particular, la margarina pro.activ, cuyo perfil de esteroides vegetales (porcentajes en peso del total de esteroides) se compone de betasitosterol (30% a 65%), campesterol (10% a 40%), estigmasterol (6% a 30%) y un total de 5% de otros fitoesteroides, y aceptó el nuevo alimento (13).

La seguridad en el uso de esteroides vegetales y sus ésteres con ácidos grasos se consideró demostrada sólo para estas mezclas, a las cuales debía ajustarse la especificación del nuevo producto (y de cualquier otro derivado).

En su segunda opinión sobre el uso de esteroides vegetales (que contienen fitoesteroides no esterificados y algunos estanoles) que enriquecen diversos productos (panadería, *snacks*, píldoras de goma arábiga, salchichas, salsas, congelados y un ingrediente graso enriquecido en esteroides para utilizar en el yogur, queso fresco, margarina, y bebidas mixtas lácteo-frutas, propuestos por Diminicol, Oy Karl Fazer AB and Teriaka Ltd), el SCF amplió el perfil de fitoesteroides/fitoesteroides considerado aceptable: hasta un 80% de β -sitosterol, 15% de β -sitostanol, 40% de campesterol, 5% de campestanol, 30% de estigmasterol, 3% de brasicasterol y 3% de otros esteroides vegetales (23) (Tabla 1).

En la reciente opinión sobre esteroides vegetales del NDA de la EFSA (24) se ha aceptado una ampliación de estas especificaciones a β -sitostanol (35%) y campestanol (15%) (Tabla 1). Existen tres opiniones posteriores:

- Sobre esteroides vegetales (fitoesteroides y ésteres de fitoesteroides) para su uso en grasas de untar, salsas de aderezo, barritas, bebidas, productos tipo yogur, carnes preparadas, propuesta por ADM (26).
- Sobre productos lácteos, de panadería, productos cárnicos, grasas comestibles, condimentos o especias, salsas y bebidas, propuesta por Multibene (27).
- Una mezcla de esteroides y estanoles de origen vegetal de origen vegetal para su uso en bebidas lácteas propuesta por Forbes Medi-Tech (24).

Sin embargo, sólo se han autorizado una parte de las posibles aplicaciones en tipos concretos de alimentos.

El SCF y el NDA han señalado la necesidad de armonizar la metodología analítica, las diversas recomendaciones a tener en cuenta en la pureza y calidad de los esteroles vegetales utilizados, límites de contaminantes, y las medidas de gestión necesarias para minimizar la probabilidad de ingestas de esteroles vegetales superiores a 3 g/día, sobre todo teniendo en cuenta la posible acumulación de diferentes tipos de productos.

De la misma forma, ante el descenso de las concentraciones de betacaroteno producido por los esteroles vegetales, se ha recomendado que la comercialización de los alimentos enriquecidos con esteroles vegetales se acompañe de los consejos dietéticos apropiados de un consumo regular de frutas y verduras; y que se debe tener la precaución de no consumirlos en cantidades elevadas en situaciones en que los requerimientos de vitamina A son más elevados (embarazo, lactancia, infancia). Además, se ha de avisar a las personas afectadas por un error congénito del metabolismo poco frecuente (fitosterolemia) de la presencia de esteroles vegetales en los productos enriquecidos con ellos (23-28).

Estudios toxicológicos

El objetivo de las pruebas toxicológicas es determinar si una sustancia, al ser utilizada en la forma y la cantidad propuestas, puede representar algún riesgo apreciable para la salud de los consumidores. Los estudios deben aportar no sólo información relevante para el consumidor medio, sino también para los grupos de población con un patrón de consumo de alimentos, o con un estatus fisiológico o sanitario que puedan hacerlos vulnerables (por ejemplo corta edad, diabetes, embarazo, etc.). Aunque hay un marco de estudios de referencia y aplicación general, los requeridos se diseñan en función de la naturaleza de la novedad alimentaria, sus empleos y grados de uso en los alimentos propuestos.

La evaluación de seguridad en los enfoques toxicológicos habituales se basa, por lo general, en datos experimentales derivados principalmente de investigaciones sobre animales de laboratorio, en los cuales pueden experimentarse y analizar los efectos de dosis cientos de veces superiores a las que van a ser de uso habitual en humanos. Si la acción biológica de una sustancia se ha determinado cualitativamente y cuantitativamente mediante una serie de pruebas sobre animales de laboratorio, los márgenes de seguridad que se aplican en humanos pueden estimarse mediante una cuidadosa extrapolación. Si además hay estudios disponibles en humanos, como en el caso de los esteroles vegetales (véase “Estudios clínicos en humanos alimentados con esteroles vegetales” pág. 115), esta información constituye un complemento de gran valor en el establecimiento de la seguridad alimentaria. Además, también pueden emplearse datos de humanos procedentes de uso médico, datos epidemiológicos, o estudios específicos sobre grupos de exposición crítica.

Los principales tipos de estudios requeridos para la evaluación de la seguridad incluyen:

- Estudios de metabolismo y toxicocinética, cuyo diseño debe adaptarse de manera flexible a la sustancia específica que se está analizando. En principio son necesarios estudios completos en animales utilizando dosis únicas y repetidas. Los estudios *in vitro* también pueden aportar información útil. En general, los estudios en humanos son complementarios, pero de gran utilidad para interpretar toda la información en el contexto de la especie humana.
- Estudios de toxicidad subcrónica, muchas veces considerados centrales en una evaluación toxicológica, y en los cuales se administra regularmente el nuevo componente a través de la dieta durante un periodo de 90 días y que comprenden subestudios realizados durante 14 o 28 días, que pueden permitir precisar los órganos diana y ayudar a la selección de las dosis apropiadas para los estudios de 90 días.
- Estudios de toxicidad genética, en los cuales se evalúa el posible potencial mutagénico y carcinogénico.

- Estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en varias generaciones.
- Otros estudios (por ejemplo inmunotoxicidad, alergenicidad, reacciones de intolerancia, neurotoxicidad, estudios sobre humanos voluntarios, estudios mecánicos y estudios especiales para explorar con más detalle ciertos efectos observados) pueden resultar necesarios para algunas sustancias, dependiendo de ciertos aspectos, como la estructura o clase, los usos, las propiedades toxicológicas conocidas o previstas, etc. Las decisiones respecto a si son necesarios otros estudios deberán tomarse caso por caso.

Los estudios de toxicidad crónica y carcinogenicidad, que cubren la mayor parte de la vida de los animales, se suelen requerir en la evaluación de nuevos aditivos. En los estudios de nuevos alimentos, en los que determinadas novedades puede preverse que van a incorporarse e incluso incrementar el consumo de ciertos alimentos, los estudios clínicos en humanos cobran una importancia creciente.

Estudios toxicológicos de los esteroides vegetales

En 2000 el SCF (13) consideró los estudios sobre la formulación específica de esteroides vegetales propuesta por Unilever (Tabla 1) para sus margarinas pro.activ y, previendo un consumo promedio de 20-30 g/día del nuevo alimento margarinas/grasas amarillas de untar con un máximo del 8% de fitoesteroides, lo consideró aceptable. La información toxicológica disponible abarcó estudios sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción de estos esteroides (29), estudios de toxicidad subcrónica (30), de genotoxicidad (31), de toxicidad en el desarrollo y en la reproducción (32), de actividad estrogénica potencial (33), estudios de la microflora y composición fecal (34, 35), además de estudios en humanos (35) y otros estudios (13). El SCF concluyó que no existen evidentes riesgos de seguridad de estos esteroides vegetales específicos.

Diversos estudios similares están disponibles para otros esteroides vegetales, los estanoles, también sin resultados adversos: genotoxicidad en las dosis del límite de solubilidad (36); toxicidad reproductiva en dos generaciones en ratas a concentraciones de hasta 4,4% de ésteres de estanol vegetal (equivalentes a 2,5% de estano-

les totales en la dieta) (37); toxicidad oral subcrónica (36) o toxicidad para el desarrollo (38) en ratas, aunque a concentraciones dietéticas del 5% la ingestión subcrónica de estas sustancias disminuyó las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles E y K y, en un grado inferior, las de la vitamina D. Este efecto también se observó en los títulos hepáticos de las vitaminas liposolubles, excepto la vitamina K que no se analizó (36).

El potencial mutagénico de los esteroides vegetales y de los ésteres de fitoesterol se ha estudiado más recientemente según un análisis de mutagenicidad en bacterias y un análisis *in vitro* de aberraciones cromosómicas, el análisis *in vitro* de mutación génica en células de mamífero y en dos estudios *in vivo* de mutagenicidad (análisis de micronúcleos en la médula de rata y análisis de la síntesis no programada de DNA en hígado) que se realizaron sólo con los ésteres de fitoesterol (31). Los fitoesteroides y los ésteres de fitoesterol no mostraron ninguna evidencia de actividad mutágena en ninguno de estos análisis. En este mismo estudio se analizaron, en dos análisis toxicológicos *in vitro* (análisis de mutagenicidad en bacterias y análisis *in vitro* de aberraciones cromosómicas), un producto de descomposición del colesterol, el 4-colesten-3-one, y un subproducto fecal importante, 5-beta-colestan-3-one, y no mostraron evidencia alguna de actividad mutágena en estos análisis (31).

En conclusión, el consumo de fitoesteroides se considera seguro según lo deducido de los estudios en modelos animales, sin efectos toxicológicos relevantes.

Estudios clínicos en humanos alimentados con esteroides vegetales

En humanos, la mayoría de los estudios se han dirigido a determinar la eficacia de los esteroides vegetales, en las dosis típicas, en cuanto a su capacidad de reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol, particularmente colesterol LDL, y sin afectar otros parámetros, como colesterol HDL, triglicéridos, etc. En ninguno de los casos se han descrito efectos secundarios o reacciones adversas, lo que complementa los resultados de los estudios toxicológicos en animales y otros estudios en

diversos sistemas y en modelos *in vitro* (véase “Estudios toxicológicos de los esteroles vegetales” pág. 114).

Efecto hipocolesterolémico de los esteroles vegetales

El efecto hipocolesterolémico de los esteroles vegetales se ha documentado y revisado ampliamente (28, 39). Las primeras observaciones del efecto hipocolesterolémico de los fitoesteroles datan de hace más de 50 años, cuando se observó que la alimentación de pollos con semillas de soja producía un descenso de las concentraciones de colesterol sanguíneo, mientras que efectos análogos fueron aportados en diversos estudios sucesivos, tanto en animales como en humanos (40). A partir de los años 1950 y hasta 1980 incluso se preparó un fármaco basado en betasitosterol [Cytellin, Eli Lilly] y se utilizó en Estados Unidos para tratar la hipercolesterolemia, sin que se describieran efectos adversos asociados. Es decir, los actuales desarrollos y usos de los fitoesteroles en alimentación funcional constituyen más bien un redescubrimiento de sus propiedades en unas condiciones del conocimiento científico y tecnológico que permiten su mejor aprovechamiento.

Una dosis diaria de 2 a 3 g de esteroles vegetales baja las concentraciones sanguíneas de colesterol LDL alrededor del 10% a 15% en diversas poblaciones, edades y condiciones, incluidos los niños y las personas bajo tratamiento farmacológico hipocolesterolémico.

Así, los efectos reductores del colesterol plasmático, sin afectar los títulos de colesterol HDL o triglicéridos, se constataron al revisar los resultados de varios ensayos doble ciego, controlados con placebo, efectuados en adultos humanos seleccionados al azar, y en los cuales se compararon diversos alimentos (trece margarinas, cinco mayonesas, un aceite de oliva y una mantequilla) con y sin los esteroles vegetales añadidos (14).

Diversos estudios han mostrado que 2 a 3 g de estanoles vegetales, en margarina o mayonesas, formando parte de una dieta moderada o rica en grasas, reducen perceptiblemente las concentraciones séricas totales de colesterol total y colesterol LDL sin afectar las concentraciones del colesterol HDL o los triglicéridos (41-54).

En una revisión de catorce ensayos con esteroides vegetales, con dosis diarias promedio entre 0,8 y 4,0 g/día, se constataron reducciones significativas en las concentraciones de colesterol total y LDL, sin cambios en las concentraciones séricas del colesterol HDL o de triglicéridos. La relación dosis-respuesta era lineal hasta una dosis de cerca de 2 g de esteroides vegetales por día (14). El consumo de más de 2,5 g al día tendría solamente un efecto hipocolesterolemico adicional marginal (45). Estos y otros resultados fueron revisados en 2002 por el SCF (28).

Estudios recientes

Los estudios clínicos en humanos llevados a cabo recientemente (en 2002 y hasta julio de 2004) son muy numerosos (15, 16, 21, 46-77). En ellos se han utilizado dosis de 1 a 9 g/día y no han demostrado efectos nocivos de los esteroides vegetales probados. Se han empleado diferentes tipos de alimentos como vehículo de los fitoesteroides vegetales o de sus ésteres con ácidos grasos, predominantemente margarinas, leche y derivados lácteos, pero los efectos de los esteroides vegetales han podido observarse incluso en bebidas no grasas (75), aunque no siempre (55).

Las recientes revisiones coinciden en señalar que con ingestas diarias regulares de 1,5 a 2,5 g se alcanza una reducción del colesterol LDL sanguíneo de un 10% o superior (16, 49, 52, 59, 64, 67-69, 72, 74, 77).

Un metaanálisis de 41 estudios clínicos ha mostrado que la ingesta de 2 g/d de esteroides vegetales reduce las concentraciones circulantes de colesterol LDL un 10% y que ingestas más elevadas añaden poco beneficio (21).

En resumen, la efectividad de los esteroides vegetales en los alimentos autorizados, y en otros estudiados, está avalada por los estudios científicos en humanos.

Estudios en niños

El número de estudios recientemente desarrollados en niños con hipercolesterolemia es importante (46, 47, 53, 56, 61) y muestra unos resultados de efectividad similares a los de los adultos en la reducción de las concentraciones de colesterol, sin que tampoco se hayan descrito efectos adversos, aunque deba considerarse la acción reductora de los esteroides vegetales sobre los títulos sanguíneos de provitamina A.

Eficacia de los esteroides vegetales en combinación con otros agentes hipocolesterolémicos

Los esteroides vegetales pueden ser una herramienta adicional en el tratamiento de las personas con hipercolesterolemia. En los estudios en que se ha investigado el efecto de los ésteres de esteroides vegetales de alimentos enriquecidos, consumidos por pacientes sometidos a tratamiento con fármacos hipocolesterolémicos (estatinas y fibratos) (78-80), se ha demostrado que la disminución de las concentraciones de colesterol LDL debida a los esteroides es adicional al efecto de los fármacos, y que es independiente del tipo de fármaco con el que se ha combinado.

Otros estudios han mostrado que las propiedades hipolipemiantes y modificadoras de eicosanoides de los aceites de pescado (ácidos grasos omega-3) no se alteran al acompañarse del efecto hipocolesterolémico de los fitoesteroides (81).

Población diana para el consumo de alimentos con esteroides vegetales

Resulta evidente que, en general, los individuos con hipercolesterolemia pueden beneficiarse de un buen aporte de fitoesteroides en su alimentación. En un principio, estos productos deberían reservarse, precisamente, para adultos que necesiten disminuir sus concentraciones totales de colesterol LDL debidas a hipercolesterolemia o, bajo control médico, en caso de estar sometidos a un programa de prevención secundaria tras un episodio aterosclerótico (82). No obstante, puede plantearse que los esteroides vegetales se utilicen en individuos normocolesterolémicos con otros factores de riesgo para padecer la enfermedad cardiovascular (como bajos títulos de colesterol HDL). En este sentido, estudios más amplios pueden ayudar a definir las posibles ventajas y ampliar la población diana. Por el momento, el etiquetado de este tipo de productos debe indicar para qué población son adecuados y en qué grupos debería evitarse su consumo (véase “Autorización de otros productos enriquecidos con esteroides vegetales” pág. 156).

En este sentido, en pacientes moderadamente hipocolesterolémicos, la combinación de terapia dietética y el uso de esteroides vegetales podría evitar la necesidad

de tener que seguir una terapia con fármacos destinados a reducir las concentraciones circulantes de colesterol o, en otros casos, ayudar a reducir las dosis utilizadas de estos fármacos (64). De hecho, se ha podido comprobar cómo una terapia concomitante con estatinas (inhibidoras de la hidroximetilglutaril-coenzima-A reductasa) y esteroles o estanoles (derivados de los esteroles vegetales) inhibe tanto la síntesis como la absorción de colesterol y el efecto hipocolesterolemizante es aditivo (78, 83, 84).

Del mismo modo, una terapia concomitante de este tipo podría ser especialmente útil en pacientes con hipercolesterolemia familiar que responden poco al tratamiento con estatinas (64).

Otro tipo de pacientes que podría beneficiarse del aumento del consumo de esteroles vegetales en su dieta es el que presenta hiperlipoproteinemia de tipo IIa o IIb (en el cual se encuentran elevadas las concentraciones de LDL o de LDL y VLDL, respectivamente), ya que se ha observado que la combinación de fibratos con margarinas ricas en esteroles vegetales también produce efectos hipocolesterolemizantes adicionales (85).

Grupos específicos de población que merecen cautela

Debido a los posibles efectos adversos de los esteroles vegetales que disminuyen las concentraciones plasmáticas de betacaroteno y tal vez de otras vitaminas liposolubles (véase “Biodisponibilidad de carotenoides y vitaminas liposolubles ante un consumo excesivo de esteroles vegetales en la dieta” pág. 120), su uso durante prolongados periodos de tiempo en niños podría representar un problema (82); además, existen indicios que sugieren que los fitoesteroles podrían causar colestasis en niños susceptibles (86). También habría que proceder con cautela en las mujeres embarazadas, ya que no hay datos suficientes sobre el efecto de estos compuestos en este grupo de población (82).

No obstante, se puede considerar el uso de fitoesteroles o alimentos suplementados con ellos como soporte dietético en niños moderada o gravemente hipercolesterolémicos, ya que el tratamiento convencional con estatinas podría suponer problemas, debido a que la seguridad de estos fármacos a largo plazo en niños y

adolescentes se desconoce aún bastante. Por ello, en países como Reino Unido se prescriben en raras ocasiones a este tipo de pacientes (64). De hecho, a los niños con hipercolesterolemia familiar se les ofrecen de forma rutinaria consejos sobre el tipo de dieta que deben seguir, y puede requerirse también la prescripción de un secuestrante de los ácidos biliares (una resina), aunque no suelen tolerarlos bien. Así pues, las margarinas (o similares) enriquecidas con fitoesteroles podrían ser una alternativa aceptable también en estos casos y útiles en combinación con una terapia baja en resinas, dado que sus mecanismos de acción son diferentes (64). A este respecto existen algunos estudios que sugieren, precisamente, la posible utilidad de estas grasas para untar en estos pacientes (42, 47).

Otro grupo particular de población que merece una mención especial, y debe evitar en lo posible toda ingesta de esteroides vegetales (y de colesterol), es el formado por aquellas personas que padecen un desorden genético, de herencia recesiva, denominado fitosterolemia o sitosterolemia. Por su parte, en principio, podrían considerarse también los portadores heterocigotos de la enfermedad, aunque son clínica y bioquímicamente normales, y existen algunos estudios que indican que el consumo de margarinas suplementadas con esteroides vegetales es tan eficaz en la reducción de las concentraciones circulantes de colesterol en estos individuos como en personas normales, sin presentar una fuerte acumulación de esteroides vegetales en el plasma (87).

Biodisponibilidad de carotenoides y vitaminas liposolubles ante un consumo excesivo de esteroides vegetales en la dieta

La principal preocupación sobre los esteroides vegetales es que su ingesta se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de carotenoides, así como de otros posibles nutrientes y vitaminas (E, K y D) liposolubles.

Generalmente, se acepta que la absorción de vitaminas liposolubles de la dieta, a pesar de las particularidades individuales, depende en gran medida de su incor-

poración a las micelas lipídicas mixtas, formadas en el intestino delgado durante la digestión de los alimentos. Por ello, el efecto de los esteroides vegetales que compiten con el colesterol en estas micelas, no resulta inesperado.

Aunque hay importantes variaciones, la eficacia de la absorción puede ser de alrededor del 40% para el colesterol y las vitaminas D, E y K, y en torno al 50% a 75% para el retinol (88, 89). La absorción del betacaroteno es particularmente variable, desde un 10% a un 90%, dependiendo de varias condiciones específicas (90-92). En general, la absorción del betacaroteno en humanos tiende a ser más o menos lineal hasta ingestas de 20-30 mg, saturándose si son más altas. Las concentraciones sanguíneas de betacaroteno reflejan aproximadamente, aunque de forma tardía, la ingesta y la absorción de este compuesto y se incrementan mucho en respuesta a la suplementación dietética, en contraste con lo que ocurre con las de vitamina A, que son mucho más estables. La vida media en el plasma de la vitamina A es diez veces mayor que la de los betacarotenos y puede reflejar los mayores almacenes de vitamina A en el organismo (88).

El SCF estimó que la ingestión de 20 g por día, durante un año, de productos que contenían un 8% de fitoesteroides libres reducía un 20% las concentraciones plasmáticas de betacaroteno (25). Aunque la concentración de betacaroteno todavía estaba dentro del amplio rango normal y de las variaciones estacionales normales, tal reducción en los títulos plasmáticos se pensó que podría llegar a ser relevante en sujetos con un estado no óptimo de vitamina A. Además, otras posibles ventajas de los carotenoides, no relacionados directamente con la formación de la vitamina A, podrían verse comprometidas (25, 28).

Analizando los datos disponibles en la literatura se ha calculado que las disminuciones de carotenoides plasmáticos llegan a un plató cuando las dosis de esteroides vegetales alcanzan cerca de 2,2 g/día (45).

En general, las alteraciones de las concentraciones del betacaroteno asociadas a la sobreingesta de esteroides vegetales se han confirmado en numerosos de los recientes estudios (71), por lo que resulta aconsejable acompañar la ingesta de esteroides vegetales con un mayor consumo de frutas y verduras, ricas en carotenoides.

En un estudio relativamente reciente (61), el consumo de ésteres de estanoles vegetales (3 g/día) bajó las concentraciones plasmáticas de varios carotenoides (alfacaroteno, betacaroteno, licopeno) y de xantofilas (luteína/zeaxantina y beta-riptoxantina). En este estudio, no se observó la reducción en las concentraciones plasmáticas de tocoferol descrita en otros. De hecho, las partículas de LDL resultaron enriquecidas en tocoferoles, mientras que los títulos de varios carotenoides no mostraron cambios y los de betacaroteno disminuyeron. Esto sugiere que las variaciones en las concentraciones sanguíneas de antioxidantes no se pueden explicar simplemente por una disminución en el número de partículas de LDL circulantes (61).

En un estudio del consumo durante un año de margarina enriquecida con ésteres de sitostanol (93), la disminución de las concentraciones plasmáticas de betacaroteno llegó a ser del 33,3% respecto a las de los controles. Cuando la concentración del betacaroteno se expresó en relación con la de colesterol, la diferencia era menor, pero todavía estadísticamente significativa. En este estudio no se hallaron efectos significativos sobre la vitamina D o las concentraciones de retinol, ni tampoco para los cocientes de concentraciones de alfatocoferol/colesterol y alfacaroteno/colesterol. Asimismo, se demostraba que las concentraciones séricas de alfatocoferoles y de carotenos (pero no de los de retinol y de vitamina D) estaban estrechamente asociadas a los indicadores de la absorción del colesterol (93). Otros estudios a largo plazo (52 semanas) (94) han mostrado resultados similares.

A parte de la disminución de las concentraciones plasmáticas de carotenoides y nutrientes liposolubles, no se han descrito otros cambios nutricionales relevantes.

Significado biológico de la reducción de las concentraciones plasmáticas de betacaroteno

La principal función, y bien conocida, de los carotenoides en humanos, particularmente el betacaroteno, es la de actuar como principal fuente de la vitamina A. A este respecto parece difícil que los cambios inducidos por los esteroides vegetales sobre el betacaroteno planteen algún problema serio, excepto en países donde es común la deficiencia de esta vitamina, o quizás en situaciones fisiológicas donde

sus requerimientos son mayores que en una situación normal (embarazo, lactancia, infancia). A esta idea contribuye el hecho de que en los estudios con alimentos enriquecidos con esteroides vegetales, las concentraciones plasmáticas de retinol no muestran cambios, a pesar de la disminución constante observada para los títulos de betacaroteno.

Además de su función de provitamina A, los carotenoides pueden participar en otras funciones tales como neutralizadores de radicales libres, antioxidantes y anticarcinogénicas y como reguladores de otras funciones celulares. Sin embargo, no hay evidencias consistentes de que una disminución de hasta un tercio de los títulos de betacaroteno, o de otros nutrientes por el consumo excesivo de esteroides vegetales, afecte a dichas funciones. Se requieren muchas más investigaciones antes de que puedan dilucidarse conclusiones definitivas.

Cabe mencionar que otros factores principales que afectan la biodisponibilidad de carotenoides son el contenido en fibra dietética y en grasa de la comida, la propia matriz del alimento, los procedimientos culinarios, la medicación hipocolesterolemiante, y otros factores. Para estos casos y, en particular, para el de la sobreingesta regular de esteroides vegetales, es interesante saber que un aumento moderado de los carotenoides dietéticos puede subsanar el problema.

Un estudio de Noakes y cols. (66) ha demostrado que cuando se consumen esteroides vegetales (2,3-25 g/día) en margarinas o grasas amarillas para untar, el consejo dietético de una porción diaria adicional de vegetales o fruta (con alto contenido en carotenoides) puede ser eficaz para el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de los carotenoides. Esto se observó en un estudio de tres semanas en 46 sujetos hipercolesterolémicos en un ambiente libre. El consejo dietético aumentó un 13% los títulos de betacaroteno en los sujetos que consumían la margarina control (libre de esteroides). Las concentraciones de colesterol LDL disminuyeron un 7,7% y un 9,5% después de consumir margarina enriquecida con ésteres de esteroles y estanol, respectivamente, y no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de betacaroteno (estandarizadas por el colesterol total más los triglicéridos) entre los controles, el grupo de los ésteres de esteroles y el de los ésteres de estanol.

Otros estudios han mostrado que los efectos de los esteroides vegetales sobre las concentraciones de carotenoides son leves o prácticamente indetectables si se mantiene una dieta equilibrada (70).

En todo caso, durante el consumo excesivo a largo plazo de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales, es conveniente recomendar una ingesta de betacaroteno de fuentes naturales, es decir, vegetales y frutas ricas en carotenoides, para compensar la reducción prevista de los títulos de betacaroteno y con otros nutrientes liposolubles.

Proliferación de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales. Ingesta máxima

El conocimiento de los beneficios de disminución del colesterol sanguíneo y su relación con la prevención de enfermedades cardiovasculares no debe llevar a un consumo excesivo de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales. No deben olvidarse los posibles riesgos de un consumo excesivo, en particular que el consumo de esteroides conlleva un descenso de la disponibilidad de betacaroteno (provitamina A) y quizás también afecta, en menor medida, la biodisponibilidad de otros nutrientes liposolubles.

Desde la introducción de la margarina pro.activ, enriquecida con esteroides vegetales, son numerosas las propuestas de extender el enriquecimiento en esteroides vegetales a varios productos alimenticios: grasas de untar, leche y productos lácteos, yogur, quesos, productos de panadería, bebidas diversas, productos cárnicos, salsas, etc. La tendencia a la proliferación de estos nuevos productos es la respuesta lógica de la industria alimentaria frente a una demanda creciente.

Hasta ahora, sólo algunos de ellos se han autorizado en Europa. La decisión de aprobar un nuevo producto con esteroides vegetales no puede basarse sólo en la evaluación de la seguridad de cada uno de ellos, considerados individualmente, ya que la disponibilidad en el mercado de todos podría dar lugar a un sobreconsumo de esteroides vegetales, en especial si los nuevos productos no se comercializan con la información suficiente.

Por esta razón, el SCF ha aportado un análisis general y recomendaciones sobre el uso de los esteroides vegetales, teniendo en cuenta la posibilidad de la existencia de diversas fuentes de esteroides vegetales en distintos alimentos (28).

Por un lado, parece claro que los máximos beneficios de reducción de las concentraciones de colesterol sanguíneo se alcanzan a dosis de 1,5 a 3 g por día, dependiendo del alimento enriquecido en esteroides vegetales, de la formulación de esteroides concreta, de los hábitos dietéticos y de otros factores. Por otro lado, no se ha establecido con suficiente precisión una ingesta diaria máxima tolerable para los esteroides vegetales debido a que no existen suficientes datos en humanos a dosis por encima de 6 a 9 g diarios, tomados regularmente y por un tiempo prolongado.

En estas condiciones, el SCF en sus recomendaciones a modo de conclusión, además de señalar el efecto reductor de las concentraciones de betacaroteno y otros posibles nutrientes liposolubles, estableció las siguientes precisiones: “Los beneficios de la utilización de alimentos enriquecidos con fitoesteroides (esteroides vegetales) con el propósito de ayudar a las personas con hipercolesterolemia a reducir sus concentraciones sanguíneas de colesterol LDL están bien avalados por la información científica disponible”, y a la postre, añadió “Los datos disponibles no proporcionan las bases suficientes para fijar, numéricamente, unas concentraciones máximas de ingesta diaria de esteroides vegetales. Considerando que las dosis observadas reducen el colesterol, en ausencia de evidencias de beneficios adicionales a dosis más elevadas, es prudente evitar ingestas de esteroides que excedan un margen de 1 a 3 g/día. Dado que numerosos alimentos se presentan como candidatos a ser enriquecidos con esteroides vegetales, se necesitan medidas adicionales de gestión para evitar ingestas excesivas”.

Las consecuencias de esta valoración del comité científico europeo han sido las medidas de etiquetado y de autorización de concentraciones máximas en diversos productos, la distribución de un máximo de esteroides vegetales en sus porciones, el etiquetado y las formas de difusión, etc., así como la autorización a un número prudente y de modo paulatino de nuevos productos para que el consumidor asimile la novedad y pueda utilizarlos conscientemente para que le ayuden a reducir sus concentraciones de colesterol.

Uno de los problemas que se plantean es el de las diferencias inevitables entre marcas distintas en cuanto a la forma de presentación, y la confusión que genera el uso simultáneo de varias de ellas con productos de apariencia similar, e incluso la existencia en el mercado de productos enriquecidos con otros esteroides vegetales, los cuales por haberse comercializado antes de 1997 no se han evaluado de acuerdo con la regulación europea de nuevos alimentos. Al respecto resulta necesario avanzar en la “armonización” de aspectos clave, como el etiquetado para todos los productos de este tipo, sean o no nuevos alimentos. En este sentido se ha creado el reciente Reglamento (CE) relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitoesteroides, ésteres de fitoesterol, fitoestanoles o ésteres de fitoestanol añadidos (95).

Comercialización de productos con esteroides vegetales y legislación sobre su etiquetado

El Comité Científico de la Alimentación Humana (SCF), en su “Visión general sobre los efectos a largo plazo del consumo de elevadas cantidades de fitoesteroides procedentes de diversas fuentes alimentarias, con especial atención a los efectos sobre las concentraciones de betacaroteno”, 26 de septiembre de 2000 (28), confirmó la necesidad de etiquetar los productos con esteroides y estanoles vegetales y sus ésteres con ácidos grasos conforme a las disposiciones de la Decisión 2000/500/CE de la Comisión, de 24 de julio de 2000, relativa a la autorización de la comercialización de las “grasas amarillas de untar con ésteres de fitoesterol” como nuevo alimento o nuevo ingrediente alimentario con arreglo al Reglamento (CE) no 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo.

Asimismo, el SCF indicó que no existen pruebas de que los consumos superiores a 3 g/día produzcan beneficios adicionales (en cuanto a los títulos de colesterol) y que, puesto que una ingesta elevada puede producir efectos indeseados, es prudente evitar las ingestas superiores a esta cifra. La consecuencia fue que los legisladores consideraron que los productos con fitoesteroides o fitoestanoles deberían presentarse en porciones únicas que contuvieran un máximo de 3 g o un máxi-

mo de 1 g de fitoesteroides (esteroides vegetales) o fitoestanoles (estanoles vegetales), calculados como esteroides o estanoles libres. De lo contrario, debería indicarse claramente lo que constituye una porción estándar del alimento, expresada en g o ml, así como la cantidad de esteroides o estanoles. En cualquier caso, la composición y el etiquetado de los productos deberían ser tales que los usuarios pudieran restringir fácilmente su consumo a un máximo de 3 g/día de fitoesteroides o fitoestanoles, o bien con una porción de 3 g como máximo, o bien con tres porciones de 1 g como máximo.

Así, se ha adoptado el Reglamento (CE) No 608/2004 de la Comisión de 31 de marzo de 2004, relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitoesteroides, ésteres de fitoesterol, fitoestanoles o ésteres de fitoestanol añadidos (95). A efectos de etiquetado, el fitoesterol, el éster de fitoesterol, el fitoestanol y el éster de fitoestanol se denominarán, respectivamente, “esterol vegetal”, “éster de esteroles vegetal”, “estanol vegetal” o “éster de estanol vegetal”, o bien, si procede, con sus formas plurales.

Las etiquetas de los alimentos o ingredientes alimentarios a los que se hayan añadido deberán incluir, en un formato que facilite su visión y lectura, las palabras “con esteroides/estanoles vegetales añadidos”. Además, se indicará que:

- El producto está destinado exclusivamente a las personas que desean reducir su colesterolemia y se indicará que debe evitarse un consumo superior a 3 g/día de esteroides o estanoles vegetales añadidos
- Los pacientes que toman medicamentos para reducir su colesterolemia sólo deben consumir el producto bajo supervisión médica.
- Se indicará, de manera fácilmente visible y legible, que el producto puede no ser nutritivamente apropiado para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y niños menores de cinco años.
- Se advertirá de que el producto debe consumirse como parte de una dieta equilibrada y variada que incluya el consumo regular de frutas y hortalizas para ayudar a mantener los títulos de carotenoides.

- Se incluirá una definición de porción del alimento o del ingrediente alimentario en cuestión (de preferencia en g o ml), indicándose la cantidad de esteroles vegetal o estanol vegetal que contiene cada porción.

Por su parte, los alimentos e ingredientes alimentarios con ésteres de fitoestanol añadidos, ya comercializados en la Comunidad (se refiere a los productos con estanoles comercializados antes de 15 de mayo de 1997 y que, por tanto, no entran en la legislación de nuevos alimentos), o las “grasas amarillas para untar con ésteres de fitoesterol añadidos” que fueron autorizadas por la Decisión 2000/500/CE de la Comisión, producidos después de que hayan transcurrido seis meses desde la entrada en vigor del presente Reglamento, deberán cumplir también las anteriores disposiciones relativas al etiquetado.

Efectos de la presencia natural de esteroles vegetales en ciertos alimentos

En contraste con los estudios de la suplementación se sabe mucho menos del efecto de las concentraciones bajas de fitoesteroles presentes de modo natural en las dietas actuales (96). En general se considera que estos títulos de esteroles vegetales pueden contribuir a alcanzar o mantener bajas concentraciones de colesterol, si bien este posible efecto a menudo puede pasar desapercibido.

Se ha descrito que los esteroles vegetales presentes de modo natural en el aceite de maíz (que contiene alrededor de 0,8% de fitoesteroles) pueden causar una reducción significativa de la absorción de colesterol (96). Por otro lado, en un estudio amplio realizado en una población en condiciones naturales, se ha observado que la ingesta elevada de esteroles vegetales se correlaciona inversamente con menores concentraciones de colesterol total y de colesterol LDL, lo que ha llevado a plantear que la reducción de las concentraciones de colesterol que se consiguen mediante intervención dietética se debe, en gran medida, al contenido de esteroles vegetales de las dietas aplicadas (48).

Cabe reflexionar sobre el hecho de que los aceites vegetales ya contienen fitoesteroides en cierta proporción y que el planteamiento de tratar de conservarlos no es desdeñable, frente a habituales procesos de refinado que eliminan, probablemente, gran parte de ellos.

Estudio de seguimiento postcomercialización de la margarina pro.activ enriquecida con esteroides vegetales

El estudio de seguimiento postcomercialización de la margarina enriquecida con esteroides vegetales constituye el primer y hasta ahora único ejemplo de tal tipo de estudio aplicado obligatoriamente a un nuevo alimento.

Como parte de la Decisión de la Comisión Europea 2000/500/EC que autorizaba (según la Regulación 258/97/EC) la comercialización en el mercado europeo de las “grasas de untar (margarinas) con fitoesteroides (esteroides vegetales) añadidos” como nuevo alimento o nuevo ingrediente alimentario, se decidió también que el peticionario (Unilever) recogiera datos con objeto de estimar en qué medida el producto alcanza al grupo de población diana (es decir, personas que intentan controlar sus elevadas concentraciones sanguíneas de colesterol), y valorar la exposición a los esteroides vegetales en otros grupos de población.

El SCF ha considerado y valorado favorablemente los resultados de este estudio (97).

Objetivo de los estudios postcomercialización

El desarrollo de un estudio postcomercialización de un producto no es una muestra de dudas sobre su eficacia y seguridad ni tampoco un ensayo clínico. Representa una posibilidad adicional en la investigación de la seguridad y eficacia del producto, más allá de lo habitualmente requerido en la alimentación humana. Pretende comprobar que no ocurren efectos adversos en las condiciones de consumo real durante tiempos prolongados (98).

Un estudio postcomercialización es un estudio observacional de un producto en el marco real de su distribución y comercialización, en las condiciones de consumo habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización, de modo que la asignación de un consumidor a una estrategia alimentaria concreta no está decidida de antemano por un protocolo de estudio, sino que estará determinada por la práctica habitual y la decisión individual de cada consumidor, influido por las condiciones de sus alegaciones o indicaciones autorizadas (etiquetado, publicidad, *claims*).

Los estudios observacionales postcomercialización, además de intentar averiguar la eficacia en el mundo real de un alimento funcional (que ha de haberse demostrado en ensayos clínicos), son una pieza adicional para completar el conocimiento de la seguridad, cuando la exposición al producto se incrementa en varias decenas o centenas de miles de personas, permitiendo la identificación de posibles efectos adversos no conocidos o imprevisibles previamente.

Descripción del estudio postcomercialización de Unilever

Para la organización de su estudio postcomercialización, Unilever tomó como punto de partida los estudios clásicos de seguimiento *postmarketing* que se utilizan para monitorizar los efectos secundarios de los productos farmacéuticos. En ellos, los resultados son proveídos regularmente a las agencias reguladoras y se opera en un escenario en el cual el acceso a las medicinas está cuidadosamente controlado, mediante prescripciones o recetas, y la disponibilidad está restringida en las farmacias o los hospitales, y con médicos y farmacéuticos que ejercen un papel principal como fuentes de información. Por el contrario, los alimentos están disponibles, sin necesidad de prescripción, en las tiendas o en los supermercados, y sin participación de expertos en seguridad alimentaria. Por lo tanto, un seguimiento *postmarketing* no resulta aplicable, directamente, a los alimentos. De ahí surge la denominación distintiva “estudio postcomercialización” propuesto para denominar al tipo de estudio realizado por Unilever, para distinguirlo del *postmarketing* utilizado en los estudios farmacéuticos, y respecto al cual presenta algunas analogías, pero tam-

bién diferencias esenciales. La principal es que la fuente más importante de información se obtuvo vía telefónica (a través de las líneas de consulta y cuidado del consumidor que tiene la empresa) y de encuestas en el mercado, efectuadas para comprobar que los hábitos de uso del nuevo alimento por el consumidor eran consistentes con las predicciones.

El estudio postcomercialización se aplicó exclusivamente al producto manufacturado por Unilever con la denominación pro.activ.

Las encuestas de mercado fueron encargadas a empresas especializadas de investigación de mercado en Holanda, Reino Unido, Francia, Alemania y Bélgica. Los datos proporcionaban información de qué, cuánto y cuándo se compraba, el tipo de compra, etc., en condiciones tales que los encuestados no sabían qué productos y, por lo tanto, no estaban influidos por ello.

El número de hogares registrados en cada país dependió del tamaño de la población (desde 3000 en Bélgica hasta 12.000 en Alemania). Los datos de mercado, obtenidos hasta el 1 de abril de 2001, correspondieron a unos 2000 hogares en total.

En principio, el estudio afrontaba la respuesta a tres preguntas:

- ¿Es el uso del producto el previsto/recomendado?
- ¿Son los efectos conocidos y colaterales los esperados?
- ¿Causa el producto efectos colaterales desconocidos?

Resultados del estudio sobre esteroides vegetales en productos pro.activ

Uso del producto

Entre un 75% y un 95% de los compradores tenían más de 45 años, del 62% al 82% pertenecían a hogares formados por una a dos personas, sin niños en el 79% a 91%. El 87% a 96% de los compradores regulares no tenían niños viviendo en sus casas.

La ingesta diaria estimada por hogar (basada en el número de productos comprados durante 12 a 13 semanas) variaba en los diferentes países, entre 3 g/día (Francia) y 12 g/día (Holanda y Alemania). Para los consumidores regulares, las

ingestas medias eran entre 15 y 18 g/día, valores que resultaron ser inferiores a los 20-30 g/día previstos.

En general no se observaron diferencias notables entre el consumo medio por hogar, independientemente de que lo conformaran una, dos, tres o cuatro personas, lo que indicaría que, dentro del hogar, el producto lo consume preferentemente o exclusivamente la persona interesada. El precio elevado puede ser decisivo a la hora de determinar que sólo los consumidores diana lo tomen.

Para los muy consumidores, los valores más altos que se encontraron fueron de 45 g/día (en Holanda, en el grupo percentil del 95% de los muy consumidores regulares).

En conclusión, los valores de ingesta encontrados resultaron ser inferiores a los previstos, por lo que se pudo concluir que no cabe esperar problemas de sobreconsumo. Cabe señalar que el estudio no abarcaba el consumo de otros productos enriquecidos con esteroides/estanoles vegetales distintos de la denominación pro.activ.

Información sobre efectos conocidos colaterales

Se aportaron diferentes estudios clínicos que confirmaron los conocidos efectos reductores del colesterol LDL sanguíneo sin afectar el colesterol HDL, los triglicéridos y otros parámetros.

Asimismo, se documentó el efecto depresor de las concentraciones plasmáticas de carotenoides, así como que una ración adicional de frutas y verduras era útil y suficiente para el mantenimiento estable de estos carotenoides (66) (véase “Biodisponibilidad de carotenoides y vitaminas liposolubles ante un consumo excesivo de esteroides vegetales en la dieta” pág. 120). Igualmente, se aportaron estudios sobre el consumo de alimentos con esteroides vegetales añadidos, en combinación con fármacos para la disminución de la hipercolesterolemia (66, 99) (véase “Efecto hipocolesterémico en los esteroides vegetales” pág. 116), que no señalaron efectos adversos.

Información de efectos inesperados y desconocidos

Unilever dispone de líneas telefónicas de atención al consumidor experimentadas y distribuidas en los diversos países. Mediante ellas se obtuvieron unos 84.000 contactos durante el primer año de estudio. Aproximadamente el 2% fueron quejas, incluidas 227 llamadas relacionadas con la salud. Para 148 llamadas no pudo excluirse,

directamente, la existencia de una relación causal entre el problema expuesto y el consumo de margarinas pro.activ, aunque la consulta tampoco pudo explicarse por las propiedades conocidas de los esteroles vegetales. La mayoría de los casos eran trastornos intestinales y una miscelánea de efectos que podían ser igualmente atribuibles a cualquier otra incidencia no relacionada con el nuevo alimento consumido.

Dado el consumo elevado de pro.activ en los países estudiados, se concluyó que el número de llamadas recibidas era relativamente pequeño, y que los aparentes problemas eran muy diversos, sin una vinculación con las propiedades de los esteroles vegetales, sin que se identificaran efectos inesperados y desconocidos de los alimentos enriquecidos con esteroles vegetales.

Conclusión general del estudio postcomercialización sobre esteroles vegetales en productos pro.activ

Como conclusión general, el estudio no señaló efectos adversos asociados al consumo de esteroles vegetales en las condiciones reales de consumo en los hogares. El estudio ha servido para mostrar que el producto lo compran predominantemente los adultos de más de 45 años, que viven con otra persona o viven solos, en general sin niños, y que tal vez corresponden a la población diana a la cual este nuevo alimento va dirigido; es decir, personas que conscientemente quieren reducir sus elevadas concentraciones sanguíneas de colesterol.

El consumo del nuevo alimento en las condiciones reales de mercado resultó inferior al previsto, sin que en ninguna de las poblaciones estudiadas se superasen los límites esperados.

En realidad, al no haberse descrito pautas para la realización de estudios postcomercialización relacionados con la industria alimentaria, el de Unilever constituye un elemento de referencia relevante para futuros estudios de este tipo.

Bibliografía

- 1 Palou, A, Pico, C, Bonet, ML. *Food Safety And Functional Foods In The European Union. Obesity As A Paradigmatic Example For Novel Food Development*. Nutr Rev 2004; 62: S169-181.

- 2 Palou, A, Serra, F, Pico C. *General aspects on the assessment of functional foods in the European Union*. Eur J Clin Nutr 2003; 57 (Suppl. 1): S12-17.
- 3 EC. *Directive 2002/46/CE of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002, on the approximation of the laws of the Member States relating to foods supplements*. Off J Eur Communities 2002; L188: 51-57.
- 4 EEC. *Directive 96/84/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996 amending Directive 89/398/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to foodstuffs intended for particular nutritional uses*. Off J Eur Communities 1997; L48: 0-21.
- 5 EEC. *Council Directive 89/398/EEC of 3 May 1989 on the approximation of the laws of the Member States relating to foodstuffs intended for particular nutritional uses*. Off J Eur Communities 1989; L186: 27-32.
- 6 EC. *Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements*. Off J Eur Communities 2002; L183: 51-57.
- 7 EC. *Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel foods ingredients*. Off J Eur Communities 1997; L43: 1-7.
- 8 EC. *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims made on foods*. Brussels, 16.7.2003 COM(2003) 424 final 2003.
- 9 FDA. *Food labeling: Health claims; plant sterol/stanol esters and coronary heart disease*. Food and Drug Administration, HHS. Interim final rule. Fed Regist 2000; 65: 54686-54739.
- 10 Roberfroid, MB. *A European consensus of scientific concepts of functional foods*. Nutrition 2000; 16: 689-691.
- 11 Hasler, CM. *Functional foods: Benefits, concerns and challenges-a position paper from the american council on science and health*. J Nutr 2002; 132: 3772-381.
- 12 Bellisle F, Blundell, JE, Dye, L. y cols. *Functional food science and behaviour and psychological functions*. Br J Nutr 1998; 80 (Suppl. 1): S173-193.
- 13 SCF. *Opinion of the SCF on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads.* SCF/CS/NF/DOS/1 Final. 2000.

- 14 Law, MR. *Plant sterol and stanol margarines and health*. West J Med 2000; 173: 43-47.
- 15 Hendriks, HF, Brink, EJ, Meijer, GW, Princen, HM, Ntanios, FY. *Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread*. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 681-692.
- 16 Miettinen, TA, Gylling, H. *Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases*. Ann Med 2004; 36: 126-134.
- 17 Gould, AL, Rossouw, JE, Santanello, NC, Heyse, JF, Furberg, CD. *Cholesterol reduction yields clinical benefit: Impact of statin trials*. Circulation 1998; 97: 946-952.
- 18 Law, MR, Wald, NJ, Thompson SG. *By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?* BMJ 1994; 308: 367-372.
- 19 Strandberg, A, Strandberg, TE, Salomaa, VV, Pitkala, K, Hapola, O, Miettinen, TA. *A follow-up study found that cardiovascular risk in middle age predicted mortality and quality of life in old age*. J Clin Epidemiol 2004; 57: 415-421.
- 20 Weizel, A, Richter, WO. *Drug therapy of severe hypercholesterolemia*. Eur J Med Res 1997; 2: 265-269.
- 21 Katan, MB, Grundy, SM, Jones, P, Law, M, Miettinen, T, Paoletti, R. *Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 965-978.
- 22 Trautwein, EA, Schulz, C, Rieckhoff, D, y cols. *Effect of esterified 4-desmethylsterols and -stanols or 4,4'-dimethylsterols on cholesterol and bile acid metabolism in hamsters*. Br J Nutr 2002; 87: 227-237.
- 23 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*. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf. 2003a.
- 24 EFSA-NDA-PANEL, Becker, L, Brasseur, D, Bresson, JL, y cols. *Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a Novel Food application from Forbes Medi-Tech for approval*

- of plant sterol-containing milk-based beverages* (Request N° EFSA-Q-2003-075). http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/216_en.html. The EFSA Journal 2003; 15: 1-12.
- 25 Scientific Committee on Food. *Opinion of the SCF on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads*. SCF/CS/NF/DOS/1 Final 2000.
- 26 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. 2003b.
- 27 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*. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf. 2003c.
- 28 Scientific-Committee-on-Food. *General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on beta-carotene*. SCF/CS/NF/DOS/20 ADD 1 Final 2002.
- 29 Sanders, DJ, Minter, HJ, Howes, D, Hepburn, PA. *The safety evaluation of phytosterol esters. Part 6. The comparative absorption and tissue distribution of phytosterols in the rat*. Food Chem Toxicol 2000; 38: 485-491.
- 30 Hepburn, PA, Horner, SA, Smith, M. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters—a novel functional food*. Food Chem Toxicol 1999; 37: 521-532.
- 31 Wolfreys, AM, Hepburn, PA. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 7. Assessment of mutagenic activity of phytosterols, phytosterol esters and the cholesterol derivative, 4-cholesten-3-one*. Food Chem Toxicol 2002; 40: 461-470.
- 32 Waalkens-Berendsen, DH, Wolterbeek, AP, Wijnands, MV, Richold, M, Hepburn, PA. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol esters—a novel functional food*. Food Chem Toxicol 1999; 37: 683-696.

- 33 Baker, VA, Hepburn, PA, Kennedy, SJ. y cols. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assays.* Food Chem Toxicol 1999; 37: 13-22.
- 34 Ayesh, R, Weststrate, JA, Drewitt, PN, Hepburn, PA. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine.* Food Chem Toxicol 1999; 37: 1127-1138.
- 35 Weststrate, JA, Ayesh, 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.
- 36 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.
- 37 Whittaker, MH, Frankos, VH, Wolterbeek, AP, Waalkens-Berendsen, DH. *Two-generation reproductive toxicity study of plant stanol esters in rats.* Regul Toxicol Pharmacol 1999; 29(2 Pt 1):1 96-204.
- 38 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(2 Pt 1): 227-233.
- 39 Chadwick, RS, Henson, S, Moseley, B y cols. *Functional Foods.* Springer, Germany 2003 (ISBN 3-540-20120-3).
- 40 Pollak, OJ. *Reduction of blood cholesterol in man.* Circulation 1953; 7: 702-706.
- 41 Gylling, H, Miettinen, TA. *Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment.* Diabetologia 1994; 37: 773-780.
- 42 Gylling, H, Siimes, MA, Miettinen, TA. *Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia.* J Lipid Res 1995; 36: 1807-1812.

- 43 Hallikainen, MA, Uusitupa, MI. *Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.* Am J Clin Nutr 1999; 69: 403-410.
- 44 Hallikainen, MA, Sarkkinen, ES, Uusitupa, MI. *Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner.* J Nutr 2000; 130: 767-776.
- 45 Plat, J, Kerckhoffs, DA, Mensink, RP. *Therapeutic potential of plant sterols and stanols.* Curr Opin Lipidol 2000; 11: 571-576.
- 46 Amundsen, AL, Ntanos F, Put, Nv, N, Ose L. *Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread.* Eur J Clin Nutr 2004.
- 47 Amundsen, AL, Ose L, Nenseter, MS, Ntanos, FY. *Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia.* Am J Clin Nutr 2002; 76: 338-344.
- 48 Andersson, SW, Skinner, J, Ellegard, L. y cols. *Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: A cross-sectional study.* Eur J Clin Nutr 2004.
- 49 Berger, A, Jones, PJ, Abumweis, SS. *Plant sterols: Factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients.* Lipids Health Dis 2004; 3: 5.
- 50 Bourque, C, St-Onge, MP, Papamandjaris, AA, Cohn, JS, Jones, PJ. *Consumption of an oil composed of medium chain triacylglycerols, phytosterols, and N-3 fatty acids improves cardiovascular risk profile in overweight women.* Metabolism 2003; 52: 771-777.
- 51 De Graaf, J, De Sauvage, Nolting, PR. y cols. *Consumption of tall oil-derived phytosterols in a chocolate matrix significantly decreases plasma total and low-density lipoprotein-cholesterol levels.* Br J Nutr 2002; 88: 479-488.
- 52 De Jong, A, Plat, J, Mensink, RP. *Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review).* J Nutr Biochem 2003; 14: 362-369.
- 53 De Jongh, S, Vissers, MN, Rol, P, Bakker, HD, Kastelein, JJ, Stroes, ES. *Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia.* J Inherit Metab Dis 2003; 26: 343-351.

- 54 Jenkins, DJ, Kendall, CW, Faulkner, D. y cols. *A dietary portfolio approach to cholesterol reduction: Combined effects of plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers in hypercholesterolemia*. *Metabolism* 2002; 51: 1596-1604.
- 55 Jones, PJ, Vanstone, CA, Raeini-Sarjaz, M, St-Onge, MP. *Phytosterols in low- and nonfat beverages as part of a controlled diet fail to lower plasma lipid levels*. *J Lipid Res* 2003; 44: 1713-1719.
- 56 Ketomaki, A, Gylling, H, Miettinen, TA. *Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject*. *J Lab Clin Med* 2004; 143: 255-262.
- 57 Ketomaki, AM, Gylling, H, Antikainen, M, Siimes, MA, Miettinen, TA. *Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia*. *J Pediatr* 2003; 142: 524-531.
- 58 Kozłowska-Wojciechowska, M, Jastrzebska, M, Naruszewicz, M, Foltynska, A. *Impact of margarine enriched with plant sterols on blood lipids, platelet function, and fibrinogen level in young men*. *Metabolism* 2003; 52: 1373-1378.
- 59 Lichtenstein, AH. *Plant sterols and blood lipid levels*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 147-152.
- 60 Matvienko, OA, Lewis, DS, Swanson, M. y cols. *A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men*. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 57-64.
- 61 Mensink, RP, Ebbing, S, Lindhout, M, Plat, J, van Heugten, MM. *Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations*. *Atherosclerosis* 2002; 160: 205-213.
- 62 Mussner, MJ, Parhofer, KG, Von Bergmann, K, Schwandt, P, Broedl, U, Otto, C. *Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake*. *Metabolism* 2002; 51: 189-194.
- 63 Naumann, E, Plat, J, Mensink, RP. *Changes in serum concentrations of noncholesterol sterols and lipoproteins in healthy subjects do not depend on the ratio of plant sterols to stanols in the diet*. *J Nutr* 2003; 133: 2741-2747.

- 64 Neil, HA, Huxley, RR. *Efficacy and therapeutic potential of plant sterols.* *Atheroscler* 2002; 3(Suppl. 3): 11-15.
- 65 Nestel, PJ. *Adulthood-treatment: Cholesterol-lowering with plant sterols.* *Med J Aust* 2002; 176(Suppl. 11): S122.
- 66 Noakes, M, Clifton, P, Ntanios, F, Shrapnel, W, Record I, McNerney, J. *An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations.* *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 79-86.
- 67 Ostlund, RE, Jr. *Phytosterols in human nutrition.* *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 533-549.
- 68 Ostlund, RE, Jr. *Phytosterols and cholesterol metabolism.* *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 37-41.
- 69 Quílez, J, García-Lorda, P, Salas-Salvado, J. *Potential uses and benefits of phytosterols in diet: Present situation and future directions.* *Clin Nutr* 2003; 22: 343-351.
- 70 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/stanol esters in the context of a controlled diet.* *Metabolism* 2002; 51: 652-656.
- 71 Richelle, M, Enslin, M, Hager, C. y cols. *Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of beta-carotene and alpha-tocopherol in normocholesterolemic humans.* *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 171-177.
- 72 St-Onge, MP, Jones, PJ. *Phytosterols and human lipid metabolism: Efficacy, safety, and novel foods.* *Lipids* 2003; 38: 367-375.
- 73 St-Onge, MP, Lamarche, B, Mauger, JF, Jones PJ. *Consumption of a functional oil rich in phytosterols and medium-chain triglyceride oil improves plasma lipid profiles in men.* *J Nutr* 2003; 133: 1815-1820.
- 74 Tapiero, H, Townsend, DM, Tew, KD. *Phytosterols in the prevention of human pathologies.* *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 321-325.
- 75 Thomsen, AB, Hansen, HB, Christiansen, C, Green, H, Berger, A. *Effect of free plant sterols in low-fat milk on serum lipid profile in hypercholesterolemic subjects.* *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 860-870.

- 76 Vanstone, CA, Raeini,-Sarjaz M, Parsons, WE, Jones, PJ. *Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons.* Am J Clin Nutr 2002; 76: 1272-1278.
- 77 Vorster, HH, Raal, FJ, Ubbink, JB, Marais, AD, Rajput, MC. *Phytosterols—a new dietary aid for the treatment of hypercholesterolaemia.* S Afr Med J 2003; 93: 581-582.
- 78 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.
- 79 Neil, HA, Meijer, GW, Roe, LS. *Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread.* Atherosclerosis 2001; 156: 329-337.
- 80 Nigon, F, Serfaty-Lacrosniere, C, Beucler, I, y cols. *Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: Effect of fibrate treatment.* Clin Chem Lab Med 2001; 39: 634-640.
- 81 Ewart, HS, Cole, LK, Kralovec, J, y cols. *Fish oil containing phytosterol esters alters blood lipid profiles and left ventricle generation of thromboxane a(2) in adult guinea pigs.* J Nutr 2002; 132: 149-152.
- 82 Lichtenstein, AH, Deckelbaum, RJ. *AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association.* Circulation 2001; 103: 1177-1179.
- 83 Gylling, H, Radhakrishnan, R, Miettinen, TA. *Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: Women and dietary sitostanol.* Circulation 1997; 96: 4226-4231.
- 84 Gylling, H, Miettinen, TA. *Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men.* J Lipid Res 1996; 37: 1776-1785.

- 85 Jones, P, Kafonek, S, Laurora, I, Hunninghake, D. *Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)*. Am J Cardiol 1998; 81: 582-587.
- 86 Clayton, PT, Whitfield, P, Iyer, K. *The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition*. Nutrition 1998; 14: 158-164.
- 87 Stalenhoef, AF, Hectors, M, Demacker, PN. *Effect of plant sterol-enriched margarine on plasma lipids and sterols in subjects heterozygous for phytosterolaemia*. J Intern Med 2001; 249: 163-166.
- 88 Olson, JA. *Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans*. Am J Clin Nutr 1987; 45: 704-716.
- 89 Blomhoff, R, Green, MH, Green, JB, Berg, T, Norum KR. *Vitamin A metabolism: New perspectives on absorption, transport, and storage*. Physiol Rev 1991; 71: 951-990.
- 90 Woutersen, RA, Wolterbeek, AP, Appel, MJ, van den Berg, H, Goldbohm, RA, Feron, VJ. *Safety evaluation of synthetic beta-carotene*. Crit Rev Toxicol 1999; 29: 515-542.
- 91 Scientific Committee on Food. *Opinion of the SCF on the safety of use of beta carotene from all dietary sources*. 7 September. 2000.
- 92 Scientific Committee on Food. *Opinion on the tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene*. SCF/CS/NUT/UPPLEV/37 Final 28 November 2000.
- 93 Gylling, H, Puska, P, Vartiainen, E, Miettinen, TA. *Retinol, vitamin D, carotenoids and alpha-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine*. Atherosclerosis 1999; 145: 279-285.
- 94 Brink, EJ, Hendriks, HFK. *Long-term follow-up study on the use of a spread enriched with plant sterols*. TNO report V 99.869 2000.
- 95 EC. COMMISSION REGULATION (EC) No 608/2004 of 31 March 2004 concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols, phytosterol esters, phytostanols and/or phytostanol esters. Off J Eur Communities 2004; L 97: 44-45.

- 96 Ostlund, RE, Jr., Racette, SB, Okeke, A, Stenson, WF. *Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans*. Am J Clin Nutr 2002; 75: 1000-1004.
- 97 SCF. *Post launch monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters"*. SCF opinion 2002.
- 98 Wal, JM, Hepburn, PA, Lea, LJ, Crevel, RW. *Post-market surveillance of GM foods: applicability and limitations of schemes used with pharmaceuticals and some non-GM novel foods*. Regul Toxicol Pharmacol 2003; 38: 98-104.
- 99 Hendriks, HFK, Ntanos, FY, Brink, EJ, Princen, HMG, Buytenket, DR, Meijer, GW. *One-year follow-up study on the use of a low fat spread enriched with plant sterol-esters*. Ann Nutr Metabolism 2001; 45 (Suppl. 1):100.

Alimentos funcionales o saludables

Durante estos años, frente a los problemas y cuestiones emergentes, el énfasis en Europa en temas de alimentación se ha puesto casi exclusivamente en garantizar la seguridad (la inocuidad de los nuevos alimentos y sus componentes y los procesos de obtención), un aspecto esencial que continuará siendo el eje de todos los análisis, pero al que se añade una creciente consideración de los posibles beneficios asociados a los alimentos y sus componentes en relación con la salud, tanto para la población general como para determinados subgrupos.

Entre los principales retos del momento se encuentra el de abordar las implicaciones de los nuevos conocimientos científicos y desarrollos tecnológicos en alimentación, así como las medidas normativas que afectarán a los denominados alimentos funcionales (1, 2) y que pueden incidir en la salud y el bienestar de los consumidores. No existe ninguna legislación europea específica respecto a los alimentos funcionales, ni siquiera se trata de una denominación que aparezca en la legislación, pero en este concepto se engloba la idea de ciertos alimentos que pueden tener una acción beneficiosa sobre diferentes funciones del organismo para mejorar la salud y el bienestar de los consumidores o reducir el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades (3). En consecuencia, a la hora de evaluar estos alimentos, la seguridad no es lo único a considerar sino que se ha de tener en cuenta otro aspecto clave: la eficacia.

Cabe mencionar la existencia de diferentes piezas de legislación europeas que cubren diversos aspectos específicos de seguridad alimentaria (http://europa.eu.int/comm/food/food/labellingnutrition/index_en.htm), como las relacionadas con los contaminantes, riesgos microbiológicos, higiene, radiación, alimentos dietéticos, alimentos fortificados y suplementos, aditivos, saborizantes, aguas, así como las cuestiones asociadas con los controles oficiales y los sistemas de alerta rápida.

Dependiendo del tipo de novedad de que se trate o que se quiera introducir, el marco para la evaluación de su seguridad corresponderá a un tipo u otro de legislación específica. En muchos casos, para los nuevos alimentos con propiedades interesantes para la salud procederá la aplicación de la legislación sobre nuevos alimentos (*Novel Foods*) (4), de suplementos (5) o la de alimentos para usos particulares (6, 7).

Así, mientras que los aspectos relacionados con la seguridad de los alimentos (funcionales o no) están razonablemente cubiertos por diferentes legislaciones europeas, la legislación relativa a la eficacia en Europa, a diferencia de Estados Unidos, se encuentra aún en sus primeros estadios, entre otras razones porque los propios criterios para establecer la validez de las alegaciones de salud (*health claims*) relacionadas con los alimentos se encuentran en fase de estudio y desarrollo.

Concepto de alimentos funcionales

Hoy día, la idea tradicional de una dieta adecuada en el mero sentido de proporcionar suficientes nutrientes que aseguren la supervivencia de un individuo, satisfacer sus necesidades metabólicas básicas y complacer su sensación de hambre es insuficiente (2, 3, 8). Además de ello y de lo relativo a la seguridad alimentaria, el énfasis se acentúa en la posibilidad de los alimentos para promocionar la salud, mejorar el bienestar y reducir el riesgo de enfermedades. Así, el concepto de “nutrición adecuada” tiende a sustituirse por el de “nutrición óptima”, y se habla de los alimentos funcionales u otras denominaciones parecidas (*Functional Foods*, *Foods for Specific Health Use* o *Specific Health Promoting Foods*), reflejando el hecho de que algunos puedan tener una acción beneficiosa que va más allá de sus efectos nutricionales básicos.

Los alimentos funcionales presentan la característica particular de que uno o varios de sus componentes (por ejemplo los esteroles vegetales), una determinada combinación de ellos, o la ausencia de alguno(s), afecta a una o varias funciones diana en un organismo, de modo específico y positivo, produciendo un efecto fisio-

lógico más allá del valor nutricional tradicionalmente considerado del alimento, contribuyendo así a mantener o mejorar el estado de salud y bienestar o a reducir el riesgo de sufrir determinadas enfermedades o alteraciones (3, 9, 10).

Numerosos alimentos convencionales de los que forman parte de la dieta mediterránea tradicional pueden considerarse funcionales una vez demostradas sus propiedades. Un producto alimenticio puede ser funcional para la práctica totalidad de la población o sólo para una mayoría de personas de un subgrupo particular, por ejemplo las afectas de un factor de riesgo cardiovascular, un desorden gastrointestinal o con sobrepeso u obesidad (1, 3, 11, 12). Los alimentos funcionales continúan siendo alimentos, no son píldoras (en este sentido, la perspectiva europea difiere de la norteamericana que contempla más los *nutraceuticals* o *pharmafoods*) y sus efectos deben producirse con las cantidades habituales en la dieta.

La eficacia de estos alimentos funcionales debe establecerse mediante evidencias científicas suficientes, incluyendo estudios en poblaciones humanas y efectuados para cada alimento funcional en las condiciones normales de consumo humano (13). En particular, debe resaltarse que el consumo de alimentos funcionales no debe contribuir a alterar los hábitos alimentarios saludables, la dieta equilibrada, y que su seguridad debe estar garantizada para el conjunto de la población.

Diseño de nuevos alimentos funcionales

El diseño de un alimento funcional requiere profundos conocimientos científicos. El primer paso en la investigación y el desarrollo de un alimento funcional puede ser la identificación de un compuesto que produce un efecto específico y beneficioso para la salud (por ejemplo los esteroides vegetales), después hay que elucidar la interacción de dicho compuesto con otros elementos de la dieta y conocer su función en el organismo en diferentes ámbitos (génico, bioquímico, molecular, celular, fisiológico). Abarcar dicho conocimiento requiere una investigación básica fundamental y el conocimiento del mecanismo de acción. A partir de dicha base se puede definir un efecto funcional que debe demostrarse en modelos relevantes

y, posteriormente, evaluar su eficacia en humanos mediante estudios que puedan demostrar una relación estadística y válida entre la ingesta y el beneficio específico que se le supone (3, 9). La identificación y validación de biomarcadores adecuados es de gran ayuda (9), como por ejemplo las concentraciones sanguíneas de colesterol LDL respecto a las enfermedades cardiovasculares. Un aspecto importante es evaluar los márgenes de seguridad para las dosis efectivas productoras de efectos funcionales, que deben ser seguros y aplicables a todos los principales grupos de población, incluidos aquellos a los cuales no va dirigido el eventual alimento funcional.

Evaluación de la seguridad y la eficacia de los alimentos funcionales

Los alimentos funcionales son una novedad en Europa, por lo que en su desarrollo se deben tomar en cuenta marcos legislativos amplios que pueden variar dependiendo del caso. En cualquier supuesto, sin embargo, una correcta evaluación debe contemplar dos aspectos: seguridad y eficacia.

En Europa, la seguridad queda garantizada por las evaluaciones científicas que se realizan bajo la cobertura de las diferentes normas que se ocupan de controlar cualquier novedad en alimentos y en los procesos de obtención (véase “Estudios toxicológicos y otros estudios de seguridad alimentaria de los esteroides vegetales” pág. 109). Respecto a la eficacia, la evolución de la situación europea se concentra en la aplicación de nuevas normas, armonizadas, sobre alegaciones de salud o de propiedades saludables.

Existen algunos ejemplos de nuevos alimentos que se consideran funcionales, como los esteroides vegetales (14-19) que se han evaluado recientemente en Europa (20, 21) (véase “Ejemplo emblemático en el desarrollo de alimentos funcionales: alimentos con esteroides vegetales” pág. 151). Dicha evaluación se ha concentrado en los aspectos de la seguridad, sin prácticamente entrar a mencionar rasgos de eficacia y posibles beneficios.

Para reforzar estas evaluaciones, en ocasiones se puede considerar el recurso de estudios de seguimiento *postmarketing* (*Post Launch Monitoring*), como estrategia adicional frente a incertidumbres que sólo pueden resolverse con un análisis histórico (22) (véase “Estudio de seguimiento postcomercialización de la margarina pro.activ enriquecida con esteroides vegetales” pág. 129).

Alegaciones, proclamas o reivindicaciones de salud o de propiedades saludables

A los consumidores les preocupa cada vez más la manera en que la alimentación afecta a su salud. Por ello, la industria alimentaria ha reaccionado con una información nutricional más detallada en el etiquetado y, con frecuencia, declaraciones relativas a los efectos beneficiosos de algunos alimentos o componentes.

El principio fundamental que define las proclamas o alegaciones de salud en los alimentos es que deben probarse científicamente, los mensajes no deben ser ambiguos y han de estar claros para el consumidor. Probablemente, la definición más acertada de “alegación” es la establecida en 1991 por el *Codex Alimentarius* (23): “Cualquier representación que afirma, sugiere o implica que un alimento tiene ciertas características relacionadas con su origen, propiedades nutricionales, naturaleza, producción, procesado, composición o cualquier otra cualidad”. Sin embargo, el término de “alegación de salud” es interpretado de diferentes maneras según el país.

En Japón, la investigación y las aplicaciones sobre alimentos funcionales empezaron activamente ya a principios de los años 1980 y en 1986 se pusieron en práctica los primeros programas específicos. En 1991 se introdujo el concepto de “alimentos para usos específicos en el fomento de salud” (*Foods for Specified Health Use* [FOSHU]), como el de alimentos que se pueden usar para mejorar la salud de las personas y cuyo efecto específico sobre ella se puede alegar como un valor añadido. Las autoridades holandesas han sugerido más recientemente un término similar: “alimentos que promueven específicamente la salud”.

En Europa, la Comisión Europea ha adoptado (16 de julio de 2003) un proyecto de reglamento relativo a las declaraciones sobre propiedades nutritivas y saludables de los alimentos, incluidos los complementos alimenticios (24). La propuesta de reglamento afronta el aportar seguridad jurídica y precisará las condiciones de utilización de las declaraciones sobre propiedades nutritivas y saludables de los alimentos, prohibiendo algunas y evaluando la pertinencia de las alegaciones, científicamente, y considerando la utilización de éstas en función del perfil nutricional de los productos alimenticios.

Las alegaciones son de dos tipos : a) alegaciones nutricionales referidas al contenido de los alimentos (responden a la pregunta ¿Qué comemos?), por ejemplo las de tipo “ricos en un componente” deberán contener al menos la cantidad mínima establecida para dicho componente) y b) alegaciones de salud o de propiedades saludables (responden a la pregunta ¿Cuáles son los efectos en el organismo?).

Sólo se pueden autorizar a escala comunitaria las declaraciones que puedan demostrarse tras haber sido objeto de una evaluación por parte de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Los fabricantes de productos alimenticios tienen así la posibilidad de utilizar declaraciones pertinentes, destacando la posible influencia de un producto en la reducción del riesgo de enfermedades, y, si se produce una correcta implementación de las normas, los consumidores podrán fiarse de declaraciones claras y verificables.

La importancia de la regulación de las alegaciones de salud de los alimentos es fundamental en los desarrollos relacionados con los productos alimenticios, en muchos sentidos, dada la actual situación de pujanza, y a la vez de ambigüedad, que rodea las alegaciones que aparecen en los anuncios, etiquetas, etc., relacionadas con la nutrición y la salud. Se prevé un incremento del sector de alimentos relacionado con propiedades beneficiosas para la salud.

De este nuevo enfoque respecto a las declaraciones sobre las propiedades saludables se desprende que las informaciones relativas a los productos alimenticios y a su valor nutricional utilizadas en el etiquetado, la comercialización y la publicidad deberán ser claras, precisas y pertinentes, además de demostrables.

En su conjunto, cabe destacar que se mantiene el principio básico de la nutrición de que no existen “buenos alimentos” y “malos alimentos”, sino más bien “buenas dietas” y “malas dietas”. Todos los alimentos pueden incluirse en una dieta alimentaria variada a largo plazo.

Ejemplo emblemático en el desarrollo de alimentos funcionales: alimentos con esteroides vegetales

La autorización de las margarinas enriquecidas con esteroides vegetales (fitoesteroides), como nuevo alimento, constituyó un hito en Europa al producirse la aceptación formal con todas las garantías de seguridad de un alimento funcional como un nuevo alimento.

Los fitoesteroides (esteroides y estanoles) son sustancias de origen vegetal que habían despertado y tienen gran interés por su capacidad de reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol, pudiendo desempeñar un papel relevante en la protección frente a la arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares asociadas en los individuos que sufren hipercolesterolemia (16-19, 25).

Los fitoesteroides tienen una estructura similar a la del colesterol y compiten con él en la formación en el intestino de las micelas lipídicas mediante las cuales tiene lugar su absorción; afectan también al sistema específico de transporte de colesterol a través de las membranas y pueden actuar sobre otros procesos celulares. Se considera que su aportación a la dieta (entre 1 y 3 g/día) es eficaz para la disminución de los títulos circulantes de colesterol LDL sin afectar negativamente el colesterol HDL u otros procesos, excepto la absorción de ciertos nutrientes liposolubles, en particular el betacaroteno (26), por lo que se recomienda que su ingesta continuada vaya acompañada de una dieta abundante en verduras y frutas ricas en betacaroteno y vitaminas liposolubles.

La introducción de productos funcionales con fitoesteroides, inicialmente en Finlandia (enriqueciendo con estanoles) y, sobre todo, a partir de la autorización como nuevo alimento de margarinas enriquecidas en ésteres de fitoesteroides (8%)

para su comercialización en la Unión Europea en 2000 (27), ha dado paso al planteamiento de numerosas iniciativas para enriquecer diversos alimentos (desde productos de panadería a bebidas) con fitoesteroles. Ello plantea a su vez cuestiones (alegaciones o *health claims*, etiquetado, interacciones, ingesta acumulada de principios activos, aspectos económicos y éticos, etc.) no sólo respecto al caso particular sino al panorama que se abre en todo el sector alimentario relacionado con la salud, con la posibilidad de numerosos productos enriquecidos de diverso tipo y condición.

Principales conclusiones de la evaluación científica europea de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales

A continuación se exponen las principales conclusiones alcanzadas por el SCF sobre el consumo de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales, un estudio que parte de la consideración de la posible existencia de diversos alimentos enriquecidos, de distintas marcas, etc., que pone su atención en el efecto de los esteroides vegetales sobre la disponibilidad de los carotenoides de la dieta y que, en suma, establece la referencia de 3 g/diarios como umbral prudente para la ingesta de esteroides vegetales.

Conclusiones del SCF sobre el consumo de esteroides vegetales (28)

Los beneficios de utilizar alimentos enriquecidos con fitoesteroides para ayudar a las personas hipercolesterolémicas a reducir las concentraciones de colesterol LDL en sangre están bien documentados en la bibliografía disponible. Un consumo diario del orden de 1 a 3 g de esteroides vegetales disminuye dichas concentraciones en un 5% a 15%, en diferentes grupos de población, edades y condiciones, pero no se han establecido relaciones exactas entre dosis y respuesta en diferentes productos enriquecidos con fitoesteroides. No existe ningún otro efecto sobre los títulos de colesterol derivado de un consumo de fitoesteroides superior a 1 o 3 g al día.

Sin embargo, los esteroides y los estanoles vegetales afectan a la absorción de carotenoides tal y como se deduce de la reducción de sus concentraciones en sangre. Otras vitaminas liposolubles, como la vitamina E y los tocoferoles, también pueden verse afectadas, aunque de forma menor que el betacaroteno. Este problema, los efectos observados y los posibles mecanismos implicados se deben tener en

cuenta para evaluar de forma apropiada los riesgos asociados con el consumo de productos enriquecidos con fitoesteroles, especialmente bajo una perspectiva a largo plazo. La disminución de los carotenoides en sangre parece estancarse cuando las dosis de esteroles o estanoles alcanzan los 2,2 g/día y se acumula una reducción del 33% tras un año de consumo de margarina enriquecida a una relación de 3 g/día. Las consecuencias para la salud humana de este descenso continuo de concentraciones de betacaroteno en sangre son muy conocidas. Los mecanismos que regulan la biodisponibilidad del betacaroteno admiten una amplia gama de variaciones en la absorción y los títulos circulantes de carotenoides. No se deduce una gran preocupación respecto al papel del betacaroteno como precursor de la vitamina A, excepto en situaciones en las cuales las necesidades de vitamina A son superiores a las normales, como el embarazo, la lactancia o la infancia. No pueden extraerse conclusiones definitivas en otros papeles fisiológicos específicos ni beneficios del betacaroteno, ya que aún tienen que establecerse.

En general, se acepta que las dosis de hasta 10 mg/día de betacaroteno en frutas y verduras ricas en carotenoides, que provocan un aumento significativo de la concentración de betacaroteno en sangre, pueden ser beneficiosas para la salud. En este contexto, el Comité recomienda el uso de fuentes naturales de betacaroteno, por ejemplo frutas y verduras ricas en carotenoides, para equilibrar la reducción esperada de sus concentraciones y otros nutrientes liposolubles en sangre causada por el consumo a largo plazo de fitoesteroles en alimentos enriquecidos. Los primeros resultados experimentales indican que los consejos alimenticios en este sentido pueden conseguir disminuir los betacarotenos y otros nutrientes liposolubles relacionados.

La absorción de esteroles vegetales es mucho menor que la del colesterol. Sin embargo, el consumo de fitoesteroles implica un aumento pequeño (pero que depende de las dosis) de las concentraciones en plasma en estudios a corto plazo. Unos títulos muy altos de fitoesteroles en el plasma en personas con una enfermedad recesiva autosómica, sitosterolemia, causan aterosclerosis grave y prematura. Mientras los estudios disponibles no aportan pruebas de efectos adversos asociados con el peque-

ño aumento de fitoesteroles en plasma, se necesita más información sobre los posibles efectos de la exposición a largo plazo al consumo de esteroides vegetales.

Los datos disponibles no ofrecen una base para establecer un nivel numérico superior de consumo diario total de fitoesteroides. Teniendo en cuenta las dosis halladas como eficaces para disminuir el colesterol, sin demostrar beneficios adicionales de mayores consumos y la posibilidad de que éstos puedan inducir efectos no deseados, es prudente evitar el empleo de esteroides vegetales que superen 1-3 g/día. Como cierto número de alimentos parecen candidatos a ser enriquecidos con esteroides vegetales, se necesitan medidas de gestión adicionales para evitar los consumos excesivos.

Margarinas con esteroides vegetales añadidos.

Conclusiones de su evaluación científica como nuevo alimento

La margarina con esteroides vegetales añadidos es el primer alimento enriquecido con esteroides vegetales evaluado como nuevo alimento (27). Tras la evaluación inicial por parte de las autoridades holandesas, y en función de las preguntas formuladas por los organismos competentes en seguridad alimentaria de los diferentes estados europeos, se encomendó al SCF, de acuerdo con el artículo 11 de la Regulación (EC) 258/97 (4), la valoración de la seguridad del nuevo alimento y se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- 1 El Comité consideró que el *dossier* y la información adicional presentada durante los años subsiguientes, 1999 y 2000, era completa y acorde con las recomendaciones del SCF. El nuevo alimento (ésteres de fitoesteroides en grasas amarillas de untar) fue correctamente clasificado en la clase 1, subclase 1 de nuevos alimentos (sustancias químicas puras o mezclas simples obtenidas de productos ya en uso para la alimentación en la Comunidad Europea).
- 2 La nueva margarina difiere del producto convencional en cuanto al origen de los fitoesteroides que contiene (obtenidos de aceites vegetales comestibles), su estructura química (ésteres con ácidos grasos de cadena larga de aceite de girasol) y su concentración (unas 16 a 24 veces mayor que en el producto convencional). Ésta

supondrá un aumento de 8 a 12 veces la ingesta de fitoesteroles en comparación con los productos tradicionales.

- 3 Según extensos estudios toxicológicos de preparaciones de fitoesteroles, en un estudio de 13 semanas en ratas, un estudio de dos generaciones en ratas, estudios sobre el potencial estrogénico y en tests de genotoxicidad, no se observó nada destacable en cuanto a su seguridad. La seguridad en el uso de fitoesteroles quedó demostrada para mezclas de, predominantemente, betasitosterol, campesterol y estigmasterol y sus ésteres con ácidos grasos, a los cuales se deben restringir las especificaciones del nuevo producto. El Comité considera aceptable el perfil de fitoesteroles (30% a 65 % betasitosterol, 10% a 40% campesterol, 6% a 30% estigmasterol y un 5% de otros fitoesteroles) de acuerdo con el total de contenido en esteroides (porcentaje en peso).
- 4 El Comité considera que el muy pequeño número de personas con el error congénito del metabolismo de los fitoesteroides (fitosterolemia) debe ser advertido de la presencia de elevadas concentraciones de fitoesteroides en este producto y que los pacientes sujetos a medicación para reducir el colesterol sólo deben consumir el producto bajo supervisión médica.
- 5 La ingesta de 20 g diarios durante un año de productos que contienen un 8% de fitoesteroides (libres) reduce las concentraciones plasmáticas de betacaroteno en un 20%. Aunque éstas se encontrarían todavía entre los márgenes normales y de variación estacional, tal reducción podría ser relevante para las personas cuyo status en vitamina A no sea el óptimo. El comité es de la opinión de que este efecto reductor del betacaroteno debe comunicarse al consumidor, junto con los consejos dietéticos apropiados sobre la conveniencia de un consumo regular de frutas y verduras.
- 6 Teniendo en cuenta la evaluación del conjunto de toda la información recibida, el Comité concluye que el uso de los ésteres de fitoesteroides en margarinas (grasas amarillas de untar) a títulos máximos de esteroides vegetales del 8% es seguro para su uso en la alimentación humana.
- 7 En opinión del Comité, el peticionario debe hacer, de acuerdo con el capítulo XI en el anexo de la recomendación de la Comisión 97/618/EC, un estudio de

seguimiento *postmarketing* para obtener datos sobre el consumo y ulterior investigación de posibles efectos sobre la salud, entre otros aquellos sobre los títulos plasmáticos de betacaroteno. El Comité querrá revisar esta información cuando esté disponible.

Otros productos enriquecidos con esteroides vegetales evaluados en los últimos años

Durante los últimos años, el SCF ha emitido otras tres opiniones relativas a nuevos alimentos enriquecidos con esteroides/estanoles vegetales, y el actual panel científico de nutrición de la EFSA, una cuarta opinión:

- Esteroides vegetales no esterificados que contienen algunos estanoles vegetales para su aplicación en productos de panadería, *snaks*, pastillas de goma arábica (Oy Karl Fazer AB), productos cárnicos (Pouttu Ltd.) y el ingrediente graso dimínicol para uso en yogur, queso fresco, margarina y bebidas frutolácteas (29).
- Esteroides vegetales y ésteres de esteroides vegetales (Archer Daniels Midlan [ADM]) para su uso en grasas de untar, salsas de aderezo, barras (*health bars*), bebidas (*health drinks*) productos tipo yogur y carnes preparadas (30).
- Esteroides vegetales y ésteres de esteroides vegetales como ingredientes (MultiBene) para su utilización en productos lácteos, de panadería, cárnicos procesados, grasas comestibles, condimentos (especies), salsas y bebidas (31).
- Una mezcla de esteroides y estanoles de origen vegetal (Reducoil™) para su empleo en bebidas lácteas (32).

Sin embargo, se ha admitido sólo una parte de las posibles aplicaciones.

Autorización de otros productos enriquecidos con esteroides vegetales

En 2004 se han autorizado nuevos productos a añadir a las margarinas (33). En el anexo de la resolución se relacionan:

- Grasa amarilla de untar, tal como indica el Reglamento (CEE) No 2991/94 (1), que excluye las grasas para cocinar y freír y productos para untar basados en la mantequilla u otras grasas animales.

- Productos tipo lácteos, como leche semidesnatada o desnatada y yogures, en los que la grasa de la leche se ha reducido de forma parcial o se ha sustituido por grasa vegetal.
- Salsas picantes.

En el anexo 2 de la resolución se definen los fitoesteroles y fitoestanoles y sus especificaciones aceptados para la adición a los alimentos e ingredientes alimentarios (33).

Los fitoesteroles y fitoestanoles son esteroides y estanoles extraídos de plantas que pueden estar presentes como esteroides o estanoles libres o como esteroides o estanoles esterificados con ácidos grasos de calidad alimentaria.

La composición de esteroides (con cromatografía de gases GC-FID o método equivalente) debe ajustarse a:

- <80% α -sitosterol
- <15% α -sitostanol
- <40% campesterol
- <5% campestanol
- <30% estigmasterol
- <3% brasicasterol
- <3% otros esteroides/estanoles

En cuanto a la contaminación o pureza (GC-FID o método equivalente) la decisión establece (33) que los fitoesteroides y fitoestanoles extraídos de fuentes diferentes de los aceites vegetales utilizados en alimentación humana deben estar libres de contaminantes, lo que se asegura mejor por una pureza superior al 99% de los fitoesteroides y fitoestanoles ingredientes.

Bibliografía

- 1 Palou, A, Pico, C, Bonet ML. *Food Safety And Functional Foods In The European Union. Obesity As A Paradigmatic Example For Novel Food Development*. Nutr Rev 2004; 62: S169-181.

- 2 Palou, A, Serra, F, Pico C. *General aspects on the assessment of functional foods in the European Union*. Eur J Clin Nutr 2003; 57 (Suppl. 1): S12-17.
- 3 Bellisle, F, Blundell, JE, Dye, L. y cols. *Functional food science and behaviour and psychological functions*. Br J Nutr 1998; 80 (Suppl. 1): S173-193.
- 4 EC. Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel foods ingredients. Off J Eur Communities 1997; L43: 1-7.
- 5 EC. Directive 2002/46/CE of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002, on the approximation of the laws of the Member States relating to foods supplements. Off J Eur Communities 2002; L188: 51-57.
- 6 EEC. Council Directive 89/398/EEC of 3 May 1989 on the approximation of the laws of the Member States relating to foodstuffs intended for particular nutritional uses. Off J Eur Communities 1989; L186: 27-32.
- 7 EC. Directive 96/84/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996 amending Directive 89/398/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to foodstuffs intended for particular nutritional uses. Off J Eur Communities 1997; L48: 20-21.
- 8 Palou, A, Serra, F. *Perspectivas europeas sobre los alimentos funcionales*. Alimentación, Nutrición y Salud 2000; 7: 76-90.
- 9 Diplock, AT, Aggett, PJ. *Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document*. Br J Nutr 1999; 81 (Suppl. 1): S1-S27.
- 10 Roberfroid, MB. *A European consensus of scientific concepts of functional foods*. Nutrition 2000; 16: 689-691.
- 11 Palou, A, Bonet, ML, Serra, F. *Study on "Obesity and Functional Foods in Europe"*. Luxemburg: European Commission; 2002.
- 12 Chadwick, S, Henson, S, Moseley, B y cols. *Functional Foods*. Springer, Germany 2003.
- 13 Hasler, CM. *Functional foods: Benefits, concerns and challenges-a position paper from the american council on science and health*. J Nutr 2002; 132: 3772-3781.
- 14 Hallikainen, MA, Sarkkinen, ES, Uusitupa, MI. *Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner*. J Nutr 2000; 130: 767-776.

- 15 Plat, J, Kerckhoffs, DA, Mensink RP. *Therapeutic potential of plant sterols and stanols*. Curr Opin Lipidol 2000; 11: 571-576.
- 16 Amundsen, AL, Ose, L, Nenseter, MS, Ntanios, FY. *Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia*. Am J Clin Nutr 2002; 76: 338-344.
- 17 Miettinen, TA, Puska, P, Gylling, H, Vanhanen, H, Vartiainen, E. *Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population*. N Engl J Med 1995; 333: 1308-1312.
- 18 Weststrate, JA, Meijer, GW. *Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects*. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 334-343.
- 19 Ntanios, FY, Duchateau, GS. *A healthy diet rich in carotenoids is effective in maintaining normal blood carotenoid levels during the daily use of plant sterol-enriched spreads*. Int J Vitam Nutr Res 2002; 72: 32-39.
- 20 SCF. *Opinion of the SCF on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads*. SCF/CS/NF/DOS/1 Final. 2000.
- 21 SCF. *General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on beta-carotene*. SCF/CS/NF/DOS/20 ADD 1 Final. 2002.
- 22 SCF. *Post launch monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters"*. SCF opinion 2002.
- 23 *Codex Alimentarius 1991. Second Edition. Codex General Guide-lines on Claims*. (CAC/GL 1-1979, rev 1-1991). Geneva. WHO.
- 24 EC. *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims made on foods*. Brussels, 16.7.2003 COM(2003) 424 final 2003.
- 25 Hallikainen, MA, Sarkkinen, ES, Gylling, H, Erkkila, AT, Uusitupa, MI. *Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet*. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 715-725.

- 26 Noakes, M, Clifton, P, Ntanos, F, Shrapnel, W, Record, I, McInerney, J. *An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations.* Am J Clin Nutr 2002; 75: 79-86.
- 27 Scientific Committee on Food. *Opinion of the SCF on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads.* SCF/CS/NF/DOS/1 Final 2000.
- 28 Scientific-Committee-on-Food. *General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on beta-carotene.* SCF/CS/NF/DOS/20 ADD 1 Final 2002.
- 29 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.* http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf. 2003a.
- 30 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. 2003b.
- 31 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. 2003c.
- 32 EFSA-NDA-PANEL, Becker, L, Brasseur, D, Bresson, JL y cols. *Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a Novel Food application from Forbes Medi-Tech for approval of plant sterol-containing milk-based beverages (Request N° EFSA-Q-2003-075).* http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/216_en.html. EFSA J 2003; 15: 1-12.

- 33 EC. *COMMISSION DECISION of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, milk type products, yoghurt type products, and spicy sauces with added phytosterols/phytostanols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council.* L 105 2004; 43-45.

Aspectos sociales y económicos. Acceso y derecho a la elección de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales

Para que los alimentos funcionales tengan el mejor impacto posible sobre la salud deberían ser accesibles a las personas adecuadas, en el momento justo y en cantidades apropiadas (1). Los alimentos funcionales pueden tener como diana grupos poblacionales específicos encarando necesidades nutricionales o metabólicas concretas. Así, los alimentos con esteroides vegetales están dirigidos a un público diana amplio, pero definido (adultos, con hipercolesterolemia) (véase “Población diana para el consumo de alimentos con esteroides vegetales” pág. 118) y sería justo que pudieran estar disponibles y ser asequibles para todos estos consumidores (1).

Para que el consumidor pueda ejercer este derecho ha de tener la información suficiente para elegir con conocimiento de causa. En este sentido, el cumplimiento de la normativa europea sobre nuevos alimentos (2) y etiquetado (3, 4), aplicada a los alimentos que contienen esteroides vegetales (5), sienta las bases para garantizar que la información del producto en el mercado llegue a las personas adecuadas y se consuma en el rango de cantidades idóneas (véase “Evaluación científica de riesgos. Marco de la regulación específica de nuevos alimentos” pág. 101).

La situación no es la misma en todos los países. Por ejemplo, además de en Europa, los esteroides vegetales están presentes en diversos alimentos funcionales comercializados en países como Estados Unidos y Australia, en los cuales se permiten alegaciones acerca de los beneficios potenciales para la salud (6). Sin embargo, en otros países como Canadá, los ésteres de esteroles se han introducido en el mercado en ausencia de legislación sobre alegaciones de salud y con advertencias acerca de su uso en el boletín que publica el departamento de salud de Canadá (7).

En muchos países hay obstáculos legales que impiden las alegaciones de salud sobre los alimentos. Seguramente, una mayor proporción de gente compraría el producto si tuviera conocimiento de los beneficios sobre su salud.

Sin embargo, son varios los factores limitantes de la disponibilidad de alimentos funcionales y tal vez el más determinante es su precio. El coste refleja la materia prima y los procesos necesarios de elaboración, así como la demanda existente del producto. De todas formas, los recursos también son limitados, aunque este aspecto puede conectarse con el precio; se ha estimado que la extracción de esteroles y estanoles vegetales a partir de subproductos del refinamiento de aceites vegetales, o del procesado de la madera, sólo permite hacer frente a las demandas del 10% de la población occidental (8). Así pues, de continuar esta tendencia tanto el precio como las fuentes de extracción pueden condicionar el uso de estos productos sólo por parte de un grupo minoritario.

Un estudio suizo ha señalado que, en general, no hay concordancia entre quienes consumen alimentos funcionales y los que se podrían beneficiar de ellos (9, 10). Es posible que determinados grupos poblacionales, independientemente de que sean o no el objetivo de ciertos alimentos funcionales, no sean la diana de sus productores de alimentos funcionales o de los diseñadores de las campañas publicitarias, porque su situación financiera no resulta atractiva, en particular si residen en zonas deprimidas (1). Aunque algunas compañías sí tienen unos objetivos de difusión identificados con la población diana propia del alimento funcional, no es el caso general, en unas condiciones en las que el *marketing* domina sobre la veracidad de los posibles efectos interesantes para la salud. Si en Europa se dota de un mayor peso a las alegaciones de salud (véase “Alegaciones, proclamas o reivindicaciones de salud o de propiedades saludables” pág. 149) la situación general, al margen del problema de los precios, podría mejorar sustancialmente.

La pregunta que se plantea entonces es si los estados deberían subvencionar la producción y el acceso a dichos productos alimentarios, al igual que la compra de medicamentos para el tratamiento de la hipercolesterolemia (1). En cierta contra-

posición con lo anterior debemos considerar que el acceso a los alimentos funcionales hipocolesterolemiantes, por ejemplo, no se limita a una marca concreta ni tan sólo a un único componente funcional, sino que puede incluso pensarse en una ampliación de las posibilidades de selección en el futuro, con productos que entrarán en intensa competencia, en función de su credibilidad, idoneidad y precios. En esta línea, aceptados los beneficios para la salud de determinados efectos funcionales, lo que cabe apoyar son las actividades de investigación científica y desarrollo.

Los consumidores deberían estar informados acerca de las características de los productos, beneficios y costes asociados a la hora de decidir sobre su compra y consumo, en particular si se trata de alimentos funcionales, que suelen tener un coste adicional y pueden tener repercusiones sobre la salud del consumidor. En el caso de los alimentos funcionales, el consumidor toma sus decisiones basándose en la marca, el precio, el etiquetado del producto y sus alegaciones de salud, lo cual se aplica también a los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales (1).

Para obtener la confianza del consumidor es preciso que las fuentes de información sean fidedignas, en particular que las alegaciones de salud sean válidas y garanticen la eficacia y seguridad del producto. Dicha información debería diseminarse adecuadamente a través de los canales de fácil acceso al público diana, cubriendo aspectos de publicidad y *marketing*, pero también mediante canales especializados (literatura científica, profesionales, etc.).

Para que el consumidor acepte los alimentos funcionales sin mayores reservas es preciso que:

- Las industrias alimentarias eviten la comercialización de alimentos sin validar previamente y de forma rigurosa las alegaciones de salud que se publicitan.
- Las agencias reguladoras proporcionen un marco regulador justo y eficiente en el cual los productos con proclamas de salud validadas se puedan posicionar y ser competitivos. Para ello también deben realizar su labor de evaluación para la aprobación de los productos en un plazo de tiempo óptimo que no cause retrasos excesivos a la comercialización de los productos.

- El sector investigador debe participar activa e imparcialmente en el proceso de validación del conocimiento científico en el cual se debe basar cada proclama de salud y en la caracterización de los mecanismos de acción implicados.

Los productores de alimentos funcionales están incentivados para comunicar los beneficios asociados con sus productos, pero puede haber cierta tendencia a soslayar la diseminación de posibles efectos perjudiciales o riesgos que se asumen con el consumo (1). El SCF en la Unión Europea (recientemente reestructurado en el seno de la EFSA (véase “Organismos de evaluación científica de los riesgos en alimentación [Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria]” pág. 98) ha hecho un especial hincapié en recomendaciones de consumo específicas para dichas poblaciones y para grupos que podrían ser particularmente sensibles (tales como gestantes o niños) que han sido recogidas en el Reglamento de la Comisión relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con esteroides vegetales (5).

Relación entre costes y beneficio y responsabilidad de las instituciones gubernamentales

Los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales y otros alimentos funcionales presentan una serie de características, en comparación con los medicamentos, que posibilitan un cierto grado de intervención pública para favorecer al consumidor, bien referentes a apoyar la producción o al financiamiento de las iniciativas de investigación, desarrollo e innovación.

La evaluación del beneficio neto que se deriva del consumo de los alimentos funcionales debe considerar, conjuntamente, los costes de producción y la estimación de los beneficios que se obtienen con su consumo. El coste adicional de las margarinas que contienen esteroides vegetales se ha cifrado en unos 40 € anuales por persona. La gente acomodada puede elegir pagar este precio para reducir su riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular; sin embargo, muchas personas pueden no tener capacidad adquisitiva para comprar dicho producto (8). La evaluación de los beneficios del consumo de alimentos con esteroides vegetales requie-

re conocer la relación directa entre dicha ingesta y la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular (sin poder descartar la participación confluyente de otros factores ni otros efectos positivos sobre la salud) (1) (Fig. 1). La repercusión sobre la incidencia de la enfermedad y los costes económicos asociados a la población deben considerarse beneficios que repercutirán sobre el consumidor, pero que también afectan a otros elementos del entramado económico y social, tales como instituciones sanitarias, entre otros. El mayor beneficio de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales es su impacto en la incidencia de enfermedad cardiovascular, lo cual se puede traducir en una disminución de los costes asociados a su tratamiento. Sin embargo, desde otra óptica, su incidencia sobre un aumento en la longevidad de la población puede suponer una mayor carga económica para la sociedad, por ejemplo el coste asociado a periodos más largos de pensiones de jubilación, o los costes sociales más elevados relacionados con el incremento de la proporción de edades más avanzadas. Es improbable que el mercado de los ali-

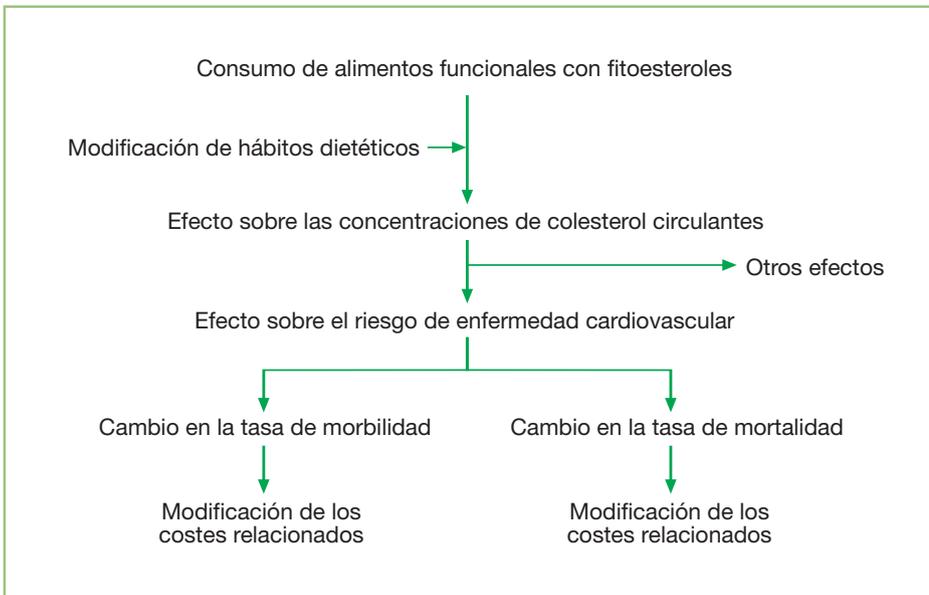


Figura 1. Impacto del consumo de alimentos funcionales con esteroides vegetales sobre la salud y los costes asociados

mentos funcionales haga frente a dichos costes y el consumidor soporta los mayores costes de producción. Sin embargo, una proporción significativa de los costes de salud y de la pérdida de productividad asociada a enfermedades la asume la sociedad, mediante las correspondientes estructuras gubernamentales, más que el consumidor individual, y en todo caso los mecanismos de garantía del bienestar social de los estados.

Los gobiernos pueden aplicar diversos estándares para dirigir el comportamiento tanto de los compradores como de los vendedores, penalizando los que no siguen el esquema previsto (tal como está ocurriendo con el consumo de tabaco). Estas medidas reguladoras pueden diferir en la medida en que se aplican y tienen como consecuencia limitar la libertad de los mercados (11).

La intervención de las instituciones gubernamentales se puede delimitar en función del grado de las responsabilidades que asumen. En la actualidad encontramos ejemplos que van desde la no intervención, pasando por la provisión de información para que el ciudadano pueda ejercer su derecho a una elección informada, hasta la elaboración de una normativa para evaluar el producto antes de su introducción en el mercado (Fig. 2).

Las medidas relacionadas con la información implican que los productores deben aportar ciertos detalles sobre los productos, pero no se imponen controles sobre el comportamiento. En este contexto se incluyen etiquetas con información nutricional.

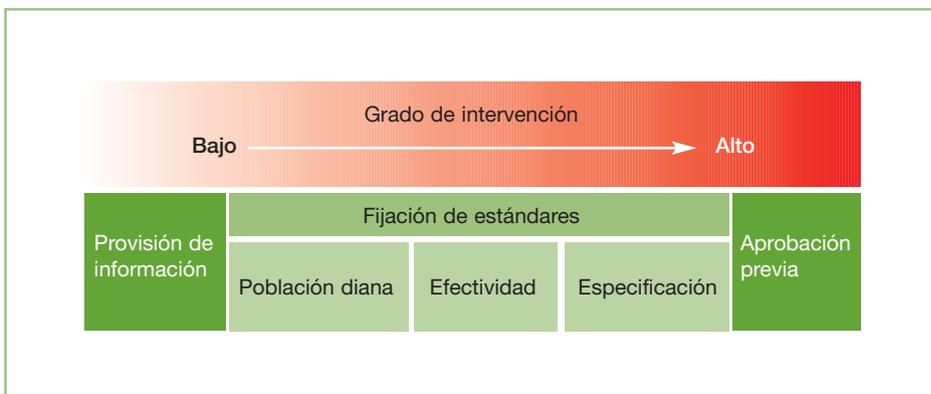


Figura 2. Formas de regulación gubernamental en función del grado de intervención.

nal, instrucciones de uso adecuado, etc., estrategias que por lo demás dejan caer la responsabilidad sobre el consumidor, quien debe hacer la elección adecuada dado que, teóricamente, se le ha suministrado la información pertinente. En el otro extremo se sitúa el requisito de someter el producto a una aprobación previa a su introducción en el mercado; dicha evaluación debe demostrar que reúne una serie de criterios de seguridad y calidad (Fig. 2). En este sentido, la legislación europea aplicada a los nuevos alimentos (incluida la que regirá las alegaciones de propiedades saludables) supone una notable intervención por parte de las administraciones públicas (CE) para garantizar que los productos que llegan al consumidor sean seguros y saludables.

¿Qué pueden aportar los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales?

Los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales pueden aportar básicamente una mejor salud relacionada con el menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sólo hace 15 años que se hicieron algunas estimaciones (6, 12) indicativas de que en el año 2020 la enfermedad cardiovascular constituiría el principal problema de salud de la población mundial, de la quinta posición en 1990 al primer puesto en el 2020, contribuyendo a una de cada tres muertes en el mundo. Sin embargo, hoy día es la principal causa de muerte en el mundo. En Europa, a pesar de los esfuerzos realizados, se estima que causa 4.000.000 de muertes al año (13). Es la principal causa de muerte en mujeres (considerando todos los países europeos) y también en hombres (considerando todos los países a excepción de Francia).

El aumento de incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular en Europa, particularmente evidente ahora en los países de Europa Central y del Este (14), va ligado a un deterioro progresivo de los hábitos alimentarios y a cambios en el estilo de vida asociados a la industrialización y el desarrollo económico: incremento en el hábito de fumar, en el desarrollo de ocupaciones sedentarias, adopción de dietas con elevado contenido graso, proteína animal y bajas en fibra, y a un aumento a la exposición a situaciones estresantes.

Mercado de los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales. Productos disponibles

El mercado europeo de los esteroides vegetales ha experimentado un auge notable en los últimos años. En 2003 se han utilizado 1500 toneladas de esteroides vegetales en la fabricación de alimentos, lo que representa la mitad del consumo europeo; el resto de la producción se dedica a productos farmacéuticos, suplementos y cosméticos (15).

Las grandes empresas (de ámbito multinacional) dominan el mercado de los alimentos funcionales. En estos momentos, los fabricantes europeos de alimentos con esteroides vegetales están fuertemente posicionados en el mercado y generan beneficios económicos, a pesar de que la competencia entre ellos se está intensificando. Sin embargo, no hay que olvidar que la regulación que se aplica a los nuevos alimentos funcionales, que requiere una evaluación científica y la aprobación antes de su introducción en el mercado, genera unos costos adicionales y retrasa su comercialización. Son factores que contribuyen a obstaculizar la introducción de nuevos competidores en dicho campo, sobre todo de empresas de menor envergadura (15).

En Europa, las margarinas enriquecidas con ésteres de fitoesteroides (pro.activ de Unilever) se introdujeron después de la aprobación de la Comisión Europea (16) como una estrategia dietética para disminuir las concentraciones sanguíneas de colesterol en individuos hipercolesterolémicos. Recientemente (marzo 2004) se ha autorizado la comercialización de otros tipos de productos enriquecidos con esteroides vegetales.

Además de estos productos alimenticios, para los cuales ha sido necesaria la aprobación de la Comisión Europea, existen otros en el mercado que contienen ésteres de estanol y que se comercializaron antes de la aplicación de la Regulación 258/97/EC (2). De hecho, los esteroides vegetales se introdujeron inicialmente en Finlandia en 1995, con *Benecol*[®] (Raisio), una margarina que contiene estanoles vegetales esterificados con ácidos grasos de semilla de colza. Posteriormente, en 1999 Unilever lanzó en Norteamérica sus primeros productos enriquecidos con

ésteres de esteroides vegetales obtenidos de la soja (*Take Control*[®], Unilever Bestfoods), incorporados a la margarina y aliños para ensalada. La misma margarina, en sus diferentes denominaciones (*FloraBecel, pro.activ*[®]) se comercializó también en 1999 en Australia, Brasil, Nueva Zelanda y Suiza, y en el 2000 en la Unión Europea (16). Así, la margarina *pro.activ*[®] constituye el primer nuevo alimento aprobado en Europa basado en un enriquecimiento con esteroides vegetales y, por tanto, el primero que ha sido sistemáticamente evaluado en cuanto a su seguridad e indicaciones por la autoridad europea competente.

Desde entonces, diversas compañías han lanzado nuevos productos basados en el enriquecimiento con esteroides vegetales. El *Phytrol*[®] o *Redurol*[®], lanzado en 2000, es un aceite vegetal derivado del procesado de la pulpa de la madera que contiene fitoesteroides no esterificados, distribuido exclusivamente por Novartis. Su composición permite su incorporación a un amplio rango de productos que pueden satisfacer gustos, dietas y estilos de vida personalizados (17). El aceite de maíz parece ser la fuente natural más rica en estanoles y ésteres de estanol, de composición enriquecida en esteroides vegetales esterificados con ácidos grasos y con compuestos fenólicos, tales como el ácido ferúlico (un poderoso antioxidante). Procter & Gamble ha introducido una nueva línea de aceites de cocción, con el nombre comercial de *CookSmart*[®], que contienen fitoesteroides de la soja y se podría pretender añadirlos a diversos productos alimenticios, por ejemplo las patatas fritas, aunque su perfil nutricional es discutible.

Otras formulaciones contemplan aumentar el efecto de los fitoesteroides con compuestos como la lecitina que contribuye a aumentar su biodisponibilidad. Recientemente, Monsanto ha patentado un complejo fitoesterol-proteico que contiene fitoesteroides, proteínas y aceites comestibles, que aumentan su biodisponibilidad (17).

Parece evidente que el reconocimiento de efectos beneficiosos sobre la salud de los esteroides vegetales (libres y esterificados), en particular sobre las concentraciones circulantes de colesterol LDL, puede estimular la producción y comercialización de estos compuestos como ingredientes en alimentos funcionales.

Bibliografía

- 1 Chadwick, R y cols. *Functional foods*. Springer-Verlag, Berlín, 2003; 218.
- 2 EC, *Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients*. Off J Eur Communitities 1997. L43: 1-7.
- 3 EEC. *Council Directive 90/496/EEC of 24 September 1990 on nutrition labelling for foodstuffs*. Off J Eur Communitities 1990. L276: 40-44.
- 4 EEC. *Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council of 20 March 2000 on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs*. Off J Eur Communitities 2000. L109: 29-42.
- 5 CE. *Commission Regulation (EC) No 608/2004 of 31 March 2004 concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols, phytosterol esters, phytostanols and/or phytostanol esters*. Off J Eur Communitities 2004. L97: 44-45.
- 6 Department of Health and Human Services, F.a.D.A., *Food labeling. 101.83. Health claims: Plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD)*. Code of Federal Regulations, 2002; 21(Ch 1): 146-149.
- 7 *Health Canada advises that Becel™ Pro-activ™ not approved for sale (advisory)*. Ottawa: Health Canada. 2001.
- 8 Law, M. *Plant sterol and stanol margarines and health*. BMJ 2000; 320: 861-864.
- 9 Heasman, M., Mellentin, J. *The functional foods revolution. Healthy people, healthy profits?* Earth Scan. London 2001; 313.
- 10 Menrad, M, y cols. *Technology assessment: Functional food*. Schweizerischer Bern 2000, Wissenschaftsrat.
- 11 Ogus, A. *Regulation: Legal form and economic theory*. 1994, Clarendon Press London, 1994.
- 12 Murray, CJ, Lopez, AD, Jamison, DT. *The global burden of disease in 1990: Summary results, sensitivity analysis and future directions*. Bull World Health Organ 1994; 72: 495-509.

- 13 Rayner, M, Petersen, S. *European cardiovascular disease statistics 2000 edition*. British Heart Foundation. London, 2000.
- 14 Ginter, E. *The epidemic of cardiovascular disease in Eastern Europe*. N Engl J Med 1997; 336: 1915-1916.
- 15 Sullivan, F., *Complex approval process restrains phytosterol as functional food ingredient*. 2004. <http://www.pharma.frost.com>.
- 16 SCF. *Opinion of the SCF on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads*. SCF/CS/NF/DOS/1 Final, 2000.
- 17 Hicks, KB, Moreau, RA. *Phytosterols and phytostanols: Functional food cholesterol busters*. FoodTechnology 2001; 55: 63-67.

