

## **Ácidos grasos trans y ácido linoleico conjugado en alimentos: origen y propiedades biológicas**

## **Trans fatty acids and conjugated linoleic acid in food: origin and biological properties**

**REV 2466**

**Ácidos grasos *trans* y ácido linoleico conjugado en alimentos: origen y propiedades biológicas**

*Trans fatty acids and conjugated linoleic acid in food: origin and biological properties*

Pilar Gómez-Cortés, Miguel Ángel de la Fuente y Manuela Juárez

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. CIAL (CSIC-UAM). Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**Recibido:** 14/12/2018

**Aceptado:** 10/01/2019

**Correspondencia:** Manuela Juárez. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. CIAL (CSIC-UAM). Universidad Autónoma de Madrid. Nicolás Cabrera, 9. 28049 Madrid  
e-mail: m.juarez@csic.es  
DOI: 10.20960/nh.02466

*Financiación: Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto AGL2016-75159-C2-2-R).*

*Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño de este artículo y participaron en la aprobación definitiva de la versión presentada.*

**RESUMEN**

Los ácidos grasos *trans* (AGT) son componentes lipídicos minoritarios que se encuentran en distintos alimentos, entre ellos, aquellos derivados de animales rumiantes, que han merecido atención por su relación con el riesgo de incidir en enfermedades cardiovasculares. El origen de los AGT en los alimentos se encuentra mayoritariamente en los procesos de hidrogenación industrial de aceites vegetales

insaturados y en las reacciones enzimáticas de biohidrogenación que tienen lugar, de forma natural, en el tracto digestivo de los rumiantes. Aunque las moléculas que se generan por ambos mecanismos son similares, la distribución isomérica de los AGT es muy diferente, lo que puede generar diferencias a la hora de evaluar los efectos biológicos derivados de su consumo. Las grasas vegetales hidrogenadas son abundantes en ácido elaídico (*trans*-9 18:1) y *trans*-10 18:1 entre otros. En contraste, el ácido vacénico (*trans*-11 18:1) es el principal AGT presente en la leche y otros productos derivados de rumiantes, siendo además precursor fisiológico del ácido linoleico conjugado, un componente al que se atribuyen numerosos efectos beneficiosos para la salud. En este artículo se actualizan los efectos biológicos y las potenciales propiedades bioactivas de estos ácidos grasos.

**Palabras clave:** Ácidos grasos *trans*. Ácido linoleico conjugado. Alimentos. Salud.

#### **ABSTRACT**

*Trans* fatty acids (TFA) are minor lipid components present in different foods, including ruminant derived products, which have received great attention due to their relationship with cardiovascular disease risk. The origin of TFA in food is mainly related to the industrial hydrogenation processes of unsaturated vegetable oils, but they can also occur naturally in the digestive tract of ruminants by enzymatic biohydrogenation reactions. Both mechanisms generate similar TFA compounds. However, TFA consumption may exert different biological effects depending on the isomeric distribution, which is strongly influenced by the dietary source (i.e., industrial or natural). Industrial hydrogenated vegetable fats are rich in elaidic (*trans*-9 18:1) and *trans*-10 18:1 fatty acids, among others. In contrast, vaccenic acid (*trans*-11 18:1) is the major TFA isomer detected in milk and other ruminant derived products. Vaccenic acid is the physiological

precursor of conjugated linoleic acid, a bioactive lipid with beneficial effects on human health. This article provides updated information on the biological effects and potential bioactive properties of TFA considering both, their chemical structure and provenance.

**Key words:** *Trans* fatty acids. Conjugated linoleic acid. Food. Health.

## INTRODUCCIÓN

No existe una definición unánime de ácido graso *trans* (AGT) que concierna a toda la comunidad científica. La European Food Safety Authority (EFSA) los define como “todos aquellos ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados que tengan al menos un doble enlace en configuración *trans*” (1). Sin embargo, la Comisión Mixta FAO/OMS (2) del Codex Alimentarius tiene una visión más restrictiva y considera AGT solo aquellos “ácidos grasos insaturados que contienen uno o varios dobles enlaces aislados (no conjugados) en una configuración *trans*” coincidiendo con la definición que algunos países como Estados Unidos, Canadá y Dinamarca dan de estos componentes en su legislación (3). Esta restricción es importante puesto que la grasa láctea es de los pocos alimentos que poseen cantidades apreciables de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) con dobles enlaces conjugados, algunos de ellos con configuración *trans*, y el valor nutricional de los mismos puede ser relevante, tal y como se expondrá posteriormente.

En términos generales, los ácidos grasos (AG) insaturados de las grasas de origen vegetal y buena parte de origen animal poseen dobles enlaces provistos de configuración geométrica *cis*. Sin embargo, los AGT también se encuentran de forma natural en alimentos derivados de rumiantes, como la carne, el queso o la leche. Desde el punto de vista estructural, un doble enlace *cis* produce una acodadura en la cadena hidrocarbonada, formando un ángulo de 30°, a diferencia de la configuración *trans*, que se asemeja a una estructura lineal característica de las cadenas saturadas. Estas

diferencias estructurales derivadas de la configuración de los dobles enlaces condicionan las propiedades físicas y químicas de los AG presentes en los distintos alimentos.

### **ORIGEN DE LOS ÁCIDOS GRASOS *TRANS***

Las dos principales fuentes de AGT en los alimentos son los procesos de hidrogenación industrial (HI) de grasas vegetales ricas en AG insaturados y la biohidrogenación ruminal (BHR) que ocurre en el tracto digestivo de los animales rumiantes. La HI se desarrolló a principios del pasado siglo y consiste en introducir gas hidrógeno en aceites vegetales ricos en AG insaturados, bajo condiciones variables de presión y temperatura, en presencia de un metal como catalizador. Mediante esta tecnología, los AG insaturados se hidrogenan parcial o totalmente generando grasas sólidas o semisólidas menos susceptibles a la oxidación. Si el producto se hidrogena a saturación, se obtiene una grasa completamente saturada y de alto punto de fusión, libre de isómeros *cis* y *trans*. Si la HI se realiza bajo condiciones controladas (hidrogenación parcial), se obtiene una mezcla de AG saturados, monoinsaturados, y pequeñas cantidades de PUFA, con isomería *cis* y *trans*. Dado que la configuración *trans* es más estable, en este proceso la mayoría de los dobles enlaces de los AG se transforman de *cis* a *trans* o cambian de posición dentro de la cadena hidrocarbonada. Los contenidos de AGT y de isómeros formados en la HI son muy variables y dependen de parámetros como el tipo de AG insaturados presentes en el aceite de partida, la naturaleza del catalizador y las condiciones de hidrogenación. Los AG que se forman son, principalmente, isómeros geométricos y posicionales del ácido oleico (*cis*-9 18:1). El perfil isomérico de los AGT de estos productos se atiene a una distribución gaussiana con los contenidos más elevados para las moléculas *trans*-9, *trans*-10, *trans*-11 y *trans*-12 18:1 (Fig. 1), siendo el ácido elaídico (*trans*-9 18:1) el más estable y más abundante.

El proceso de BHR se produce de forma natural en el rumen, la principal cavidad digestiva de las especies animales poligástricas. Es el resultado de la acción de enzimas de la microbiota digestiva que transforman los AG insaturados de la dieta en saturados, siendo los AGT intermediarios de estas reacciones enzimáticas. La BHR es un mecanismo de defensa de los microorganismos contra la toxicidad que para ellos representa la presencia de PUFA. Debido a la BHR, la mayor parte de los ácidos oleico, linoleico y  $\alpha$ -linolénico aportados por la dieta se terminan transformando en ácido esteárico (18:0). Sin embargo, el proceso no es completamente eficiente y resulta en la acumulación ruminal de numerosos AG mono- y poliinsaturados característicos (isómeros *cis* y *trans* de los ácidos oleico, linoleico y  $\alpha$ -linolénico) que pasan al torrente sanguíneo y se transfieren a la glándula mamaria. Es importante destacar que su presencia en la grasa láctea se relaciona directamente con los AG insaturados mayoritarios presentes en la ración de los animales (4-6).

Alimentos como la leche, el queso y la carne de rumiantes contienen entre 1-5% de AGT de forma natural. Entre estos, los AG monoinsaturados de 18 átomos de C son los más abundantes. El *trans*-11 18:1, también conocido como ácido vacénico (AV), es el isómero cuantitativamente más importante y constituye en torno al 50% de los ácidos *trans* 18:1 totales. En menor proporción estarían los isómeros desde el *trans*-4 hasta el *trans*-16 18:1 (Fig. 1). En definitiva, las grasas producidas por HI y BHR presentan isómeros *trans* comunes, pero las proporciones individuales de cada uno de ellos varían sustancialmente.

Los AGT en la dieta también pueden tener su origen en los procesos de desodorización, tras el refinado de aceites vegetales o de pescado, o en el calentamiento de los aceites a altas temperaturas, en general en niveles del 0,2 al 1%. Se ha documentado que a 150 °C se iniciaba la formación de AGT y se incrementaba significativamente a temperaturas superiores a 220 °C, siendo el contenido en AGT dependiente también del tiempo de calentamiento (3,7,8).

## **ORIGEN DEL ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO**

CLA, derivado del inglés *conjugated linoleic acid*, es el acrónimo que comprende el grupo de isómeros de ácido linoleico con dobles enlaces conjugados con distinta posición y geometría (*cis* o *trans*). La mayor fuente de CLA en la dieta humana es casi exclusivamente la carne de rumiante y, principalmente, los productos lácteos a los que no se ha separado la grasa (9). La concentración total de CLA en leche proveniente de rumiantes no sometidos a regímenes especiales de alimentación oscila entre el 0,3 y el 1,0% del total de AG (10).

Los isómeros conjugados del ácido linoleico en los productos derivados de rumiantes presentan posiciones de los dobles enlaces de 7-9 a 12-14 y cubren las cuatro configuraciones geométricas posibles (*cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis* y *trans-trans*). El principal isómero es el ácido ruménico (*cis-9, trans-11 18:2*, AR), que representa al menos el 75% del CLA total. Otros isómeros como el *trans-10 cis-12 18:2* también están presentes de forma natural en la fracción lipídica de los productos lácteos, pero en cantidades muy bajas (Tabla I).

Las dos vías de síntesis del AR en rumiantes son las que parten de los ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico presentes en la dieta del ganado (Fig. 2). Una parte del AR se genera directamente en el rumen por isomerización directa del ácido linoleico. Sin embargo, la mayoría del AR que finalmente termina en la grasa láctea se sintetiza de forma endógena en la glándula mamaria. El AR se forma por desaturación del doble enlace del carbono 11 del AV generado en el rumen, gracias a la enzima  $\Delta$ -9 desaturasa (Fig. 2). Se ha estimado que el porcentaje de AR de origen endógeno es, al menos, el 60% del total presente en la leche (11).

## **ACIDOS GRASOS TRANS Y SALUD. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS**

### **Consideraciones generales**

Desde que Mensink y Katan (12) reportaron por primera vez que la ingesta de AGT favorecía el incremento de las lipoproteínas de baja

densidad (LDL-colesterol) y disminuía las de alta densidad (HDL-colesterol) en plasma humano, se han realizado multitud de estudios dirigidos a evaluar la incidencia de estos AGT en las enfermedades cardiovasculares (ECV). La EFSA (1) concluyó que existe una alta correlación entre ambos y la Comisión Europea (13) proporcionó información sobre la presencia de grasas *trans* en los alimentos y en la dieta general de la población de la Unión Europea y describió la relación entre el consumo de grasas *trans* y el riesgo de ECV.

Mozaffarian y cols. (14) observaron que una ingesta diaria de AGT superior al 2% de la energía total de la dieta incrementa significativamente la incidencia de ECV. Este aumento es directamente proporcional a la cantidad de AGT ingerida en un amplio intervalo de ingesta, de 1,3 a 16,1 g/día.

La Organización Mundial de la Salud recomienda consumir no más del 1% de AGT sobre la ingesta diaria total de energía (15). En Europa, las recomendaciones para AGT oscilaron entre  $\leq 2$  E% (Francia, Reino Unido) y  $\leq 1$ E% (Bélgica, Países Bajos, Alemania-Austria-Suiza, España) (1,8). Las directrices más recientes de las asociaciones profesionales en Europa (Sociedad Europea de Cardiología) y Estados Unidos (American Heart Association; American Diabetes Association) y el United States Department of Agriculture (USDA) indican que el consumo de TFA debe ser lo más bajo posible (8). Todo lo anterior y la reformulación de alimentos con procesos tecnológicos mejorados están facilitado la comercialización de productos de origen industrial con bajo contenido de AGT.

En cualquier caso, es importante especificar el origen de los AGT, ya que los efectos podrían depender del contenido en los distintos isómeros individuales que, como se ha indicado anteriormente, varían con cada tipo de grasa.

La fuente principal de AGT en la dieta humana son, en general, las grasas vegetales parcialmente hidrogenadas pese a que, como se ha indicado, están también presentes en la grasa de los alimentos de rumiantes (16). El contenido medio de AGT en productos lácteos es



bajo y su aporte, frente al conjunto de la ingesta total de energía, se encuentra en torno al 1% (17). Además, distintas evidencias científicas apuntan que el consumo de cantidades moderadas de AGT procedentes de la grasa de leche no contribuiría a aumentar los riesgos cardiovasculares por la ingesta de productos lácteos (18).

Se ha argumentado que el bajo impacto negativo de los AGT de origen lácteo en la salud sería una consecuencia de la ingesta limitada de este tipo de grasa en la dieta. Un ensayo clínico documentó que niveles muy altos de AV (diez veces más que la cantidad que se consume normalmente) tuvieron efectos similares sobre los factores de riesgo de ECV a los que producían los AGT de origen industrial (19). Más recientemente, un informe de la EFSA (8) sugiere que las evidencias disponibles son insuficientes para establecer si existe una diferencia entre los AGT de origen natural e industrial consumidos en cantidades equivalentes en relación con el riesgo de ECV. Sin embargo, la mayoría de los estudios declaran que la asociación positiva entre el consumo de AGT y el riesgo de ECV se explica por la ingesta de AGT de origen industrial (20-22). Una revisión más reciente relacionada con los AGT de rumiantes deja claro que no se les puede atribuir ningún efecto fisiológico adverso convincente y que solo un consumo extremadamente alto causaría efectos negativos sobre los lípidos del plasma (23).

### **Efectos específicos de isómeros *trans*-18:1 individuales**

Las conclusiones de los estudios anteriormente mencionados están basadas en el supuesto de la existencia de dos grupos diferenciados de AGT, según procedan de la HI o de la BHR. Sin embargo, durante mucho tiempo, los efectos en la salud de los AGT han ignorado el papel de los isómeros individuales, probablemente debido a su dificultad de análisis y falta de patrones comerciales. Vahmani y cols. (24,25) describieron en dos estudios, en adipocitos de ratón y células hepáticas humanas, que los isómeros *trans*-18:1 se metabolizan de manera diferente y tienen distintas propiedades lipogénicas, en las

que la posición del doble enlace desempeñaría un papel esencial. El AV y el isómero *trans*-13, por ejemplo, mostraron una mayor afinidad por la enzima  $\Delta$ -9 desaturasa, mientras que el isómero *trans*-9 18:1 favorecía la expresión de distintos genes lipogénicos.

Field y cols. (26) revisaron la información publicada sobre los efectos del AV en distintas líneas celulares, modelos animales y humanos. Concluyeron que los estudios hasta esa fecha no avalaban una relación entre el AV y las ECV, la resistencia a la insulina o la generación de procesos inflamatorios. Desde entonces, diversas investigaciones han atribuido una serie de efectos positivos para la salud específicamente al AV. Un ensayo de toxicidad oral aguda en ratas alimentadas con una grasa láctea fuertemente enriquecida en AV disminuyó significativamente el contenido de TG en plasma sanguíneo, sin generar efectos metabólicos perjudiciales ni influir negativamente en los biomarcadores lipídicos (27). Otros estudios más recientes con modelos animales han acumulado nuevas evidencias sobre las ventajas metabólicas de la presencia de AV en la dieta (28-30).

Aparentemente, la importancia del AV radica en su papel como precursor de AR, uno de los compuestos bioactivos más relevantes presentes en la grasa de la leche (ver la siguiente sección). Inicialmente, se creía que la síntesis endógena de AR solo se producía en la glándula mamaria de rumiantes, pero se ha demostrado que este isómero de CLA también se sintetiza en tejidos humanos gracias a la acción de la enzima  $\Delta$ -9 desaturasa (9). Además, hay evidencias crecientes que sugieren que el AV sería un AG bioactivo por sí mismo, independiente de su papel como promotor o sustrato enzimático para la formación de AR. Por ejemplo, se ha documentado que el AV suprime la proliferación de células MCF-7, indicando que este isómero ejercería un efecto anticancerígeno (31). Otros trabajos en modelos animales han revelado también potenciales propiedades antiinflamatorias de VA, que podrían ser desempeñadas al margen de su papel como sustrato para la síntesis de AR (32,33).

Los isómeros *trans* monoinsaturados distintos de 18:1 también se pueden encontrar en la grasa de la leche en pequeñas cantidades (34), pero sus efectos en la salud humana son muy poco conocidos. Solo el *trans*-9 16:1, un biomarcador natural de grasa de leche, ha merecido cierta atención. La presencia de este isómero en humanos se ha asociado negativamente con la incidencia de diabetes (35,36), la mortalidad relacionada con la ECV y la muerte súbita cardiaca (37). Estas evidencias indican el interés de más investigación sobre el mismo en el futuro.

### **EL CLA COMO COMPONENTE BIOACTIVO DE LA LECHE. ÁCIDO RUMÉNICO**

Desde la identificación del CLA como un compuesto capaz de inhibir la carcinogénesis (38), la investigación sobre este grupo de AG ha experimentado un crecimiento exponencial. Los efectos potencialmente beneficiosos atribuidos al CLA en la literatura científica son múltiples (Fig. 3). Entre ellos, cabe destacar su papel como agente antitumoral (39-41) y antiarterioesclerótico (42-44). La mayoría de estas propiedades bioactivas se han relacionado con dos isómeros, el *trans*-10 *cis*-12 y el AR. Como ya se expuso previamente, el primero es muy escaso en leche mientras que el segundo es abundante en dicho alimento.

Los distintos efectos bioactivos observados para el AR y el *trans*-10 *cis*-12 18:2 pueden ser atribuidos a las diferencias estructurales entre las dos moléculas que son derivadas de la posición y la geometría de los dos dobles enlaces (Fig. 4). El *trans*-10 *cis*-12 18:2 se oxida más eficientemente que el AR (45) porque sus dobles enlaces están más expuestos y, como resultado, su papel se relaciona con procesos catabólicos como la lipólisis o la oxidación de grasas. En contraste, el AR se ha asociado mayoritariamente a efectos anabólicos y antiinflamatorios (6,46,47).

Los procesos inflamatorios celulares subyacen en la patogenia de las ECV, la diabetes, las infecciones virales o el cáncer y el AR ha

demostrado un gran número de efectos positivos contra la respuesta inflamatoria en distintos modelos *in vitro* y animales (48). Esta actividad antiinflamatoria estaría vinculada a dos vías metabólicas que concurren en las células, la plasmática y la nuclear.

En la vía plasmática, el AR intervendría disminuyendo la síntesis de eicosanoides (citoquinas, tromboxanos, prostaglandinas) proinflamatorios que se originan a partir del metabolismo del ácido araquidónico (20:4 n-6) y su precursor celular, el ácido linoleico. El AR competiría con estos AG por las mismas rutas enzimáticas. En primer término, el AR dificultaría la síntesis de 20:4 n-6 a partir de linoleico. Por otro lado, el AR contribuiría a disminuir la formación de eicosanoides proinflamatorios generados a partir de 20:4 n-6, compitiendo por las mismas ciclooxigenasas y lipoxigenasas. Globalmente la producción de eicosanoides conjugados estaría relacionada con la prevención de procesos de inflamación, vascularización, promoción de tumores y respuesta inmune (49,50).

En la vía nuclear, el AR operaría como un ligando de alta afinidad de los denominados receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR, por sus siglas en inglés). Aquellos PPAR activados por el AR actuarían como reguladores negativos de genes diana implicados en la modulación de la inflamación, carcinogénesis, adiposidad, diabetes y generación de enfermedades cardiovasculares (48,50,51).

En comparación con los resultados observados en modelos animales, los efectos positivos de la ingesta de CLA en ensayos en humanos son más limitados. Una posible explicación es que, en animales, los ensayos se han realizado con concentraciones más altas de CLA y la dosis en la dieta sería un factor determinante. Desafortunadamente, hasta la fecha, los estudios de intervención en la dieta humana que evalúen el consumo de productos lácteos enriquecidos en AR son muy limitados. Tricon y cols. (52) no detectaron modificaciones significativas en los biomarcadores inflamatorios después del consumo de diferentes productos lácteos enriquecidos en AR (1,40

g/día), mientras que Sofi y cols. (53) observaron una reducción significativa de las citoquinas inflamatorias tras la ingesta de queso de leche de oveja enriquecido en AR (0,14 g/día). Penedo y cols. (54) midieron también disminuciones de interleuquinas proinflamatorias en adultos tras el consumo de mantequillas enriquecidas en AR (1,00 g/día). Por su parte, Jaudszus y cols. (55) observaron en un ensayo piloto que la suplementación dietética con AR purificado disminuía moderadamente la respuesta inflamatoria a nivel celular en niños con asma. Aunque esta información proviene de un número limitado de estudios, son evidencias prometedoras que sugieren que el consumo de AR sería útil para reducir la respuesta inflamatoria y así prevenir ciertas patologías de nuestro tiempo relacionadas con el proceso inflamatorio.

## **CONCLUSIONES**

El consumo de AGT presentes en los alimentos se ha relacionado con una mayor incidencia en ECV, frente al consumo de otros AG mono o poliinsaturados. Aunque las fuentes principales en los AGT en los alimentos, grasas vegetales parcialmente hidrogenadas y productos derivados de rumiantes, carne y productos lácteos contienen AGT comunes, los contenidos de los distintos isómeros difieren sustancialmente, y es el AV el isómero natural predominante. Las últimas evidencias científicas disponibles sobre los efectos del AV en la salud no indican una asociación con ECV o procesos inflamatorios.

La carne de rumiantes y la leche y los productos lácteos, con grasa, son la principal fuente natural del CLA en la dieta. Aunque los ensayos clínicos en humanos son limitados, los resultados de investigación disponibles evidencian una asociación positiva en ECV, reducción de inflamación y otras enfermedades.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from

the Commission related to the presence of trans fatty acids and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids. EFSA J 2004;81:1-49.

2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias. Comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales. Ginebra: OMS; 2004.

3. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición sobre el riesgo asociado a la presencia de ácidos grasos trans en alimentos. Rev Com Cient AESAN 2010;12:95-114.

4. Shingfield KJ, Chilliard Y, Toivonen P, Kairenius P, Givens DJ. Trans fatty acids and bioactive lipids in ruminant milk. Adv Exp Med Biol 2008;606:3-65.

5. Shingfield KJ, Wallace RJ. Synthesis of conjugated linoleic acid in ruminants and humans. En: Sels B, Philippaerts A (eds.). Conjugated linoleic acids and conjugated vegetable oils. Londres: Royal Society of Chemistry; 2014. pp. 1-64.

6. Ferlay A, Bernard L, Meynadier A, Malpuech-Brugere C. Production of trans and conjugated fatty acids in dairy ruminants and their putative effects on human health: a review. Biochimie 2017;141:107-20.

7. Federación Española de Industrias de la Alimentación y Bebidas (FIAB). Ácidos grasos trans en los alimentos: orientaciones para los operadores. Madrid: FIAB; 2015.

8. European Food Safety Authority (EFSA). Technical report. Scientific and technical assistance on trans fatty acids. EFSA; 2018. DOI: 10.2903/sp.efsa.2018.EN-1433

9. Van Wijlen RPJ, Colombani PC. Grass-based ruminant production methods and human bioconversion of vaccenic acid with estimations of maximal dietary intake of conjugated linoleic acids. Int Dairy J 2010;20:433-48.

10. Gómez-Cortés P, Juárez M, De la Fuente MA. Milk fatty acids and potential health benefits: an updated vision. *Trends Food Sci Technol* 2018;81:1-9.
11. Mosley EE, Dagger BS, Moate PJ, McGuire MA. Cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid is synthesized directly from vaccenic acid in lactating dairy cattle. *J Nutr* 2006;136:570-5.
12. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in health subjects. *New England J Med* 1990;323:439-45.
13. European Commission. Report from the Commission to the European Parliament and the Council regarding trans fats in foods and in the overall diet of the Union population. COM 2015;619:1-15.
14. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *New England J Med* 2006;354:1601-13.
15. American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evaluations. 3<sup>rd</sup> ed. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.
16. Food and Agriculture Organization (FAO)/World Health Organization (WHO). Fats and fatty acids in human nutrition; report of an expert consultation. Ginebra: WHO Press; 2010.
17. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Trans fatty acids and cardiovascular health: research completed? *Eur J Nutr* 2013;67:541-7.
18. Wanders AJ, Zock PL, Brouwer IA. Trans fat intake and its dietary sources in general populations worldwide: a systematic review. *Nutrients* 2017;9:840.
19. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugère C, Lamarche L, et al. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;112:1914-22.
20. Gebauer SK, Destailats F, Dionisi F, Krauss RM, Baer DJ. Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially

hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1339-46.

21. Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Heitman BL. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2008;37:173-82.

22. Gebauer SK, Chardigny JM, Jakobsen MU, Lamarche B, Lock AL, Proctor SD, et al. Effects of ruminant trans fatty acids on cardiovascular disease and cancer: a comprehensive review of epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Adv Nutr* 2011;2:332-54.

23. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:773-83.

24. Kuhnt K, Degen C, Jahreis G. Evaluation of the impact of ruminant trans fatty acids on human health: important aspects to consider. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:1964-80.

25. Vahmani P, Meadus WJ, Turner TD, Duff P, Rolland DC, Mapiye C, et al. Individual trans 18:1 isomers are metabolised differently and have distinct effects on lipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Lipids* 2015;50:195-204.

26. Vahmani P, Meadus WJ, Duff P, Rolland DC, Dugan MER. Comparing the lipogenic and cholesterolgenic effects of individual trans-18:1 isomers in liver cells. *Eur J Lipid Sci Technol* 2017;119:160-2.

27. Field CJ, Blewett HH, Proctor S, Vine D. Human health benefits of vaccenic acid. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:979-91.

28. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA, Ares I, Ramos E, Gómez-Cortés, et al. Acute oral safety study of dairy fat rich in trans-10 C18:1 versus vaccenic plus conjugated linoleic acid in rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48:591-8.

29. Wang Y, Jacome-Sosa MM, Ruth MR, Lu Y, Shen J, Reaney MJ, et al. The intestinal bioavailability of vaccenic acid and activation of



peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\gamma$  in a rodent model of dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1234-46.

30. Jacome-Sosa MM, Borthwick F, Mangat R, Uwiera R, Reaney MJ, Shen JH, et al. Diets enriched in trans-11 vaccenic acid alleviate ectopic lipid accumulation in a rat model of NAFLD and metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2014;25:692-701.

31. Wang XF, Gupta J, Kerslake M, Rayat G, Proctor SD, Chan CB. Trans-11 vaccenic acid improves insulin secretion in models of type 2 diabetes in vivo and in vitro. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:846-57.

32. Lim JN, Oh JJ, Wang T, Lee JS, Kim SH, Kim YJ, et al. trans-11 18:1 vaccenic acid (TVA) has a direct anti-carcinogenic effect on MCF-7 human mammary adenocarcinoma cells. *Nutrients* 2014;6:627-36.

33. Jaudszus A, Jahreis G, Schlörmann W, Fischer J, Kramer R, Degen C, et al. Vaccenic acid-mediated reduction in cytokine production is independent of c9, t11-CLA in human peripheral blood mononuclear cells. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:1316-22.

34. Jacome-Sosa M, Vacca C, Mangat R, Diane A, Nelson RC, Reaney MJ, et al. Vaccenic acid suppresses intestinal inflammation by increasing anandamide and related N-acyl ethanolamines in the JCR:LA-cp rat. *J Lipid Res* 2016;57:638-49.

35. Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci* 2002;85:295-350.

36. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:790-9.

37. Mozaffarian D, Otto MCD, Lemaitre RN, Fretts AM, Hotamisligil G, Tsai MY, et al. Trans-palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2013;97:854-61.

38. Kleber ME, Delgado GE, Lorkowski S, Marz W, Von Schacky C. Trans-fatty acids and mortality in patients referred for coronary

angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Eur Heart J* 2016;37:1072-8.

39. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987;8:1881-7.

40. Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr* 2007;137:2599-607.

41. Jun HK. Conjugated linoleic acid: potential health benefits as a functional food ingredient. *Ann Rev Food Sci Technol* 2016;7:221-44.

42. Shokryzadan P, Rajion MA, Meng GY, Boo LJ, Ebrahimi M, Royan M, et al. Conjugated linoleic acid: a potent fatty acid linked to animal and human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:2737-48.

43. Dilzer A, Park Y. Implication of conjugated linoleic acid (CLA) in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012;52:488-513.

44. Kim JH, Kim Y, Kim YJ, Park Y. Conjugated linoleic acid: potential health benefits as a functional food ingredient. *Ann Rev Food Sci Technol* 2016;7:221-44.

45. Bruen R, Fitzsimons S, Belton O. Atheroprotective effects of conjugated linoleic acid. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:46-53.

46. Churrua I, Fernández-Quintela A, Portillo P. Conjugated linoleic acid isomers: differences in metabolism and biological effects. *Biofactors* 2009;35:105-11.

47. Reynolds CM, Roche HM. Conjugated linoleic acid and inflammatory cell signaling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;82:199-204.

48. Lordan R, Zabetakis I. The anti-inflammatory properties of dairy lipids. *J Dairy Sci* 2017;100:4197-212.

49. Viladomiu M, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *Eur J Pharmacol* 2016;785:87-95.

50. Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Ann Rev Nutr* 2002;22:505-31.

51. Yang B, Chen HQ, Stanton C, Ross RP, Zhang H, Chen YQ, et al. Review of the roles of conjugated linoleic acid in health and disease. *J Functional Foods* 2015;15:314-25.
52. Belury MA, Moya-Camarena SY, Lu M, Shi LL, Leesnitzer LM, Blanchard SG. Conjugated linoleic acid is an activator and ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ). *Nutr Res* 2002;22:817-24.
53. Tricon S, Burdge GC, Jones EL, Russell JJ, El-Khazen S, Moretti E, et al. Effects of dairy products naturally enriched with cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:744-53.
54. Sofi F, Buccioni A, Cesari F, Gori AM, Minieri S, Mannini L, et al. Effects of a dairy product (pecorino cheese) naturally rich in cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid on lipid, inflammatory and haemorheological variables: a dietary intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:117-24.
55. Penedo LA, Nunes JC, Gama MA, Leite PE, Quirico-Santos TF, Torres AG. Intake of butter naturally enriched with cis9, trans11 conjugated linoleic acid reduces systemic inflammatory mediators in healthy young adults. *J Nutr Biochem* 2013;24:2144-51.
56. Jaudszus A, Mainz JG, Pittag S, Dornaus S, Dopfer C, Roth A, et al. Effects of a dietary intervention with conjugated linoleic acid on immunological and metabolic parameters in children and adolescents with allergic asthma-A placebo-controlled pilot trial. *Lipids Health Dis* 2016;15:21.
57. De la Fuente MA, Juárez M. El ácido linoleico conjugado en la leche y los productos lácteos. *Aliment Nutr Salud* 2004;11:101-13.
58. Gómez-Cortés P, De la Fuente MA. El ácido linoleico conjugado como agente anticancerígeno. *Aliment Nutr Salud* 2010;17:68-78.

**Tabla I. Contenido mínimo y máximo (% de ácidos grasos totales) de isómeros del ácido linoleico conjugado individuales en leche de vaca, oveja y cabra**

<i>Isómero</i>	<i>Vaca*</i>	<i>Oveja†</i>	<i>Cabra*</i>
<i>cis-cis</i>			
<i>cis-9 cis-11</i>	NR	NR	0.001-0.002
<i>cis-trans</i>			
<i>cis-9 trans-11</i>	0.586-1.186	0.386-0.960	0.685-0.828
<i>cis-12 trans-14</i>	0.001-0.006	0.001-0.001	0-0.002
<i>trans-cis</i>			
<i>trans-7 cis-9</i>	0.030-0.054	0.026-0.040	0.028-0.040
<i>trans-8 cis-10</i>	NR	0.020-0.020	0.009-0.019
<i>trans-9 cis-11</i>	0.008-0.250	0.010-0.020	0.002-0.026
<i>trans-10 cis-12</i>	0.004-0.070	0.001-0.010	0.001-0.008
<i>trans-11 cis-13</i>	0.012-0.120	0.010-0.020	0.007-0.028
<i>trans-12 cis-14</i>	NR	NR	0.002-0.003
<i>trans-trans</i>			
<i>trans-7 trans-9</i>	0.002-0.007	0.008-0.009	0.003-0.007
<i>trans-8 trans-</i>	0.002-0.004	0.010-0.011	0.002-0.004
10			
<i>trans-9 trans-</i>	0.009-0.012	0.009-0.011	0.013-0.021
11			
<i>trans-10 trans-</i>	0.003-0.008	0.005-0.006	0.003-0.003
12			
<i>trans-11 trans-</i>	0.015-0.160	0.010-0.030	0.003-0.009
13			
<i>trans-12 trans-</i>	0.007-0.017	0.010-0.010	0.002-0.009
14			

Los datos han sido tomados de Ferlay y cols. (6)\* y Shingfield et al. (5)†. NR: no reportado.

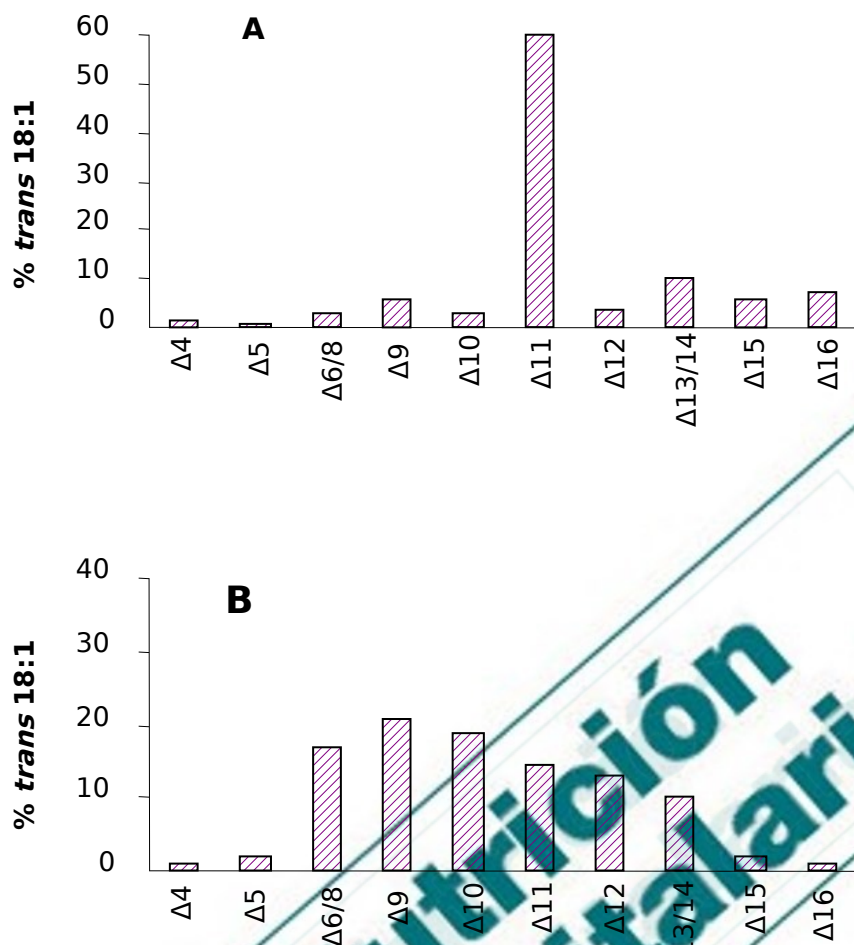


Fig. 1. Distribución de los isómeros *trans* 18:1 en grasa láctea de vaca (A) y grasa vegetal hidrogenada (B). El eje de abscisas muestra la posición del doble enlace en la cadena hidrocarbonada. Tomada con permiso de Gómez-Cortés y cols. (10).

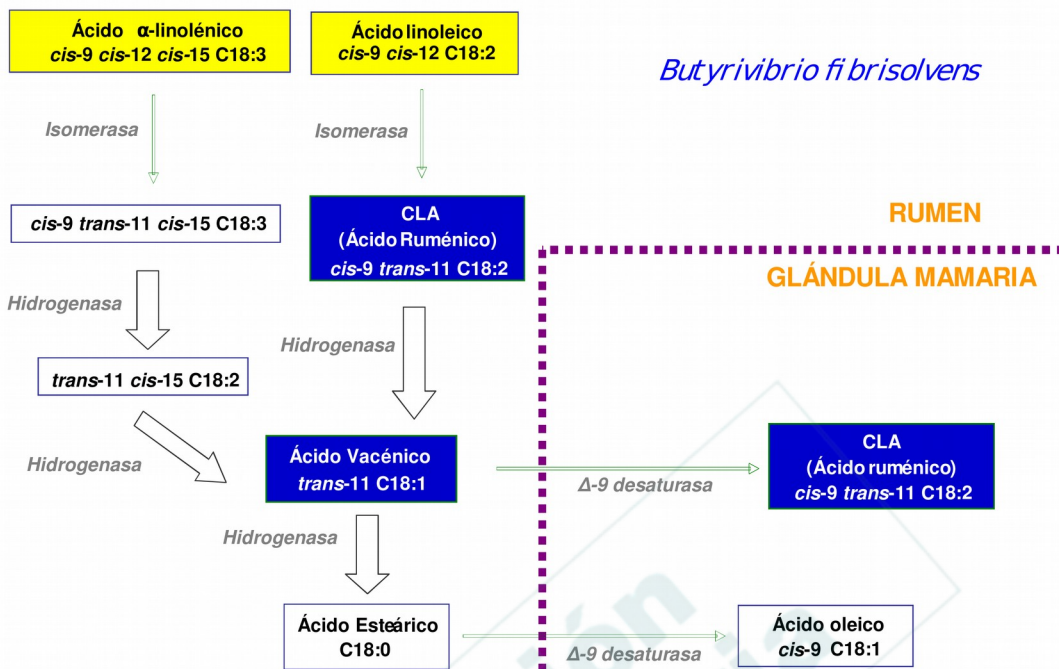


Fig. 2. Rutas metabólicas de formación de *cis-9 trans-11 18:2* (ácido ruménico) en grasa láctea de rumiantes a partir de ácido linoleico y ácido α-linolénico. Tomada de De la Fuente y Juárez (57).

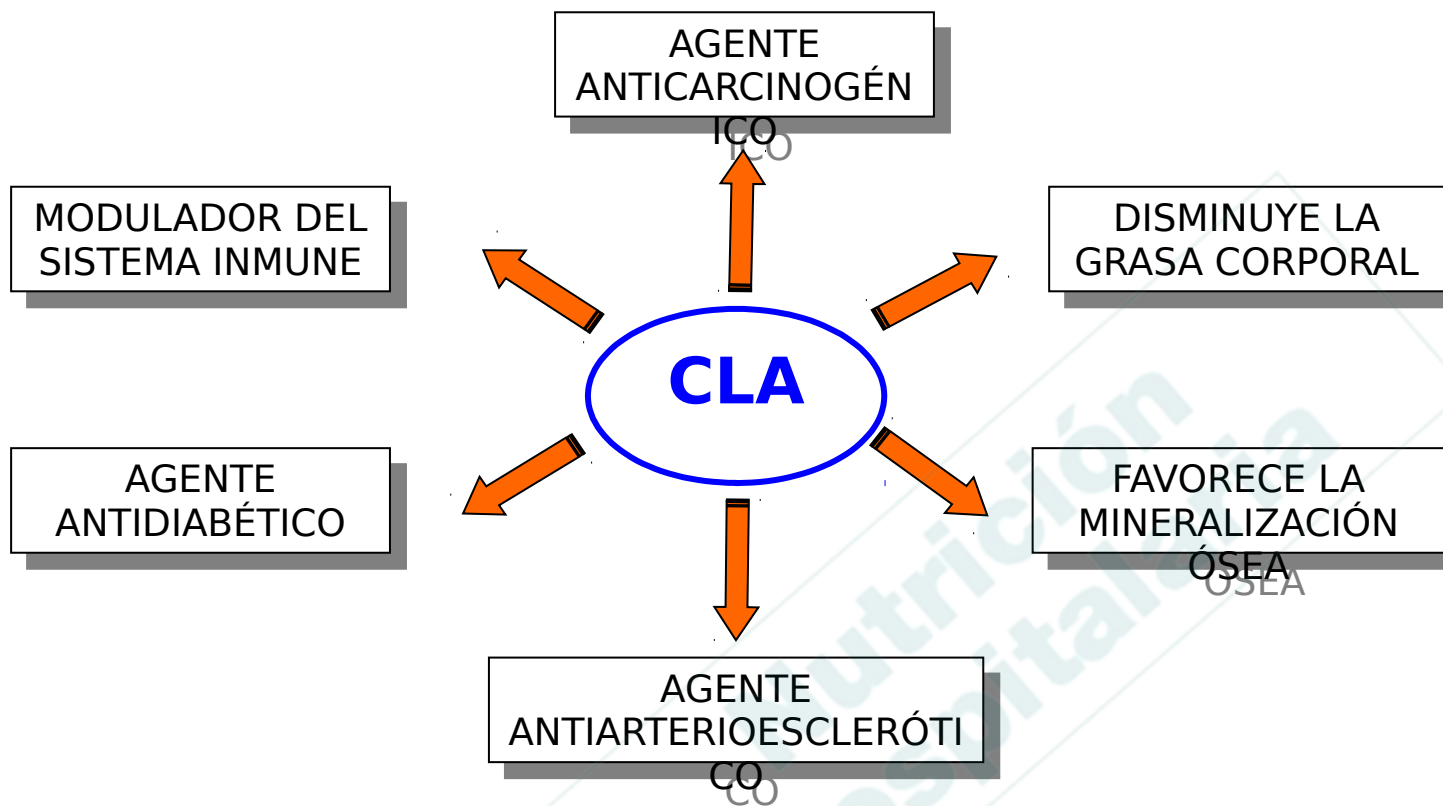
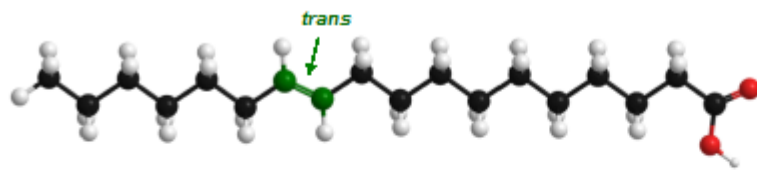
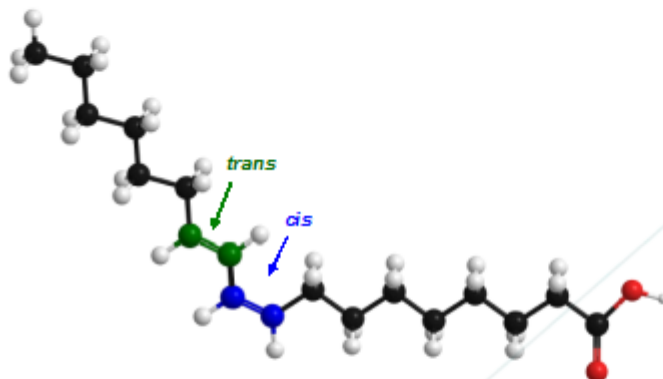


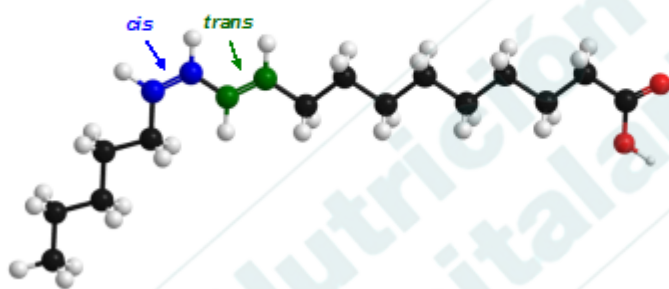
Fig. 3. Efectos beneficiosos del ácido linoleico conjugado (CLA) observados en experimentos *in vitro* y con modelos animales. Tomada de De la Fuente y Juárez (56).



Ácido Vacénico  
*trans*-11 C18:1



Ácido Ruménico  
*cis*-9 *trans*-11 C18:2



*trans*-10 *cis*-12 C18:2

Fig. 4. Estructura química del *trans*-11 18:1, *cis*-9 *trans*-11 18:2 y del *trans*-10 *cis*-12 18:2. Tomada de Gómez-Cortés y De la Fuente (58).