

## Revisión

# Ácidos grasos *trans*: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos

M. N. Ballesteros-Vásquez, L. S. Valenzuela-Calvillo, E. Artalejo-Ochoa y A. E. Robles-Sardin

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo. Hermosillo. Sonora. México.

## Resumen

Los ácidos grasos *trans* (AGT) tienen la característica de ser estables al enranciamiento oxidativo lo que les permite tener un tiempo prolongado de conservación, además, tienen un punto de fusión intermedio entre las grasas saturadas y las insaturadas, por esta razón han sido ampliamente utilizadas por la industria de alimentos. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una gran cantidad de evidencia epidemiológica y clínica que ha señalado que las grasas *trans* son un factor de riesgo significativo de sufrir un evento cardiovascular y parecen estar involucradas en los procesos de inflamación, diabetes y cáncer. El aumento del 2% de la energía diaria con AGT se relaciona con un aumento del 23% de riesgo cardiovascular. Por ello, organizaciones internacionales como la OMS y la OPS recomiendan virtualmente eliminarlas o que su consumo sea tan bajo como sea posible, menos del 1%. Considerando tanto las recomendaciones como el riesgo que implica su consumo, algunos países de Europa como de América han legislado para lograr la disminución paulatina de estas grasas. Dinamarca es un país ejemplar que ha demostrado que se puede reducir la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) disminuyendo las fuentes de grasas *trans* de la dieta. A pesar de la evidencia de su impacto en la salud, muchos países aún no toman acciones y permanecen cantidades significativas de AGT en los alimentos y por ende en las dietas de su población.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:54-64)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5420

Palabras clave: Ácidos grasos *trans*. Enfermedades cardiovasculares. Grasa. Diabetes.

## TRANS FATTY ACIDS: CONSUMPTION EFFECT ON HUMAN HEALTH AND REGULATION CHALLENGES

### Abstract

*Trans* fatty acids (TFA) are stable to oxidative rancidity which allows them to have a long shelf-life: also they have an intermediate melting point between saturated and unsaturated fats. For these reasons they have been widely used by the food industry. However, in recent years a large number of epidemiological and clinical evidence has indicated that *trans* fats are a significant risk factor to suffer a cardiovascular event and appear to be involved in the process of inflammation, diabetes and cancer. The increase of 2% of the daily energy by TFA is associated with a 23% increase cardiovascular risk. Therefore, international organizations like WHO and PAHO recommend virtually eliminate them or make their consumption as low as possible, less than 1%. Considering this recommendation and the risk involved in its consumption, some countries in Europe and America have legislated to achieve a gradual reduction of these fats. Denmark is a country that has shown a reduced prevalence of cardiovascular disease by reducing sources of *trans* fats in the diet. Despite the evidence of their impact on health in many countries still do not take any action and significant amounts of TFA remain in their foods and therefore in the diet of its population.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:54-64)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5420

Key words: *Trans* fatty acids. Cardiovascular disease. Fat. Diabetes.

**Correspondencia:** Martha Nydia Ballesteros-Vásquez.  
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo.  
Carretera a la Victoria, km. 0,6.  
83000 Hermosillo. Sonora. México.  
E-mail: nydia@ciad.mx

Recibido: 19-VII-2011.  
1.ª Revisión: 22-VII-2011.  
Aceptado: 23-VII-2011.

## Abreviaturas

- OMS: Organización Mundial de la Salud.  
OPS: Organización Panamericana de la Salud.  
AGT: Ácidos grasos *trans*.  
ECV: Enfermedades cardiovasculares.  
CLA: Ácido linoleico conjugado.  
LDL: Lipoproteína de baja densidad.  
HDL: Lipoproteína de alta densidad.  
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.  
IM: Infarto al miocardio.  
PCP: Paro cardiaco primario.  
CT: Colesterol total.  
HDL-C: Colesterol en lipoproteínas de alta densidad.  
LDL-C: Colesterol en lipoproteínas de baja densidad.  
LCAT: Lecitin colesterol acil transferasa.  
CE: Colesterol esterificado.  
OR: Razón de momios  
IC: Intervalo de confianza.  
IMC: Índice de masa corporal.  
PCR: Proteína C reactiva  
TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.  
sTNF-R1: Receptor del Factor de necrosis tumoral alfa soluble R1.  
sTNF-R2: Receptor del Factor de necrosis tumoral alfa soluble R2.  
IL-6: Interleucina 6.  
TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformador.  
MUFAS: Ácidos grasos monoinsaturados.  
AGS: Ácidos grasos saturados.  
mRNA: Acido ribonucleico mensajero.  
TRANSFACT: Estudio de Colaboración de los Ácidos Grasos *Trans*.  
WHO/FAO: Organización Mundial de la Salud/ Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.  
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.  
MERCOSUR: Mercado Común del Sur.

## Introducción

Estudios de salud de corte epidemiológico realizados hace 40 años proporcionaron evidencia de que los niveles elevados de colesterol sérico estaban asociados con enfermedades cardiovasculares. Se señalaba, que el origen del problema eran los consumos elevados de colesterol y de grasa saturada. Ante esta situación, la industria de alimentos respondió con un aumento en la producción de aceites vegetales parcial o totalmente hidrogenados, para paliar el problema.

El proceso de hidrogenación permitió, por un lado, que los aceites tuvieran mayor estabilidad y fueran menos susceptibles al enranciamiento oxidativo y por otro, obtener grasas con una textura sólida o semisólida similar a las grasas de origen animal. De esta manera se pudo sostener el gusto del consumidor al sustituir las mantecillas por productos como las margarinas y se

generalizó su uso incluyéndolas en un sin número de alimentos preparados. Sin embargo, a partir de los años noventa empezó a surgir evidencia epidemiológica y clínica de que los AGT de la dieta aumentaban el riesgo de cardiopatía coronaria, podían empeorar la resistencia a insulina en individuos susceptibles y con ello incrementar el riesgo de padecer diabetes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>, la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>2</sup>, el Consejo de Nutrición Danés<sup>3</sup> y la Asociación Americana del Corazón<sup>4</sup> recomiendan que menos del 1% del total de las calorías que se consuman provengan de AGT. En un nuevo informe la OMS recomienda eliminar el consumo de grasas *trans* industriales o limitarlo tanto como sea posible<sup>5</sup>. A la fecha, algunos países como Dinamarca, Noruega, Canadá, Estados Unidos y del Mercado Común del Sur (MERCOSUR) en América han legislado para disminuir o eliminar el contenido de grasas *trans* en sus alimentos<sup>3,6-10</sup>. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones y de las evidencias de sus efectos en la salud muchos países aún no han hecho nada al respecto en cuanto a regulación, permaneciendo cantidades significativas de AGT en los alimentos y por ende en las dietas de sus poblaciones. Esta revisión examina el uso de los AGT, las implicaciones que trae su consumo a la salud, su regulación y alternativas para disminuir su contenido en los alimentos, como una actualización en el tema para los profesionales de la nutrición y de la salud, así como para los tomadores de decisiones.

## Características y tipos de AGT

Los ácidos grasos saturados tales como el ácido láurico, mirístico, palmítico y esteárico, consisten de cadenas lineales de carbono e hidrogeno ( $-\text{CH}_2-$ ) unidos en enlaces sencillos. Son sólidos a temperatura ambiente debido a que tienen un empaquetado muy compacto lo que hace que tengan un punto de fusión muy elevado. Las grasas insaturadas tienen dobles enlaces carbón-carbón ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) y dependiendo de la orientación en el espacio de estos dobles enlaces pueden existir dos configuraciones: *cis* y *trans*.

Las grasas insaturadas de manera natural se encuentran en una forma menos empaquetada debido a que ellas generalmente están en configuración *cis*. Estas grasas tienden a ser líquidas a temperatura ambiente y son susceptibles al enranciamiento. Por su parte, los dobles enlaces *trans* producen una configuración más rígida que requiere mucho menos espacio que el doble enlace *cis* resultando en un punto de fusión alrededor de la temperatura ambiente (punto intermedio entre las grasas saturadas y las insaturadas en configuración *cis*). Este punto de fusión es altamente deseable en la manufactura de alimentos debido a que provee características organolépticas favorables tales como textura y sabor.

Existen dos fuentes generadoras principales de grasas *trans*: natural e industrial. En la primera, las grasas

*trans* son formadas en el rumen de animales poligástricos tales como vacas, ovejas y cabras mediante un proceso de biohidrogenación parcial de los ácidos grasos insaturados. La hidrogenación ocurre por acción de bacterias isomerasas gástricas presentes en el rumen (*Butyrivibrio fibrisolvens* y *Propionibacterium acnes*) las cuales cambian los dobles enlaces *cis* de las grasas insaturadas a la posición *trans*<sup>11-14</sup>. El ácido oleico, linoleico y linolénico contenidos en los granos, hojas, tallos, raíces y piensos se isomerizan transformándose en derivados di y monoinsaturados con isomería *trans*. Los AGT resultantes son absorbidos por el sistema gastrointestinal e incorporados a los músculos y a la leche producida por estos animales, por ello, podemos encontrarlos en pequeñas cantidades en la carne, leche y derivados y consecuentemente es imposible eliminarlos completamente de una dieta balanceada<sup>15</sup>.

Los principales AGT que contiene la leche, la mantequilla y la carne del ganado vacuno son el ácido vacénico (18:1, 11t) un isómero del ácido linoleico y el ácido linoleico conjugado (CLA) (18:2, 9c 11t)<sup>16,17</sup>. Se estima que de la dieta, aproximadamente el 5% del consumo total de AGT proviene de las grasas de los rumiantes<sup>18</sup>.

La segunda fuente generadora de ácidos grasos *trans* es el proceso industrial de hidrogenación de aceites vegetales. Durante este proceso que se realiza bajo condiciones de presión y temperatura, se adiciona gas hidrógeno al aceite en presencia de un metal catalizador (níquel). En estas condiciones los dobles enlaces experimentan varias modificaciones estructurales: El doble enlace puede ser hidrogenado y transformado en un enlace simple (saturado), la localización del doble enlace puede ser modificada (formación de isómeros posicionales) y; el doble enlace puede cambiar de configuración espacial, dando origen a isómeros *trans* (formación de isómeros geométricos). Cuando la hidrogenación es completa, el resultado es un producto con 100% ácidos grasos saturados. Sin embargo, si la hidrogenación se realiza bajo condiciones controladas (hidrogenación parcial) se produce una mezcla de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados *cis* y *trans*. Los isómeros *trans* que se forman en mayor proporción en la hidrogenación parcial de aceites son del ácido linoleico (18:2)<sup>19,20</sup>.

Adicionalmente, también se producen cantidades traza de AGT durante el proceso usado para desodorizar o refinar los aceites vegetales. La desodorización es esencialmente un proceso de destilación con vapor que remueve los compuestos volátiles de las grasas que contribuyen a olores y sabores no deseados.

### Consumo de AGT y sus implicaciones en la salud

Han pasado muchos años desde que la industria de alimentos empezó a utilizar el proceso de hidrogenación para elaborar alimentos alternativos a las grasas

saturadas, sin embargo, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el mundo no ha disminuido. Numerosas investigaciones han mostrado que los AGT tienen un efecto adverso en la salud, incluso mayor al daño producido por las grasas saturadas. Este efecto se ha visto reflejado principalmente en alteraciones del perfil lipídico y del sistema cardiovascular. Además, se ha reportado una relación con la diabetes mellitus, ciertos tipos del cáncer y la obesidad.

### Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo

Los estudios epidemiológicos realizados desde los años 70's a la fecha, han mostrado una fuerte asociación entre el tipo de grasa consumida con un aumento en el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

En un meta-análisis de estudios prospectivos, Mozaffarian y cols.<sup>21</sup> encontraron que un aumento del 2% en la ingesta total de energía diaria proveniente de AGT se asocia con un 23% de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio de salud de las enfermeras realizado en Estados Unidos (Nurse's Health Study), siguió a una cohorte de más de 121,000 mujeres durante 20 años a partir de 1976. Los resultados de esta investigación determinaron que existe una relación entre un consumo elevado de ácidos grasos *trans* con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares<sup>22</sup>. Datos similares fueron obtenidos por Oomen y cols.<sup>23</sup> en un estudio de cohorte a 10 años realizado en 667 adultos, encontrando que un elevado consumo de AGT contribuye al riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria.

**Perfil lipídico.** Diversos estudios clínicos demuestran que los AGT tienen un efecto adverso sobre el perfil lipídico, similar a las grasas saturadas. Elevan las concentraciones séricas de los triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de la lipoproteína a [Lp(a)]. Además, disminuyen la concentración sérica de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Éstas, se encargan de disminuir los efectos desfavorables del consumo de grandes cantidades de grasas al transportarlas del tejido periférico hacia el hígado para su posterior oxidación, por lo que su disminución contribuye al desarrollo del proceso aterogénico<sup>24-26</sup>.

Ascherio y cols.<sup>27</sup> observaron que el reemplazo de ácido oleico por ácidos AGT aumentó el colesterol de LDL (LDL-C) en 14mg/dl y disminuyó el colesterol de HDL (HDL-C) en 7mg/dl y por lo tanto se dio un aumento en la relación LDL-C/HDL-C que fue significativa en comparación con el consumo de grasas saturadas.

En el estudio de las enfermeras, Hu y cols.<sup>28</sup> estimaron que el reemplazo del 5% de la energía proveniente de grasa saturada por insaturada podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en 42% y el reemplazo del 2% de la energía de AGT por grasas insaturadas no hidrogenadas podría reducir el riesgo en 53%.

Es decir, en la base de gramo a gramo, la grasa *trans* confirió un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular que la grasa saturada.

Aro y cols.<sup>29</sup> revelaron que la ingestión de elevadas cantidades de AGT (8,7% de la energía) tiene un efecto adverso mayor sobre las lipoproteínas, comparado con cantidades iguales de ácido esteárico y de grasa láctea. A su vez, incrementaron la relación de LDL/HDL y aumentaron la Lp(a) considerada como un fuerte factor de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica.

Mensink y cols.<sup>30</sup> llevaron a cabo un meta-análisis en el que incluyeron 60 ensayos y 1.672 voluntarios para investigar el efecto del consumo de carbohidratos, así como de diferentes grasas dietéticas sobre los lípidos sanguíneos. El análisis de la información señaló que cuando el 1% de la energía proveniente de carbohidratos se sustituye por grasas *trans* se observa un aumento significativo en LDL-C (1,54 mg/dl) y en la relación colesterol total (CT)/HDL-C (0,22,  $P < 0,05$ ). Dicho aumento, se contrastó con el obtenido cuando ese 1% de la energía de carbohidratos era sustituida con grasa saturada, observándose también una elevación de LDL-C pero en menor cantidad (1,24 mg/dl) y no se obtuvieron cambios en la relación CT/HDL-C. El mismo reemplazo pero con ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en configuración *cis*, mostró que ambas grasas disminuyen tanto el LDL-C como la relación CT/HDL-C.

De igual manera, en un estudio realizado en los países nórdicos en un grupo de 21 hombres sanos, se observó que tras una dieta rica en AGT se produjo un aumento en la vasodilatación mediada por el flujo sanguíneo, así como también en los triglicéridos, además de una disminución del HDL-C<sup>31</sup>.

Otro aspecto evaluado con relación a la ingestión de AGT es que a mayor consumo disminuye el tamaño de las partículas de LDL, resultando en partículas densas y pequeñas, las cuales están directamente relacionadas con el proceso de formación de aterosclerosis<sup>25</sup>.

**Inflamación sistémica y aterosclerosis.** Las grasas *trans* han mostrado que también pueden afectar los marcadores de inflamación incluyendo la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). A su vez, los factores inflamatorios pueden jugar un papel importante en el desarrollo de diabetes, aterosclerosis, ruptura de placa y muerte súbita cardíaca<sup>21</sup>. En mujeres en edad postmenopáusica se encontró una relación positiva entre las concentraciones plasmáticas de diversos marcadores de inflamación (PCR, IL-6, TNFR-2, selectina E y moléculas de adhesión) y un alto consumo de AGT<sup>24</sup>. Se concluyó que la alta ingestión de grasas *trans*, e incluso el consumo de bajas cantidades a largo plazo, puede afectar de manera adversa la función endotelial además del efecto reportado sobre el perfil lipídico.

Empleando dietas controladas Baer y cols.<sup>32</sup> evaluaron el impacto de los AGT en la alteración de las concentraciones de marcadores de inflamación en humanos. Ellos observaron una asociación entre el consumo

de AGT con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, debido a los efectos que tienen sobre las citocinas proinflamatorias, las proteínas de fase aguda y las moléculas de adhesión.

En Alemania, Kuhnt y cols.<sup>33</sup> reportaron un aumento en diversos marcadores de estrés oxidativo en adultos sanos, tras la suplementación durante 6 semanas de los isómeros *trans* 18:1, 11t y 18:1, 12t. Por su parte, Mozaffarian y cols. observaron una fuerte asociación entre la ingestión de AGT (*trans* 18:1 y *trans* 18:2) y el aumento de los marcadores de inflamación sistémica (PCR, IL-6, sTNF-R1 y sTNF-R2), no así el isómero *trans* 16:1. Estos resultados fueron similares tanto en pacientes ambulatorios con falla cardíaca crónica, como en mujeres con un elevado índice de masa corporal (IMC)<sup>34,35</sup>.

La aterosclerosis es una enfermedad que se caracteriza por un endurecimiento de las arterias, provocado en parte por el depósito de lípidos y calcio en la pared arterial. Así, la calcificación de las células arteriales es un indicador común de aterosclerosis. Los AGT, principalmente los isómeros *trans* 18:1 y *trans* 18:2, aún en bajas concentraciones, aumentan la incorporación de calcio en las células del endotelio vascular cuando existe una ingestión inadecuada de magnesio. Éste, desempeña un papel crucial en la prevención del flujo de calcio hacia las células. Cuando el magnesio se encuentra en cantidades inadecuadas, aunado a un alto consumo de AGT, se modifican las membranas de las células endoteliales permitiendo el aumento del flujo de calcio<sup>36</sup>.

Merchant y cols.<sup>37</sup> determinaron que una ingestión mayor a 1 g/d de grasa *trans* se relaciona con el adelgazamiento de 0,33 mm en la íntima de la arteria carótida. Este efecto es similar al observado con un consumo mayor a 10 g/d de grasa saturada. Debido al adelgazamiento, la filtración de lípidos a través de la íntima arterial se facilita, propiciando el proceso de aterosclerosis.

**AGT y deposición de grasa en tejido adiposo.** La ingestión de grasa se ha asociado con el desarrollo de obesidad abdominal y por ello con enfermedades cardiovasculares y diabetes. Actualmente existe un interés substancial en la relación entre los AGT y la deposición de la grasa. Un estudio hecho durante seis años en monos africanos<sup>38</sup> señaló que una dieta alta en AGT (16,7 g/100 g de dieta) provocó un aumento de peso corporal cuatro veces mayor que una dieta similar con grasas *cis* ( $p < 0,05$ ). También observaron una tendencia a estimular la deposición de grasa visceral independientemente de la ganancia de peso. Por su parte, los estudios en roedores han señalado que una ingestión elevada de AGT puede llevar a un aumento en la deposición de grasa en el hígado provocando un hígado de tamaño más grande con lesiones parecidas a la esteatohepatitis no alcohólica<sup>39-41</sup>.

En humanos los estudios de seguimiento han encontrado una asociación positiva entre el consumo de AGT y un modesto incremento en la circunferencia de cin-

tura<sup>42</sup>, incluso después de ajustar por IMC. También los AGT se han asociado con cambios de peso corporal durante 8 años<sup>43</sup>. Anderson y cols.<sup>44</sup> evaluaron el efecto de los AGT en la composición corporal de la madre y su infante a los tres meses posparto y encontraron que las madres que consumieron 4,5 g/día de AGT fueron 5.8 veces más propensas (OR = 5,81) de tener un porcentaje de grasa corporal mayor de 30 (medido en BOD POD) y sus infantes fueron 2 veces más propensos (OR = 2,13) de tener un porcentaje de grasa corporal mayor de 24 (medido en PEA POD).

Recientemente, Bendsen y cols.<sup>45</sup> llevaron a cabo un estudio doble ciego en 52 mujeres postmenopáusicas para examinar el efecto de una ingesta elevada de AGT [15,7 g/día (7% del total de la energía)] en la deposición de grasa corporal total, grasa abdominal y hepática observando una tendencia a aumentar la grasa corporal total en 0,45 kg ( $p = 0,16$ ) y la circunferencia de cintura de 1,1 cm ( $p = 0,08$ ). Sin embargo, esta tendencia no se reflejó en cambios en la deposición de la grasa abdominal ni en el hígado.

La información hasta ahora obtenida en términos de la posible asociación de los AGT con la deposición de grasa visceral es muy importante a la luz de la epidemia de obesidad en el mundo como un factor involucrado en este proceso, pero no es concluyente por lo que se requieren más estudios en el tema que den una evidencia clara.

*Infarto al miocardio.* En un estudio de casos-contrroles realizado en Australia se observó que había una mayor concentración de los isómeros *trans* del ácido oleico (18:1, 9t; 18:1, 10t; 18:1, 11t) en el tejido adiposo de sujetos que sufrieron un infarto al miocardio (IM), comparado con el de sujetos que no habían tenido un infarto. Sin embargo, luego de que en 1996 en ese país hubo una disminución del contenido de AGT en las principales marcas comerciales de margarinas, las diferencias entre los grupos no fueron significativas. Los niveles de AGT en tejido adiposo disminuyeron 23% en ambos grupos aún cuando la ingesta de margarinas no cambió<sup>46</sup>. Estos estudios respaldan las recomendaciones nutricionales de evitar el consumo de grasas *trans*.

Hallazgos similares se obtuvieron en un estudio de casos y controles con 1061 hombres y mujeres de Costa Rica, donde los valores de AGT en el tejido adiposo fueron asociados con un aumento del riesgo de IM. La asociación fue atribuida a los isómeros *trans* del ácido linoleico (*trans* 18:2) que fue el que se encontró en el tejido adiposo de manera más abundante. Dicha asociación se mantuvo después de ajustar por diferentes variables confusoras como edad, sexo, ingreso económico, actividad física, consumo de grasa saturada y energía entre otros<sup>47</sup>. En ese mismo país, la asociación que se había observado entre los años de 1994 y 1999 entre los isómeros *trans* 18:2 y el riesgo de IM ya no se sostuvo después de que en el año 2000 hubo una reducción del contenido de AGT en productos industrializados. Esta acción provocó que la ingestión de este isó-

mero disminuyera en la población<sup>48</sup>. Otro estudio como el de Xu y cols.<sup>49</sup>, no encontraron una asociación entre los AGT consumidos y la incidencia de enfermedad coronaria en 2.938 indios americanos en Arizona, E.U.

La exposición a los AGT también ha sido evaluada a través de su análisis en la membrana de los eritrocitos. Lemaitre y cols.<sup>50</sup> llevaron a cabo un estudio poblacional de casos y controles para evaluar la asociación entre los AGT presentes en la membrana de los eritrocitos y el riesgo de paro cardíaco primario (PCP). Los investigadores observaron una fuerte asociación entre el contenido de los isómeros *trans* del ácido linoleico (*trans* 18:2) en eritrocitos, con riesgo de PCP. Determinaron que un incremento de éstos en el contenido de la membrana de 0,16 a 0,24% del total de ácidos grasos aumentaba el riesgo en casi tres veces de sufrir un PCP (OR = 2,66; 95% IC, 1,58-4,45).

Sun y cols.<sup>51</sup> en el estudio de las enfermeras en Estados Unidos determinaron que los AGT encontrados en los eritrocitos estaban asociados con los AGT de la dieta ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,01$ ) y también con la disminución de las concentraciones de HDL y el aumento de las LDL en plasma. Después de ajustar por varias variables como edad, tabaquismo, y otros factores de riesgo cardiovascular determinaron que un elevado contenido de AGT en eritrocitos estaba asociado con un alto riesgo cardiovascular.

En Canadá un estudio que evaluó la exposición a AGT en la población a través de su medición en la membrana de eritrocitos, se observó una correlación entre éstos y el perfil de lípidos plasmáticos. Los resultados señalan que los AGT elevan el riesgo cardiovascular en esta población a través del efecto fisiológico que producen en los lípidos del plasma<sup>52</sup>.

*Posibles mecanismos implicados en el efecto de los AGT en la salud cardiovascular.* Dos posibles mecanismos bioquímicos pudieran explicar la disminución de las HDL. El primero es la inhibición competitiva de la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT)<sup>53</sup>. En condiciones fisiológicas esta enzima utiliza el ácido graso insaturado de la posición sn-2 de la fosfatidilcolina para la esterificación del colesterol libre que se encuentra en la superficie celular. Los estudios en cultivos celulares han demostrado que los AGT ocupan la posición sn-2 de la fosfatidilcolina, lo que lleva a la acumulación celular de colesterol, en especial en la membrana plasmática (perdiendo fluidez), por lo que el acoplamiento espacial entre receptores y ligandos podría ser difícil o incluso no producirse. También se han observado cambios en la depuración plasmática de la HDL, en especial una disminución de la HDL<sub>2</sub>. Asimismo, la inhibición de LCAT lleva a la utilización del acil sn-1 del fosfolípido el cual está ocupado por un ácido graso saturado, llevando a la formación de colesterol esterificado (CE) con un ácido graso saturado, lo que podría causar el desarrollo del proceso aterogénico.

El otro mecanismo implica un aumento en la actividad de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) debido a la presencia de CE con un ácido

graso *trans*<sup>54-57</sup>. El aumento en la actividad enzimática hace que se incremente el intercambio de CE de las HDL<sub>3</sub> hacia las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quilomicrones y LDL y que se dé una transferencia de triglicéridos en sentido contrario. Esto, resulta en un enriquecimiento de las HDL<sub>3</sub> con triglicéridos lo que las convierte en un buen sustrato de la lipasa hepática y hace que se vuelva menos afín al receptor Scavenger B-1 a nivel hepático. También se produce un enriquecimiento de las LDL con CE con ácido graso *trans* volviéndose más aterogénicas.

Matthan y cols.<sup>26</sup> observaron que en mujeres postmenopáusicas la tasa catabólica de las apo-A-I (proteínas precursoras de las HDL) aumenta, lo que lleva a que las HDL permanezcan poco tiempo en la circulación al ser degradadas rápidamente, disminuyendo así el factor protector. De manera interesante observaron una mayor proporción de AGT en sus diferentes fracciones, sugiriendo que el aumento en el catabolismo de las HDL puede deberse a alteraciones en las propiedades de los fosfolípidos de membrana, propiciando una falla en el reconocimiento a nivel de receptores, por lo que son catabolizadas antes de concluir su vida media.

Un estudio reciente<sup>58</sup> señala que en ratones transgénicos susceptibles a aterosclerosis, los AGT afectan el factor de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ), una proteína implicada en algunos procesos fisiológicos contra la aterosclerosis. Basados en sus hallazgos los investigadores proponen un modelo para explicar la asociación: Los AGT pueden provocar aterosclerosis porque suprimen la capacidad de respuesta del TGF- $\beta$  en las células vasculares, vía la incorporación de AGT derivados de la dieta en los fosfolípidos de la membrana plasmática. Esto provoca por un lado, un aumento en la afinidad de la membrana plasmática por el colesterol y por otro, un incremento en la formación o estabilización de las concavidades de los lípidos de la membrana. Esto facilita la acumulación de los receptores T R-I y T R-II (lo que se evidencia por la baja relación T R-II/T R-I en el endotelio aórtico observado en los ratones alimentados con dieta elevada en AGT), que resulta en una rápida degradación de ambos y por lo tanto atenuando la señalización y respuestas relacionadas. Los autores resaltan que el efecto encontrado podría tener implicaciones en otras enfermedades por ejemplo cáncer ya que TGF- $\beta$  es un supresor de tumores.

### Cáncer

Los AGT están relacionados con algunos tipos de cáncer, principalmente de mama y próstata. En mujeres europeas postmenopáusicas, diagnosticadas con cáncer de mama se encontró una asociación entre las reservas de AGT en tejido adiposo con la ocurrencia de cáncer de mama<sup>59</sup>. De igual manera, en investigaciones realizadas en Estados Unidos, se reportó que una elevación en las concentraciones séricas de AGT C18:1 y

C18:2, estaba asociada a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de próstata, no agresivo<sup>60,61</sup>.

En el 2007, Ip y cols.<sup>62</sup>, llevaron a cabo un estudio para probar la eficacia de 2 isómeros del CLA en un modelo de ratones transgénicos clínicamente susceptibles a cáncer de mama. La ingestión del isómero C18:2, 10t 12c estimuló la hiperplasia del epitelio mamario y aceleró el desarrollo del tumor maligno. Además aumentó la metástasis hacia pulmones, por lo que se sugiere evitar los suplementos de CLA que contengan dicho isómero.

A pesar de los efectos negativos de los AGT en relación a la aparición de cáncer, se requieren más estudios en el tema ya que los resultados son inconsistentes.

### Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Tras su absorción, los AGT pueden incorporarse a los lípidos de la membrana celular, afectando sus propiedades físicas y el acoplamiento de enzimas a ella. Lo anterior puede influir en la sensibilidad periférica a la insulina, por una posible alteración en la interacción con su receptor en la membrana<sup>63</sup>.

En personas con insulino-resistencia o diabetes, los AGT pueden alterar más la sensibilidad a la insulina que la grasa saturada. Christiansen y cols.<sup>64</sup> en Dinamarca, realizaron un estudio en personas con obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente. Los participantes fueron sometidos a 3 dietas (50% carbohidratos, 20% proteínas, 30% grasa) la aportación de ácidos grasos en cada dieta fue: 1) 20% de ácidos grasos saturados (AGS); 2) 20% de ácidos grasos monoinsaturados (MUFAS); 3) 20% de AGT. Al final del estudio los sujetos que consumieron la dieta alta en AGT, presentaron un aumento en la respuesta postprandial de insulina sérica y péptido-C en comparación con los que ingirieron la dieta alta en ácidos grasos monoinsaturados.

El estudio anterior difiere de lo observado por Lichtenstein y cols.<sup>15</sup>, quienes llevaron a cabo un trabajo donde participaron personas con obesidad e hipercolesterolemia. Éstas se asignaron a 6 dietas con diferente cantidad de AGT, sin encontrar algún efecto de los AGT sobre la resistencia a la insulina. A su vez, estos resultados son similares a los obtenidos por Lovejoy y cols.<sup>65</sup> en adultos sanos quienes consumieron una dieta elevada en AGT durante cuatro semanas y no presentaron una disminución de la sensibilidad a la insulina al finalizar el período de consumo.

La discrepancia en los resultados encontrados en los estudios, pudiera deberse a las diferencias en el diseño de los mismos, ya que en algunos no se realizó una medición directa de la sensibilidad a la insulina. Además, las dietas probadas contenían diferentes porcentajes de grasa, lo cual pudo incidir en los resultados obtenidos.

De acuerdo a Riséus<sup>66</sup>, no sólo ingerir grandes cantidades de AGT puede inducir efectos adversos, sino que también el consumo de bajas proporciones durante lar-

gos periodos puede promover la resistencia a la insulina y tener efectos clínicos relevantes en el riesgo de padecer diabetes mellitus. Los mecanismos por los que esto sucede no se conocen bien. Sin embargo, se supone que pueden estar involucrados un aumento del estrés oxidativo e inflamación, así como una disfunción endotelial. Dicho efecto adverso de los AGT puede deberse además a una regulación a la baja de los factores de transcripción requeridos para una sensibilidad óptima a la insulina.

Un estudio realizado en la India mostró que en ratas alimentadas con AGT, disminuía la fluidez de la membrana de los adipocitos. Además, tras la ingestión de los AGT se observó un aumento en la expresión del mRNA de la resistina, una proteína asociada a resistencia a la insulina<sup>63</sup>.

### **AGT de origen natural vs origen industrial, una controversia**

A la fecha, se han realizado diversas investigaciones tanto epidemiológicas, como estudios clínicos para determinar si el efecto nocivo de los AGT de origen industrial, también puede producirse al consumir grandes cantidades de AGT de origen animal Tholstrup y cols.<sup>67</sup> observaron que en sujetos suplementados con AGT de fuente natural hubo una disminución del HDL-C. Sin embargo, no observaron diferencias en los marcadores de inflamación endotelial y estrés oxidativo comparados con el grupo control (dieta baja en ac. vacénico).

En un estudio realizado en hombres adultos suplementados con AGT naturales (ácido vaccénico 18:1,11t) se observó que un consumo moderado (4,2 g/2.500 kcal) de éstos, no tiene un efecto significativo sobre la salud cardiovascular. Sin embargo, una dieta con elevado contenido de AGT naturales (10,2 g/2.500 kcal) se asoció con cambios deletéreos en la homeostasis del colesterol. Dicho efecto fue similar al observado con los AGT de origen industrial<sup>17</sup>.

Por su parte, Chardigny y cols.<sup>68</sup> en el Estudio de Colaboración de los Ácidos Grasas *Trans* (TRANS-FACT, por sus siglas en inglés) realizado en hombres y mujeres adultos, observaron que los AGT industriales (5% de la energía total) produjeron una disminución significativa de HDL-C en las mujeres, pero no en los hombres. Además, los AGT de fuente natural (5% de la energía total) provocaron un aumento significativo en LDL-C ( $p = 0,001$ ) en las mujeres, respecto a los AGT industriales. El incremento de LDL-C resultó también en un aumento de las partículas grandes de LDL.

Uno de los inconvenientes más comunes para estudiar el efecto de los AGT naturales en humanos es debido a que éstos se encuentran en los alimentos en cantidades muy pequeñas. Por ello, es difícil aumentar su consumo mediante la dieta, por lo que debe recurrirse a la suplementación con ácido vaccénico, una

alternativa bastante costosa debido a la dificultad para su purificación<sup>67</sup>. Los resultados obtenidos hasta ahora no parecen aclarar la duda de si los AGT de origen natural tienen efectos dañinos similares a los de origen industrial, por lo que aún es necesaria más investigación al respecto.

### **Regulación del consumo de AGT en la población, un tema político**

El comité de expertos sobre Dieta, Nutrición y Prevención de las Enfermedades Crónicas de la WHO/FAO<sup>1</sup>, concluyó que existían pruebas convincentes del efecto de los AGT en la salud cardiovascular y recomendó que el consumo promedio poblacional debía de ser menor al 1% del aporte energético alimentario diario y propuso que se realizaran esfuerzos para aumentar la cantidad de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas en la dieta.

Conforme han ido aumentando las evidencias de la relación que guardan los AGT con la salud, diversos países han implementado políticas alimentarias para limitar el consumo de estas grasas. Esto porque se ha comprobado que la reducción del contenido de AGT en alimentos industrializados disminuye el riesgo cardiovascular. Por ello, algunos países han obligado a las empresas de alimentos a disminuir el contenido de AGT en sus productos logrando también una disminución en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares<sup>46,48</sup>.

Dinamarca en el año 2006 aprobó leyes que limitan el uso de AGT a menos del 2% del total de grasa en todos los alimentos del mercado, incluidos los importados y los que se expenden en restaurantes con lo cual se eliminaron los AGT de origen industrial en el suministro de sus alimentos<sup>7,69</sup>. Por su parte en los países nórdicos la regulación se limitó a un 5% de AGT del total de grasa en comidas rápidas y menos de 2 g/100 g en las margarinas<sup>69</sup>.

A la fecha, Dinamarca es un ejemplo de cómo la disminución del consumo de AGT puede traer efectos benéficos. Esta población ha experimentado un dramático decremento en las enfermedades cardiovasculares de cerca del 60%<sup>70</sup>. Esta disminución es en parte debida a la progresiva reducción de las grasas *trans* de fuentes comerciales.

En el año 2003, Canadá se convirtió en el primer país en introducir el contenido de AGT en las etiquetas de los alimentos envasados, dicha legislación entró en vigor en los supermercados y restaurantes en diciembre del año 2005 en donde se estipulaba que la proporción de AGT no debía de superar el 5% de la energía aportada por la grasa<sup>3,8,71</sup>.

Friesen e Innis<sup>72</sup> utilizando la relación leche materna y AGT dietéticos predijeron la ingesta de AGT en mujeres en Canadá determinando que ésta se encuentra en un rango entre 2,2-3,4 g/d. Dicha cifra resulta ser inferior a la reportada en los años 90s que era de 8,4 g/día<sup>73</sup>. Los resultados del estudio sugieren que el eti-

quetado obligatorio tuvo un efecto en la disminución del consumo.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) obligó a los industriales a declarar el contenido de AGT en sus productos a partir del año 2006, indicando que el contenido debería ser de menos de 0,5 g/porción en Estados Unidos<sup>10</sup>.

Por su parte, la Ciudad de Nueva York aprobó una enmienda a su código sanitario para eliminar las grasas *trans* industriales en todos los restaurantes y otros establecimientos de servicios de alimentos expendidos en la ciudad y desde 2007 no se permite que los alimentos preparados contengan más de 0,5 gramos por porción<sup>74</sup>.

En Latinoamérica países como Costa Rica y República Dominicana, así como los que forman parte del MERCOSUR (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay), han realizado ya acciones para reducir el consumo de AGT y han trabajado en una regulación en la que todos los alimentos deben declarar el contenido de AGT<sup>9</sup>.

Valenzuela y cols.<sup>75</sup> reportaron que en Argentina se consume alrededor de 2,2-4,5 g/día; Perú 2,0 g/día y Puerto Rico 2,0 g/día. Probablemente estas cifras son reflejo de las campañas que estos países han iniciado.

En el 2008, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), enfatizó la necesidad de obligar a las empresas a etiquetar y declarar el contenido de AGT en sus productos. Asimismo, otorgar incentivos fiscales a la producción agrícola, producción y comercialización de aceites y grasas sustitutos de AGT. También recomendó a las instancias de salud, informar y educar a la población sobre los diferentes tipos de grasa y lectura de etiquetas. Se resaltó la importancia de realizar investigaciones para determinar el contenido de AGT en los alimentos a fin de cuantificar la ingesta. Además, se sugirió la monitorización de marcadores biológicos en la población, para conocer la situación actual y evaluar los cambios en América Latina<sup>2</sup>.

A pesar de las recomendaciones hechas por la OPS, muchas empresas siguen utilizando grasa hidrogenada en la elaboración de diversos productos de repostería y botanas, los cuales son ampliamente consumidos por la población<sup>76</sup>. Se pone de manifiesto entonces que no basta con informar a la población acerca del daño que producen los AGT, sino que es necesario reformar la legislación y establecer normas que regulen el uso de los AGT en los alimentos. Sin duda, éste es un tema delicado porque están involucrados intereses económicos y políticos, sin embargo no es algo imposible, como ya lo han demostrado los países nórdicos.

A la luz de nuevas evidencias generadas de la relación que guardan los AGT con la salud, el Comité de Expertos de WHO, ha emitido recientemente un nuevo informe<sup>5</sup> en donde recomienda la necesidad de reducir significativamente o de eliminar los AGT de producción industrial en los alimentos. Ello requiere de la voluntad de los gobiernos para que dichas acciones se puedan llevar a cabo.

## Alternativas para disminuir el contenido de AGT en los alimentos

En años recientes han surgido una serie de estrategias encaminadas a reducir el consumo de estos ácidos tanto a nivel poblacional como individual. En principio se considera importante que los AGT sean reemplazados preferentemente por grasas insaturadas *cis* provenientes de aceites vegetales más que por grasas saturadas provenientes de aceites tropicales o grasas animales.

Una de las técnicas modernas más comunes para disminuir el contenido de AGT de grasas y aceites empleados para la fabricación de alimentos es el proceso de interesterificación que consiste en el reposicionamiento de los ácidos grasos en la molécula de triglicéridos. Este proceso se puede realizar en forma química o enzimática empleando una mezcla de diferentes aceites. El proceso químico produce una mezcla de triglicéridos de composición variable ya que consiste en un intercambio de ácidos grasos al azar. El proceso enzimático es de mayor costo pero permite obtener productos con una composición y propiedades específicas según lo pida el productor.

También existen aceites obtenidos de semillas producidas a través de técnicas de fito-mejoramiento. Otra opción empleada por algunos productores es el uso de plantas genéticamente modificadas para obtener aceites con bajo contenido de ácido linoleico o bien con contenido moderado o elevado de ácido oleico. Estos aceites son denominados de rasgos o características mejoradas que contienen proporciones no significativas de AGT y altas proporciones de monoinsaturados *cis* cuando se comparan con los aceites parcialmente hidrogenados<sup>77,78</sup>.

## Conclusiones

La evidencia actual demuestra que el consumo de AGT parcialmente hidrogenados afecta adversamente a los factores de riesgo relacionados con las ECV y de manera significativa acrecienta el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Un incremento del 2% de AGT en el consumo diario de energía aumenta en 23%, el riesgo de ECV.

Si bien las grasas *trans* de origen natural no pueden ser removidas de la dieta, aún no hay evidencia concluyente que respalde una asociación entre éstos y las ECV en las cantidades que normalmente se consumen y que suelen ser pequeñas. Por el contrario, tanto los estudios clínicos como los epidemiológicos indican que los AGT de origen industrial impactan negativamente en la salud humana, sobre todo, la evidencia más fuerte apunta hacia las enfermedades cardiovasculares, debido a que elevan las concentraciones séricas tanto de LDL-C como de Lp (a), además disminuyen las HDL-C y modifican el indicador CT/HDL-C. Las grasas *trans* también afectan los marcadores inflamatorios como PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  asociados con el desarrollo de aterosclerosis.



Estudios recientes en monos y en roedores sugieren que las grasas *trans* tienden a depositarse en mayor proporción en la grasa visceral y en el hígado. En humanos, las observaciones han mostrado una tendencia a aumentar la grasa corporal total, sin embargo, los resultados no son aún concluyentes. De igual manera, parece existir una asociación entre las grasas *trans*, particularmente entre los isómeros 18:1 y 18:2, con ciertos tipos de cáncer como el de mama y de próstata. Asimismo, algunos estudios sugieren que los AGT pueden empeorar la resistencia a la insulina sobre todo en aquellos individuos con predisposición, sin embargo la evidencia es controversial y aún hace falta más investigación al respecto.

Los resultados de un estudio reciente llevan a proponer un mecanismo por el cual los AGT pueden estar involucrados en el desarrollo de la aterosclerosis y se señala que los AGT de la dieta se incorporan a los fosfolípidos de membrana plasmática e inducen un aumento en su afinidad por el colesterol, lo que a su vez desencadena en la supresión de la actividad del factor de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ) una proteína implicada en algunos procesos fisiológicos contra la aterosclerosis.

Las grasas *trans* se volvieron populares porque trataban de compensar el daño a la salud de las grasas saturadas. Sin embargo, el conocimiento con el que contamos hasta el momento nos señala que los AGT son más dañinos que las grasas saturadas. Ahora bien, eliminar las grasas *trans* regresando a dietas ricas en AGS no parecer ser tampoco una buena decisión.

Los consumidores no parecen estar plenamente conscientes de las consecuencias que los AGT tienen en la salud, de hecho existe confusión acerca de qué tipo de grasa se debe consumir. La recomendación de consumir menos del 1% del total de la energía diaria o tan poco como sea posible, parece una tarea difícil. Por un lado, en muchos países el contenido de AGT no se declara en las etiquetas de los alimentos y por otro, en los casos en los que sí se hace, el consumidor promedio no sabe interpretar la etiqueta. Por ello, se requiere de mucho esfuerzo tanto en materia de educación al consumidor como también de los productores de alimentos y voluntad política de los gobiernos para hacer los cambios que se requieran y lograr disminuir el consumo de este tipo de grasas.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Juana María Meléndrez Torres, a la Dra. Evelia Acedo, a la M. en C. Adriana Verónica Bolaños Villar, y a la M. en C. María Isabel Grijalva Haro, por los comentarios al manuscrito.

## Referencias

1. WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation *WHO Technical Report Series No. 916*. Geneva: World Health Organization; 2003.

2. OPS. Las Américas Libres de Acidos Grasos Trans Declaración de Río de Janeiro. Río de Janeiro: Organización Panamericana para la Salud; 2008.
3. Stender S, Dyerberg J. The influence of trans fatty acids on health. 4th ed. A report from The Danish Nutrition Council. Copenhagen: Macmillan Publishers Limited; 2003.
4. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
5. Uauy R, Aro A, Clarke R, Ghafoorunissa, L'Abbe MR, Mozaffarian D, Skeaff CM, Stender S, Tavella M. WHO Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S68-S75.
6. Katan MB. Regulation of trans fats: The gap, the Polder, and McDonald's French fries. *Atherosclerosis. Supplements* 2006; 7: 63-66.
7. L'Abbe MR, Stender S, Skeaff CM, Ghafoorunissa, Tavella M. Approaches to removing trans fats in the food supply in industrialized and developing countries. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S50-S67.
8. Stender S, Dyerberg J. Transfedtsyrers betydning for sundheden. Copenhagen: The Danish Nutrition Council; 2003.
9. Uauy R. Las Américas libres de Grasas Trans. *Nutrición* 21 2007: 30-33.
10. FDA. Food labeling: Trans fatty acids in nutrition labeling; nutrient content claims and health claims. In: Administration FaD, ed. *21 CFR Part 101*. Washington, D.C.: National Archives and Records Administration; 2003.
11. Khanal R.C., Dhiman T.R. Biosynthesis of Conjugated Linoleic Acid (CLA): A Review. *Pakistan Journal of Nutrition* 2004; 3: 72-81.
12. Noble RC, Moore JH, Harfoot CG. Observations on the pattern on biohydrogenation of esterified and unesterified linoleic acid in the rumen. *Br J Nutr* 1974; 31: 99-108.
13. Polan CE, McNeill JJ, Tove SB. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids by rumen bacteria. *J. Bacteriol* 1964; 88: 1056-1064.
14. Fellner V, Sauer FD, Kramer JKG. Effects of ionophores on conjugated linoleic acid in ruminal cultures and the milk of dairy cows. In: Yurawecz M.P., Mossoba M.M., Kramer J.K.G., Pariza M.W., Nelson G., eds. *Advances in conjugated linoleic acid research*. Champaign, IL: Am. Oil. Chem. Soc. Press; 1999.
15. Lichtenstein AH, Erkkila AT, Lamarche B, Schwab US, Jalbert SM, Ausman LM. Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2003; 171: 97-107.
16. Valenzuela A, Morgado N. Trans fatty acid isomers in human health and in the food industry. *Biological Research* 1999; 32: 273-287.
17. Motard-Bélanger A, Charest A, Grenier G, Paquin P, Chouinard Y, Lemieux S, Couture P, Lamarche B. Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87: 593-599.
18. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1994-1998.
19. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S22-S33.
20. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S5-S21.
21. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-1613.

22. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology* 2005; 161: 672-679.
23. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, Erp-Baart M-AJv, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *The Lancet* 2001; 357: 746-751.
24. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005; 135: 562-566.
25. Mauger JF, Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Jauhiainen M, Ehnholm C. Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 370-375.
26. Matthan NR, Welty FK, Barrett PHR, Harausz C, Dolnikowski GG, Parks JS, Eckel RH, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. Dietary Hydrogenated Fat Increases High-Density Lipoprotein apoA-I Catabolism and Decreases Low-Density Lipoprotein apoB-100 Catabolism in Hypercholesterolemic Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1092-1097.
27. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 94-101.
28. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1997; 337: 1491-1499.
29. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein (a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1419-1426.
30. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-1155.
31. De Roos NM, Siebelink E, Bots ML, van Tol A, Schouten EG, Katan MB. Trans monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids have similar effects on postprandial flow-mediated vasodilation. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 674-679.
32. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 969-973.
33. Kuhnt K, Wagner A, Kraft J, Basu S, Jahreis G. Dietary supplementation with 11trans- and 12trans-18:1 and oxidative stress in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 981-988.
34. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 606-612.
35. Mozaffarian D, Rimm EB, King IB, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1521-1525.
36. Kummerow FA, Zhou Q, Mahfouz MM. Effect of trans fatty acids on calcium influx into human arterial endothelial cells. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70: 832-838.
37. Merchant AT, Kelemen LE, de Koning L, Lonn E, Vuksan V, Jacobs R, Davis B, Teo KK, Yusuf S, Anand SS, for the S, investigators S-A. Interrelation of saturated fat, trans fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87: 168-174.
38. Kavanagh K, Jones KL, Sawyer J, Kelley K, Carr JJ, Wagner JD. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1675-1684.
39. Colandré ME, Diez RS, Bernal CA. Metabolic effects of trans fatty acids on an experimental dietary model. *British Journal of Nutrition* 2003; 89: 631-638.
40. Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS, Li X, Mullarkey TL, Rocheford EC, Sari-Sarraf F, Hirsch EA, Hughes TE, Commerford SR. Metabolic Implications of Dietary Trans-fatty Acids. *Obesity* 2009; 17: 1200-1207.
41. Machado RM, Stefano JT, Oliveira CPMS, Mello ES, Ferreira FD, Nunes VS, de Lima VnMR, Quintão ECR, Catanosi S, Nakandakare ER, Lottenberg AMP. Intake of trans Fatty Acids Causes Nonalcoholic Steatohepatitis and Reduces Adipose Tissue Fat Content. *The Journal of Nutrition* 2010; 140: 1127-1132.
42. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16[thinsp]587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 719-727.
43. Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary Fat and Weight Gain Among Women in the Nurses' Health Study[ast]. *Obesity* 2007; 15: 967-976.
44. Anderson AK, McDougald DM, Steiner-Asiedu M. Dietary trans fatty acid intake and maternal and infant adiposity. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1308-1315.
45. Bendsen NT, Chabanova E, Thomsen HS, Larsen TM, Newman JW, Stender S, Dyerberg J, Haugaard SB, Astrup A. Effect of trans fatty acid intake on abdominal and liver fat deposition and blood lipids: a randomized trial in overweight postmenopausal women. *Nutrition and Diabetes* 2011; 1: e4.
46. Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. *J Nutr* 2004; 134: 874-879.
47. Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. High 18:2 Trans-Fatty Acids in Adipose Tissue Are Associated with Increased Risk of Nonfatal Acute Myocardial Infarction in Costa Rican Adults. *The Journal of Nutrition* 2003; 133: 1186-1191.
48. Colon-Ramos U, Baylin A, Campos H. The relation between trans fatty acid levels and increased risk of myocardial infarction does not hold at lower levels of trans fatty acids in the Costa Rican food supply. *J Nutr* 2006; 136: 2887-2892.
49. Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, Goldbourt U, Howard BV, Fabsitz RR, Zepher EM, Mattil C, Lee ET. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 894-902.
50. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH. Cell membrane trans fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation* 2002; 105: 697-701.
51. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Manson JE, Stampfer MJ. A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1858-1865.
52. Council E, Julien P, Lamarche B, Château-Degat M-L, Ferland A, Dewailly E. Association between trans-fatty acids in erythrocytes and pro-atherogenic lipid profiles among Canadian Inuit of Nunavik: possible influences of sex and age. *British Journal of Nutrition* 2009; 102: 766-776.
53. Subbaiah PV, Subramanian VS, Liu M. Trans unsaturated fatty acids inhibit lecithin: cholesterol acyltransferase and alter its positional specificity. *Journal of Lipid Research* 1998; 39: 1438-1447.
54. Abbey M, Nestel PJ. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity is increased when trans-elaidic acid is substituted for cis-oleic acid in the diet. *Atherosclerosis* 1994; 106: 99-107.
55. Khosla P, Hajri T, Pronczuk A, Hayes KC. Replacing Dietary Palmitic Acid with Elaidic Acid (t-C18:1 9) Depresses HDL and Increases CETP Activity in Cebus Monkeys. *The Journal of Nutrition* 1997; 127: 531S-536S.
56. Van Tol A, Zock PL, van Gent T, Scheek LM, Katan MB. Dietary trans fatty acids increase serum cholesteryl ester transfer protein activity in man. *Atherosclerosis* 1995; 115: 129-134.
57. Fusegawa Y, Kelley KL, Sawyer JK, Shah RN, Rudel LL. Influence of dietary fatty acid composition on the relationship between CETP activity and plasma lipoproteins in monkeys. *Journal of Lipid Research* 2001; 42: 1849-1857.

58. Chen C-L, Tetri LH, Neuschwander-Tetri BA, Huang SS, Huang JS. A mechanism by which dietary trans fats cause atherosclerosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2011; 22: 649-655.
59. Kohlmeier L, Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Margolin B, Huttunen JK, Fernández-Crehuet Navajas J, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AF, Kok FJ. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1997; 6: 705-710.
60. King IB, Kristal AR, Schaffer S, Thornquist M, Goodman GE. Serum Trans-Fatty Acids Are Associated with Risk of Prostate Cancer in beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005; 14: 988-992.
61. Chavarro JE, Stampfer MJ, Campos H, Kurth T, Willett WC, Ma J. A Prospective Study of Trans-Fatty Acid Levels in Blood and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008; 17: 95-101.
62. Ip M, McGee, SO, Masso-Welch PA, Ip C, Meng X, Ou L, Shoemaker SF. The t10,c12 isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice over-expressing erbB2 in the mammary epithelium. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1269-1276.
63. Saravanan N, Haseeb A, Ehtesham NZ, Ghafloorunissa. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 159-165.
64. Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 881-887.
65. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25: 1283-1288.
66. Risérus U. Trans fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* 2006; 50: 161-165.
67. Tholstrup T, Raff M, Basu S, Nonboe P, Sejrsen K, Straarup EM. Effects of butter high in ruminant trans and monounsaturated fatty acids on lipoproteins, incorporation of fatty acids into lipid classes, plasma C-reactive protein, oxidative stress, hemostatic variables, and insulin in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 237-243.
68. Chardigny JM, Destailhats F, Malpuech-Brugere C, Moulin J, Bauman DE, Lock AL. Do industrially-produced and natural trans fatty acid sources have the same impact on cardiovascular diseases risk factors in healthy subjects? Results of the TRANSFACT Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 558-566.
69. Katan MB. Regulation of trans fats: the gap, the polder, and McDonalds French fries. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 63-66.
70. Leth T, Jensen HG, Mikkelsen AA, Bysted A. The effect of the regulation on trans-fatty acid content in Danish food. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 53-56.
71. Ratnayake WMN, L'Abbe MR, Mozaffarian D. Nationwide product reformulations to reduce trans fatty acids in Canada: when trans fat goes out, what goes in? *Eur J Clin Nutr* 2008; 63: 808-811.
72. Friesen R, Innis SM. Trans-fatty acids in human milk in Canada declined with the introduction of trans fat food labeling. *J Nutr* 2006; 136: 2558-2561.
73. Ratnayake WHN, Chen ZY. Trans-fatty acids in Canadian breast milk and diet. In: Przybylski R, McDonald BE, eds. *Development and processing of vegetable oils for human nutrition* Champaign, IL: AOCS Press; 1995.
74. Okie S. New York to trans fats: you're out! *N Engl J Med* 2007; 356: 2017-2021.
75. Valenzuela BA. Isomeric trans fatty acids II: consumption in Latin America and alternatives for substitution. *Revista Chilena de Nutrición* 2008; 35: 172-180.
76. Monge-Rojas R, Colón-Ramos U, Jacoby E, Mozaffarian D. Voluntary reduction of trans-fatty acids in Latin America and the Caribbean: current situation. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29: 4.
77. Eckel RH, Borra S, Lichtenstein AH, Yin-Piazza SY. Understanding the complexity of trans-fatty acid reduction in the American diet. American Heart Association Trans Fat Conference 2006: Report of the Trans Fat Conference Planning Group. *Circulation* 2007; 115: 2231-2246.
78. Tarrago-Trani MT, Phillips KM, Lemar LE, Holden JM. New and Existing Oils and Fats Used in Products with Reduced Trans-Fatty Acid Content. *Journal of the American Dietetic Association* 2006; 106: 867-880.