

# Cañones o margarina: la grasa *trans* y el riesgo cardiovascular

Francisco Javier Martínez Martín y Pedro de Pablos Velasco

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

---

Desde la invención de la margarina a mediados del siglo XIX, los ácidos grasos insaturados con doble enlace en posición *trans* (grasa *trans*) se han introducido masivamente en la dieta humana; actualmente su fuente principal se ha desplazado de la margarina a la comida rápida y los aperitivos, bollería y precocinados industriales. Hasta 1990 se creía que la grasa *trans* era una alternativa saludable a la mantequilla y las grasas saturadas; sin embargo, la evidencia acumulada en los últimos 15 años demuestra que produce dislipidemia, disfunción endotelial, aumento de la actividad inflamatoria y oxidativa, arteriosclerosis acelerada y un aumento muy significativo de la morbimortalidad cardiovascular, a través de mecanismos que no están completamente aclarados pero incluyen deterioro funcional de los hepatocitos, adipocitos, endotelio vascular y monocitos. Ante esta evidencia, se están activando estrategias para reducir progresivamente (y a medio plazo suprimir) el consumo de grasa *trans* por la población.

*Palabras clave:*

Grasa *trans*. Epidemiología. Enfermedad coronaria. Riesgo cardiovascular.

## GUNS OR MARGARINE: TRANS FATTY ACIDS AND CARDIOVASCULAR RISK

Since the introduction of margarine, *trans* fatty acids of industrial origin are part of the human nutrition; at present their main source has shifted from margarine to fast food, industrial confectionery and snacks. Until 1990, industrial *trans* fat was thought to be harmless and a healthy alternative to butter and saturated fat; however in the last 15 years the cumulated evidence proves that it causes dyslipidemia, endothelial dysfunction, increased inflammatory and oxidative stress, accelerated atherosclerosis and an impressive increase in cardiovascular morbidity and mortality which so far is not fully explained, although it is known that *trans* fat causes functional impairment of adipocytes, hepatocytes, monocytes and vascular endothelial cells. Active strategies are being undertaken in order to progressively reduce (and eventually fully suppress) the exposure of the population to industrial *trans* fat.

*Key words:*

Trans fatty acids. Epidemiology. Coronary disease. Cardiovascular risk.

---

## Historia de la grasa *trans*: la invención de la margarina

“Cañones o mantequilla” es, en la jerga economista, la disyuntiva referente al reparto del gasto público entre defensa y bienestar social. La expresión fue popularizada por Paul A. Samuelson en su obra *Economics* de 1948, pero hace referencia a un discurso radiofónico que Joseph Goebbels dirigió a la nación alemana el 17 de enero de 1936 tratando

---

Correspondencia: Dr. F.J. Martínez Martín.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria.  
España.  
Correo electrónico: dr.j.martínez@gmail.com

Recibido el 29-11-2006 y aceptado el 15-12-2006.



Figura 1. A: Luis Napoleón III. B: Hyppolite Mege-Mouries. C: Michel Eugène Chevreul. D: el libro publicado por Chevreul que describe la invención de la margarina: *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale*. Paris, FG Levrault, 1823. In-8°, XVI-484 p. (reedición de 1889).

de justificar la penuria asociada al rearme masivo: "... los cañones nos harán poderosos; la mantequilla sólo nos hará obesos".

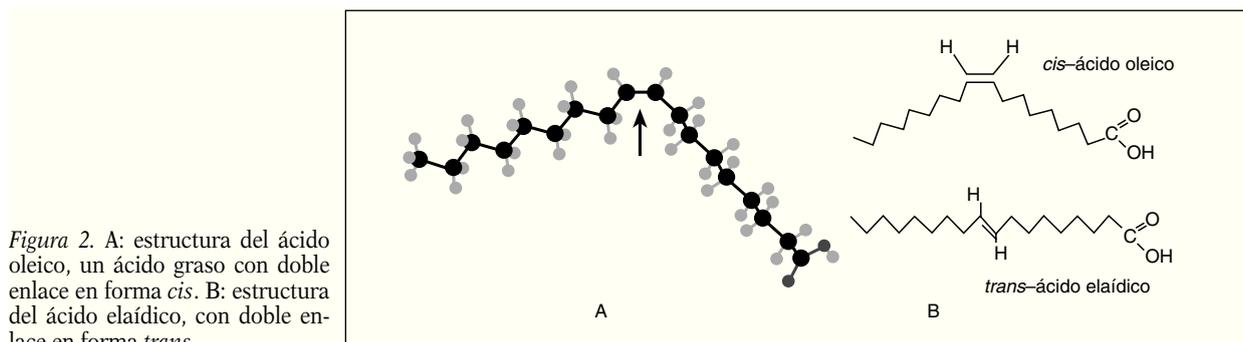
En una disyuntiva semejante se encontraba la nación francesa en la segunda mitad del siglo XIX, con fases de depresión económica relacionadas con los gastos militares provocados por la expansión colonial. En 1869 el emperador Luis Napoleón III (fig. 1A) ofreció un premio de 60.000 francos al inventor de un sustituto barato y estable de la mantequilla. El premio fue ganado por Hyppolite Mege-Mouries (fig. 1B), quien patentó la "oleomargarina", y puso en marcha el proceso industrial para su fabricación en masa. En realidad, la margarina había sido inventada por el químico Michel Eugène Chevreul (fig. 1C) en 1813<sup>1</sup> (fig. 1D), quien le dio este nombre por derivación del griego *margaron* (perla).

La margarina no tiene una composición uniforme, pero en general tiene un contenido mucho mayor de ácidos grasos *trans* que las grasas naturales. Esta situación se agravó a partir de la patente de la hidrogenación forzada a presión de las grasas animales por el químico alemán Wilhelm Normann (1902); Procter & Gamble compró la patente en 1909 y en 1911 inició la venta de margarinas basadas en aceite de semillas de algodón, con una enorme proporción de grasa *trans*; el proceso se aplicó también masivamente al aceite de ballena, que así se hacía apto para el consumo humano. Durante el siglo XX el consumo de margarina fue desplazando progresivamente al de mantequilla, al ser más barata y más resistente al enranciado. Paradójicamente, la campaña contra el consumo de colesterol y grasa saturada a partir de la década de los años

sesenta benefició a la margarina, percibida como más saludable que la mantequilla al no contener (en general) colesterol. Sólo a partir de 1993 se asoció el consumo de ácidos grasos *trans* con un perfil de riesgo cardiovascular elevado<sup>2</sup>. Consecuentemente, las margarinas han mejorado en su composición durante la última década, de modo que su contenido en grasa *trans* tiende a ser cada vez menor. Sin embargo, muchos otros alimentos producidos de forma industrial siguen manteniendo una elevada proporción de grasa *trans* en su composición, de forma que el consumo total de ácidos grasos *trans* ha dejado de ser sinónimo de consumo de margarina.

### ¿Qué es la grasa *trans*?

Casi todos los ácidos grasos monoinsaturados presentes en la naturaleza tienen la configuración *cis* del doble enlace (fig. 2A); esta configuración introduce una rotación en la cadena que impide el empaquetamiento compacto de las moléculas, por lo que la grasa compuesta predominantemente por estos ácidos grasos tiende a ser líquida a temperatura ambiente (como el aceite de oliva, compuesto mayoritariamente por ácido oleico), mientras que los ácidos grasos saturados mantienen cadenas rectas que pueden organizarse de forma compacta y forman grasas que suelen ser sólidas a temperatura ambiente si la cadena es larga (como la manteca, rica en ácido esteárico). Por otra parte, la hidrogenación forzada de los ácidos grasos saturados en condiciones industriales (presión y temperatura elevadas, presencia de catalizadores como níquel, paladio, platino o cobalto, etc.) produce gran cantidad de ácidos grasos insaturados con dobles enla-



ces configurados en *trans* (fig. 2B) que mantienen la cadena rectilínea, son sólidos a temperatura ambiente y presentan mayor estabilidad y resistencia al enranciamiento.

No toda la grasa *trans* es artificial. La fermentación bacteriana produce en el aparato digestivo de los rumiantes pequeñas cantidades de ácidos grasos *trans* que se incorporan a los depósitos grasos del animal y se excretan en la leche; también las semillas de algunas plantas (como la granada) contienen ácidos grasos *trans*. Se han descrito posibles efectos saludables de alguno de estos ácidos grasos *trans* de origen natural, como los isómeros conjugados *trans* de los ácidos linoleico y linolénico, que podrían prevenir la carcinogénesis<sup>3</sup> y reducir la peroxidación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en modelos animales de diabetes mellitus<sup>4</sup>. Para los efectos legales y de etiquetado de alimentos, los ácidos grasos *trans* de origen natural no se consideran grasa *trans*, y los fabricantes pueden etiquetar sus productos como “libres de grasa *trans*” aunque contengan hasta 0,2 g de ácidos grasos *trans* por ración.

### ¿Dónde se encuentra la grasa *trans*?

Las margarinas siguen siendo una fuente importante de grasa *trans*, y aunque en la última década se están reduciendo sustancialmente en su composición, las margarinas convencionales siguen conteniendo entre un 6 y un 15% de estas grasas. La margarina era la única fuente apreciable de grasa *trans* artificial hasta el desarrollo de la industria alimentaria moderna en la segunda mitad del siglo XX. Dadas sus ventajas de solidez, conservación y precio, la grasa *trans* se ha utilizado masivamente en la industria alimentaria sustituyendo a los aceites, las mantecas y la mantequilla tradicionales.

La industria de la comida rápida (hamburguesas, pollo frito, patatas fritas) utiliza aceites para freír que frecuentemente superan el 25-30% de grasa *trans*. La bollería industrial utiliza también

grandes proporciones de estas grasas. Los aperitivos (patatas fritas tipo *chips* y productos similares, galletitas saladas, palomitas preparadas para microondas, etc.) son habitualmente muy ricos en grasa *trans*; lo mismo ocurre con los productos de pastelería y confitería. Los alimentos precocinados industriales, especialmente si son fritos u horneados, casi siempre contienen altos porcentajes de grasa *trans*. En resumen, casi todo lo que llamamos despectivamente “comida basura” es muy abundante en grasa *trans*.

El etiquetado de los alimentos nos indica la existencia de grasa *trans* cuando leemos “grasas parcialmente hidrogenadas” o “margarinas”, pero desgraciadamente en los restaurantes de comida rápida no siempre podemos informarnos de la composición de los alimentos. Conviene saber además que cuando el etiquetado especifica “grasas vegetales” no se refiere en principio a grasas *trans*, pero sí habitualmente a aceites vegetales poco saludables (pero muy económicos) como el de coco y de palma; por el contrario, cuando se utilizan grasas más saludables (y costosas) como aceite de oliva o de girasol esto siempre se encuentra especificado en la etiqueta de composición.

Se calcula que actualmente el 3-5% de las calorías consumidas por la población de los países desarrollados corresponde a grasas *trans* artificiales, aunque la variabilidad individual es muy amplia y cualquier dieta razonablemente saludable disminuye de forma drástica el consumo de grasa *trans*. Por el contrario, una “antidieta” basada en comida rápida, aperitivos y bollería industrial puede contener más de un 20% de calorías totales en forma de grasa *trans*.

### Efectos cardiovasculares de la grasa *trans*: estudios epidemiológicos

Hasta la fecha no se han realizado estudios de intervención a gran escala en el sentido de sustituir otros nutrientes por grasas *trans*, y dado que las re-

comendaciones actuales insisten en reducir al máximo (si es posible hasta cero) la ingesta de estas grasas, tales estudios probablemente nunca se realizarán por motivos éticos. Por lo tanto, tenemos que basarnos en otro tipo de estudios (observacionales, de casos y controles, de cohortes, etc.).

Una de las primeras indicaciones del riesgo cardiovascular elevado asociado al consumo de grasa *trans* fue la publicación en 1993 de Willet y Stampfer<sup>2</sup>, que en un estudio prospectivo de 8 años de seguimiento de más de 85.000 mujeres reveló que la morbimortalidad coronaria aumentaba un 20% con cada gramo diario ingerido de grasa *trans*, con un 150% de diferencia entre los quintiles extremos. En 1994 Ascherio et al<sup>5</sup> publicaron un estudio de casos y controles sobre 521 sujetos con un primer episodio de infarto agudo de miocardio; el riesgo relativo era de 244% entre quintiles extremos de consumo de grasa *trans*. Un editorial de *Circulation* de 1994 hizo la primera llamada de atención sobre el problema<sup>6</sup>, seguida de un informe<sup>7</sup> en 1995 y una toma de posición<sup>8</sup> en 1996 del grupo de trabajo sobre ácidos grasos *trans* de la Sociedad Americana de Nutrición Clínica y el Instituto Americano de Nutrición.

El Health Professionals Follow-up Study<sup>9</sup> de 1996, con casi 44.000 varones profesionales sanitarios seguidos durante 6 años, y el estudio prospectivo de alfatocoferol y betacaroteno<sup>10</sup>, con cerca de 22.000 varones seguidos durante 6 años y publicado en 1997, demostraron un aumento de riesgo significativo de morbimortalidad coronaria asociado al consumo elevado de grasa *trans* (aumento de riesgo de 137% en el quintil superior frente al inferior). Un estudio prospectivo (NHS) en más de 80.000 enfermeras seguidas durante 14 años publicado en 1997<sup>11</sup> demostró que un 2% de aumento de aporte energético procedente de grasa *trans* se asociaba a un 93% de incremento de la morbimortalidad coronaria. El estudio de los ancianos de Zutphen (Países Bajos), publicado en 2001<sup>12</sup> tras 10 años de seguimiento en 667 sujetos mayores de 65 años libres de enfermedad coronaria al inicio, mostró que cada 2% de aumento del consumo de grasas *trans* se asociaba a un aumento del 28% de la incidencia de coronariopatía; por otra parte, a lo largo del período de seguimiento se observó una reducción significativa del consumo de estas grasas (del 4,3 al 1,9% de la energía total). Lemaitre et al<sup>13</sup> estimaron el consumo de grasa *trans* mediante la medición de ácidos grasos *trans* en las membranas eritrocitarias, en lugar de recurrir a encuestas nutricionales; en un estudio de casos y controles sobre parada cardíaca primaria en 448 sujetos encontraron que

los valores elevados de algunos ácidos grasos *trans* triplicaban el riesgo de parada cardíaca. En abril de 2005 se publicó la actualización del NHS tras 20 años de seguimiento<sup>14</sup>, que vino a corroborar los hallazgos previos.

El metaanálisis<sup>15</sup> de 4 de estos grandes estudios prospectivos<sup>9,10,12,14</sup> sobre morbimortalidad cardiovascular, incluyendo un total de más de 140.000 pacientes, demuestra que un aumento del 2% del consumo de grasa *trans* (como fracción del consumo energético total) se asocia con un aumento del 23% en la incidencia de enfermedad coronaria (intervalo de confianza [IC] del 95%, 11-37%;  $p < 0,001$ ).

Tres estudios de casos y controles retrospectivos midieron el contenido en ácidos grasos *trans* del tejido adiposo mediante biopsia como método de estimación del consumo de grasa *trans*. En 1995 se publicó EURAMIC<sup>16</sup>, con 671 sujetos de 8 países europeos más Israel, que habían presentado recientemente un primer episodio de infarto agudo de miocardio, y 717 controles. Se detectó una asociación cercana a la significación (riesgo relativo [RR] = 1,44; IC del 95%, 0,94-2,20) entre cuartiles extremos entre los valores de ácidos grasos *trans* y riesgo de infarto. Es interesante señalar que se excluyeron del análisis los datos de los pacientes españoles por presentar unas concentraciones de grasa *trans* en el tejido adiposo muy inferiores a las observadas en el resto de los países estudiados. Se trata probablemente del único estudio grande con resultado negativo publicado, aunque todo parece indicar que un pequeño aumento de poder estadístico habría resultado en una asociación significativa. Un estudio semejante con 482 casos y otros tantos controles realizado en Costa Rica y publicado en 2003<sup>17</sup> mostró un riesgo relativo de 2,94, altamente significativo, entre los quintiles extremos. Un estudio australiano muy similar a los anteriores, con 209 casos y 179 controles, publicado en 2004<sup>18</sup> encontró un riesgo relativo de 2,1, estadísticamente significativo, entre quintiles extremos.

Existen resultados ambiguos en cuanto a la posible relación del consumo de grasa *trans* y la muerte súbita de origen cardiológico. Un estudio ya referido<sup>13</sup> indica una fuerte relación entre grasa *trans* y parada cardíaca, pero existen otros estudios negativos al respecto.

Merece la pena mencionar otros estudios relacionados con el consumo de grasa *trans* aunque no hayan estimado directamente el riesgo cardiovascular. Estudios de intervención en monos cercopitecos verdes han demostrado que una dieta rica en grasa *trans* produce un aumento de peso corporal muy superior al de una dieta isocalórica rica en

oleico (el 7,2 frente al 1,8% en 6 años) y que redistribuye la grasa hacia el compartimento intraabdominal<sup>19</sup>. Estos datos se asemejan a los observados en una cohorte de más de 14.000 niños y adolescentes seguidos durante 10 años, en los que el consumo de grasa *trans* se asoció significativamente con la incidencia de obesidad<sup>20</sup>. También se ha observado que en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana el consumo de grasa *trans* se asocia a la aparición de lipodistrofia<sup>21</sup>. Finalmente, se ha observado en un estudio de 3.718 ancianos seguidos durante 5,5 años que la dieta rica en grasas *trans*, asociada a un alto consumo de grasa saturada y de cobre, se asocia a un rápido deterioro cognitivo (aumento del 143% en la tasa de declive entre quintiles extremos)<sup>22</sup>.

En resumen, las grasas *trans* son macronutrientes muy nocivos. Aunque probablemente las pequeñas cantidades presentes en los alimentos naturales no son suficientes para aumentar significativamente nuestro riesgo cardiovascular, actualmente el consumo de grasas *trans* artificiales es a todas luces excesivo, especialmente en las personas que no cuidan la dieta y recurren a la comida rápida industrial. En el estudio norteamericano de salud de las enfermeras (NHS)<sup>11</sup> se observa que un consumo de sólo 2 g diarios se asocia a un riesgo cardiovascular gravemente incrementado. No parece existir un nivel de seguridad para la ingesta de grasas *trans* industriales, y puesto que no aportan ningún beneficio nutricional conocido, la mayoría de los expertos opinan que su producción y consumo deberían reducirse gradualmente hasta su desaparición total de la dieta.

#### **Efectos cardiovasculares de la grasa *trans*: efectos sobre los lípidos plasmáticos, los marcadores de riesgo cardiovascular y el metabolismo hidrocarbonado**

El estudio pionero sobre los efectos de la dieta rica en grasa *trans* en los lípidos plasmáticos (comparada con oleico y con grasas saturadas) fue publicado en 1990 por Mensink y Katan<sup>23</sup> en el *New England Journal of Medicine*. Los resultados fueron inesperados: los efectos de la grasa *trans* eran peores que los de la grasa saturada; con aumento del colesterol total, del cLDL y de los triglicéridos, junto a una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL); las grasas saturadas al menos no reducían el cHDL. En 1992 Nestel et al<sup>24</sup> demostraron que, además, esta dieta aumentaba las concentraciones de lipoproteína (a) (Lp[a]). Hasta entonces se consideraba que las grasas *trans* eran más saludables que las saturadas, y se reco-

mendaba oficialmente el consumo de margarina sobre el de mantequilla, puesto que se desconocían sus efectos adversos sobre los valores de colesterol. Estos resultados fueron confirmados en múltiples estudios durante la década de los años noventa, demasiado numerosos para detallarlos aquí.

En 1996 Cuchel et al<sup>25</sup> demostraron que la dieta rica en grasa *trans* favorecía la oxidación de cLDL. La paraoxonasa es una enzima que protege a las partículas LDL de la oxidación y se encuentra disminuida en la cardiopatía isquémica, la hipercolesterolemia familiar y la diabetes mellitus; en 2002, De Roos et al<sup>26</sup> publicaron un estudio de intervención que demostró que aumentando el consumo de grasa *trans* se reducía la actividad de paraoxonasa. Las partículas de LDL pequeñas y densas son más propensas a la oxidación; Mauger et al<sup>27</sup> demostraron en 2003 que el consumo de grasa *trans* se asocia a una disminución del tamaño y aumento de la densidad de las partículas de LDL.

El deterioro de la vasodilatación inducida por flujo es indicativo de disfunción endotelial y constituye un importante factor de riesgo coronario. En 2001, De Roos et al<sup>28</sup> demostraron que el consumo de grasa *trans* se asocia a una pérdida de la vasodilatación inducida por flujo, y por tanto, a disfunción endotelial. López-García et al<sup>29</sup>, en un subestudio del NHS (estudio norteamericano de salud de las enfermeras), han confirmado estos resultados y los han asociado con el aumento (relacionado con el consumo elevado de grasas *trans*) de múltiples marcadores de inflamación y disfunción endotelial: especialmente la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad (el 73% de diferencia entre los quintiles extremos), y con diferencias menores pero significativas, las moléculas de adhesión solubles sICAM-1 y sVCAM-1, la interleucina-6 (IL-6), la E-selectina y el receptor soluble 2 del factor de necrosis tumoral (sTNFR-2)<sup>29</sup>.

Otros estudios habían demostrado con anterioridad la relación entre actividad inflamatoria y consumo elevado de grasa *trans*: en 2002 Han et al<sup>30</sup> describieron el aumento de IL-6 y de factor de necrosis tumoral (TNF) circulantes. Baer et al<sup>31</sup> demostraron en 2003 el aumento de PCR y fibrinógeno inducido por una dieta rica en grasa *trans*. Mozaffarian et al<sup>32</sup> describieron que los receptores solubles 1 y 2 del TNFR (sTNFR-1 y sTNFR-2), la IL-6 y la PCR de alta sensibilidad aumentaban en mujeres obesas en relación con el consumo elevado de grasa *trans*.

Finalmente, parecer haber un efecto deletéreo de la dieta rica en grasa *trans* sobre la sensibilidad insulínica y el metabolismo hidrocarbonado. Chris-

tiansen et al<sup>33</sup> mostraron este efecto por primera vez en 1997. Posteriormente, De Roos et al<sup>34</sup> estudiaron en modelos animales la inducción de resistencia insulínica, hiperglucemia e inflamación mediante dietas ricas en ácidos grasos *trans*, y describieron regulación al alza de enzimas clave para la betaoxidación de ácidos grasos, la neoglucoogénesis y la cetogénesis, así como de la HSP de 70 kDa (*heat-shock protein*, o proteína del choque térmico), importante mediador de la respuesta celular al estrés. Hay que señalar, sin embargo, que existen pequeños estudios de intervención negativos en humanos. Ni Lovejoy et al<sup>35</sup> ni Louheranta et al<sup>36</sup> pudieron demostrar cambios en la sensibilidad insulínica tras una dieta rica en grasa *trans*. Las conclusiones de otro pequeño estudio de intervención fueron ambiguas<sup>37</sup>, con mínimos cambios en el metabolismo hidrocarbonado (también se estudiaron los cambios de la presión arterial, que no fueron significativos). El estudio NHS aportó el dato decisivo<sup>38</sup>: el riesgo relativo de incidencia de diabetes es de un 39% entre los quintiles extremos de consumo de grasa *trans* ( $p < 0,001$ ).

En resumen, la dieta rica en grasas *trans* produce un profundo deterioro del perfil lipídico, asociado a un patrón altamente aterogénico de las lipoproteínas, con predominio de las partículas LDL pequeñas y densas. A esto se añade el aumento de la actividad oxidativa e inflamatoria, el deterioro de la función endotelial y probablemente la inducción de resistencia insulínica e hiperglucemia. Así pues, no es sorprendente que el riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular se incremente de manera significativa.

### Aproximación a los mecanismos patogénicos

No conocemos bien los mecanismos por los que los ácidos grasos *trans* tienen unos efectos tan nocivos sobre la salud humana. Sin embargo, es obvio que actúan en múltiples órganos y sistemas, alterando el balance funcional de los adipocitos, las células inflamatorias, el endotelio vascular, los hepatocitos, etc.

Múltiples mecanismos celulares están regulados por la actividad de receptores, ya sean externos (de membrana, que responden a moléculas y eventos exteriores a la célula) e internos (citoplasmáticos y nucleares, que responden a moléculas y eventos situados en el interior de la célula). Los ácidos grasos *trans* pueden integrarse en la membrana celular, cambiando sus propiedades físicas y alterando la función de los receptores externos<sup>39</sup>; por otra parte, pueden actuar como ligandos de múltiples receptores internos que actúan como

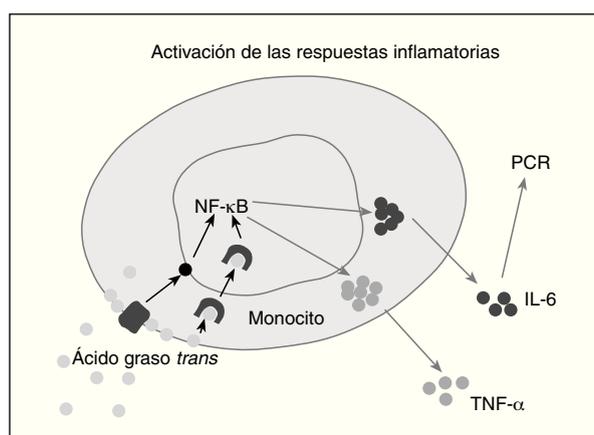


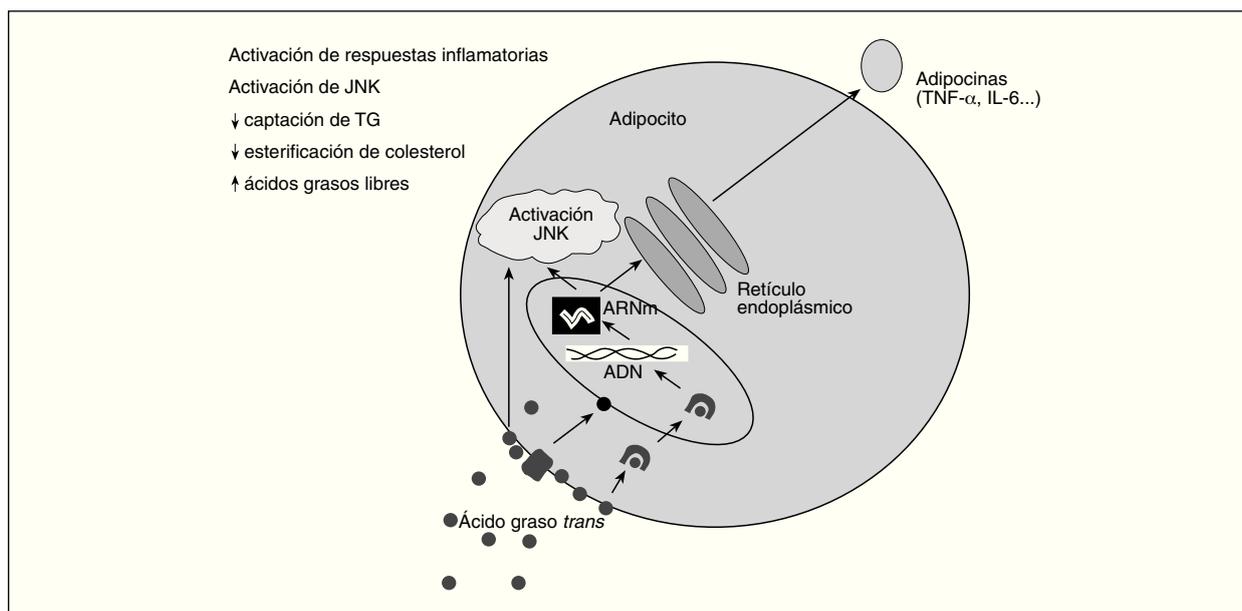
Figura 3. Los ácidos grasos *trans* alcanzan las células inflamatorias, estimulando la transcripción del factor nuclear kappa B (NF-κB), que a su vez estimula la producción de una cascada de mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina 6 [IL-6], proteína quimioattractora de monocitos 1 [MCP-1] y proteína C reactiva [PCR]).

reguladores de la transcripción genética, dando lugar, por tanto, a la síntesis de proteínas específicas<sup>40</sup>. De este modo, la función celular puede verse profundamente alterada por las acciones de la grasa *trans*.

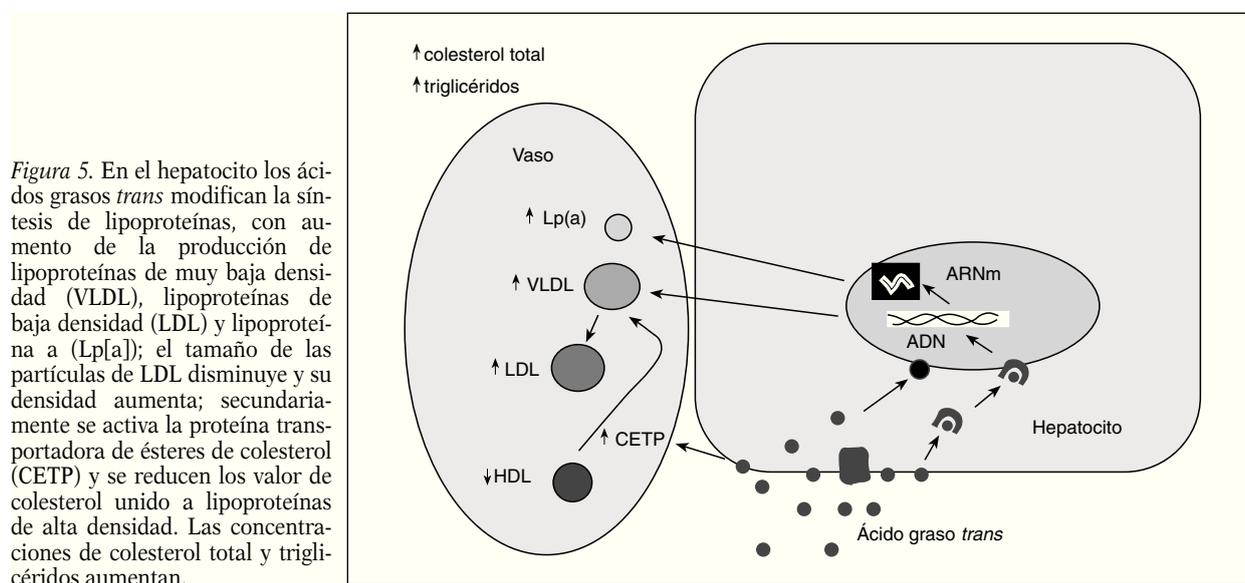
En las células inflamatorias (monocitos, macrófagos) los ácidos grasos *trans* actúan mediante mecanismos no suficientemente aclarados (activando receptores de membrana, citosólicos o de ambos tipos) estimulando la transcripción del factor nuclear kappa B (NF-κB), que a su vez desencadena la producción de múltiples factores de inflamación: IL-6 y otras interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), proteína quimioattractora de monocitos-1 (MCP-1), etc., que a su vez activan la producción de PCR (fig. 3).

En los adipocitos los ácidos grasos *trans* provocan respuestas de estrés en el retículo endoplásmico mediante la activación de receptores nucleares con transcripción anómala de proteínas y activación de la cinasa N-terminal del protooncogén c-Jun (llamada JNK, es la proteína que coordina la respuesta celular al estrés y está implicada en la regulación del crecimiento y la transformación celular). Como resultado, el adipocito reduce la captación de triglicéridos y la esterificación de colesterol, mientras aumenta la producción de adipocinas proinflamatorias. Los valores de ácidos grasos circulantes libres aumentan (fig. 4).

En los hepatocitos los ácidos grasos *trans* modifican la síntesis de lipoproteínas, con aumento de la producción de lipoproteínas de muy baja densi-



**Figura 4.** Los ácidos grasos *trans* alcanzan los adipocitos, alterando las respuestas del retículo endoplásmico mediante la activación de receptores nucleares; existe transcripción anómala de proteínas y activación de la cinasa N-terminal del protooncogén c-Jun (JNK), proteína que coordina la respuesta celular al estrés y está implicada en la regulación del crecimiento y la transformación celular. Como resultado, el adipocito reduce la captación de triglicéridos y la esterificación de colesterol, mientras aumenta la producción de adipocinas proinflamatorias. Los valores de ácidos grasos circulantes libres aumentan. IL-6: interleucina 6; JNK: Jun-N terminal kinase; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.



**Figura 5.** En el hepatocito los ácidos grasos *trans* modifican la síntesis de lipoproteínas, con aumento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína a (Lp[a]); el tamaño de las partículas de LDL disminuye y su densidad aumenta; secundariamente se activa la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y se reducen los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos aumentan.

dad (VLDL), LDL y Lp(a); el tamaño de las partículas de LDL disminuye y su densidad aumenta; secundariamente se activa proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT) y se reducen los valores de cHDL. Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos aumentan (fig. 5).

En el endotelio vascular la presencia de ácidos grasos *trans* en la membrana celular activa la NADPH oxidasa, aumenta la producción de radicales libres oxidantes y se reduce la producción de óxido nítrico, con lo que fracasa la función vasodilatadora endotelial; además, aumenta la produc-

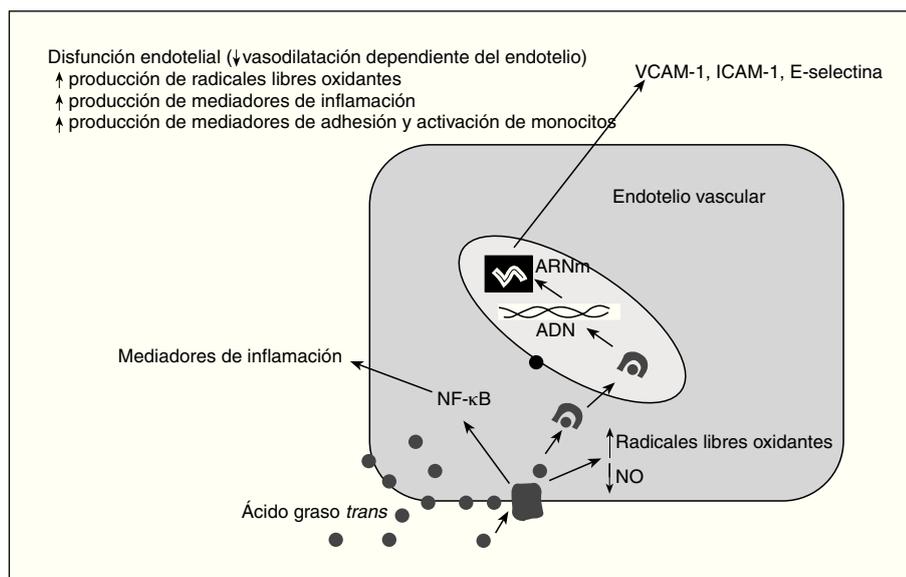


Figura 6. En el endotelio vascular la presencia de ácidos grasos *trans* en la membrana celular altera el funcionamiento de diversos receptores de membrana; activa la NADPH oxidasa, se reduce la producción de óxido nítrico, con lo que fracasa la función vasodilatadora endotelial; además aumenta la producción de radicales libres oxidantes, mediadores de inflamación como NFκB, mediadores de adhesión y activación de monocitos como E-selectina, ICAM-1, VCAM-1, etc.

ción de mediadores de inflamación como NF-κB, mediadores de adhesión y activación de monocitos como E-selectina, ICAM-1, VCAM-1, etc. (fig. 6).

El efecto combinado de las disfunciones endotelial, hepatocitaria, adipocitaria y de las células de inflamación es la inducción de una dislipidemia grave con aterogénesis acelerada; la activación de factores inflamatorios puede favorecer la rotura de placas y causar eventos vasculares y muerte súbita. Por otra parte, la disfunción endotelial podría dar lugar a hipertensión y la alteración metabólica podría favorecer la aparición de diabetes mellitus, aunque existe escasa evidencia clínica en este sentido.

### Hacia la supresión de la ingesta de grasas *trans* de origen industrial

El compromiso de los expertos en nutrición y la creciente participación de la opinión pública bien informada puede lograr la desaparición gradual pero completa de las grasas *trans* industriales en la alimentación humana, lo que podría reducir entre el 6 y el 25% la mortalidad cardiovascular actual en los países desarrollados (un efecto semejante al que se ha obtenido con el uso generalizado de estatinas). El país más adelantado en este sentido es Dinamarca, donde desde 2004 es obligatoria la información detallada sobre el contenido en grasa *trans* de los alimentos, y donde todos los productos alimentarios, tanto locales como importados, contienen un máximo de 2% de grasa *trans*; este porcentaje se irá reduciendo hasta desaparecer en unos años. Procedimientos como la transesterifica-

ción permiten dar la consistencia y palatabilidad adecuada a las grasas sin aumentar los riesgos (conocidos) para la salud. Los niveles de consumo de grasa *trans* en Dinamarca han disminuido drásticamente, sin que se hayan visto afectadas la calidad y palatabilidad de los alimentos ni la viabilidad económica de los fabricantes. En noviembre de 2004 el parlamento canadiense aprobó una ley semejante a la danesa por mayoría abrumadora.

Los grupos organizados de consumidores norteamericanos han cursado demandas multimillonarias a algunas de las industrias alimentarias cuyos productos contiene altos niveles de grasas *trans*. Desde 2003 la legislación norteamericana obliga a detallar el contenido en grasa *trans* de los productos que se compran envasados, pero no de los que se consumen en restaurantes, pastelerías, etc. El Consejo de Salud e Higiene de la ciudad de Nueva York ha propuesto una ordenanza (que se ha debatido en diciembre de 2006) para reducir en todos los establecimientos públicos la proporción de grasa *trans* a un máximo del 0,5% para el 1 de julio de 2007 y eliminarla por completo para el 1 de julio de 2008. Las principales compañías de comida rápida norteamericanas están ensayando en algunos restaurantes de su red la viabilidad de los aceites para freír libres de grasa *trans*. En Tiburon (California) todos los restaurantes cocinan sin grasas *trans* desde mayo de 2005. Desde el 10 de febrero de 2005, el Ministerio de Sanidad y Consumo implementó una estrategia nacional (NAOS) para prevenir la obesidad, mejorar los hábitos alimentarios y fomentar la práctica de ejercicio físico. La estra-

tegia NAOS ha apostado claramente por la reducción progresiva (hasta finales de 2006) del contenido en grasa *trans* de los alimentos industriales, y en este sentido se han firmado convenios con las principales industrias alimentarias y empresas de restauración rápida, conducentes a la reducción progresiva de las grasas saturadas y *trans* empleadas en la elaboración de sus productos, especialmente los destinados a los menores de 12 años. Por otra parte estas empresas se comprometieron a no incentivar el consumo de raciones "gigantes". Sin embargo, se trata de compromisos voluntarios, sin que exista ninguna ley que obligue a su cumplimiento. Una campaña reciente se ha destinado a fomentar el desayuno saludable de la población infantil, cuya carencia da lugar al consumo a media mañana de bollería industrial rica en grasa *trans*. De forma individual, es conveniente reducir al mínimo el consumo de comida rápida, precocinados, bollería y aperitivos industriales, y evitar las margarinas convencionales (la mayor parte de las nuevas margarinas tienen un contenido muy bajo en grasas *trans*). Esto nos permitirá reducir además el consumo de sal y azúcares. Ante la falta de tiempo para cocinar, la congelación es una alternativa preferible a la comida rápida o precocinada.

## Conclusiones

La introducción de las grasas *trans* de origen industrial en la alimentación humana no ha carecido completamente de ventajas (ha abaratado costes y ha mejorado la palatabilidad y conservación de los alimentos), y se consideraba inofensiva (de hecho era recomendada por los expertos en nutrición como alternativa más saludable que la mantequilla o las grasas vegetales saturadas). Sin embargo, a partir de 1990 se ha acumulado una evidencia incontrovertible de que su consumo es altamente nocivo para la salud, incluso en cantidades muy escasas. Produce dislipidemia, disfunción endotelial y activación de los mecanismos de oxidación e inflamación, junto a activación y adhesión de células inflamatorias a la pared vascular; todo ello resulta en arteriosclerosis acelerada y aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Probablemente también contribuye a la actual pandemia de obesidad central, hipertensión y diabetes.

El consumo de grasa *trans* tiende a aumentar en la población de la mano de la invasión progresiva de la "comida basura" y la pérdida de los hábitos dietéticos saludables. Sin embargo, el compromiso de los expertos y la presión de la opinión pública informada están empezando a conseguir que se legisle a favor de la supresión progresiva de la grasa

*trans* industrial en la alimentación humana, mientras que muchas de las grandes compañías alimentarias están reduciendo voluntariamente el contenido en grasa *trans* de sus productos.

## Bibliografía

- Chevreul ME. Recherches chimiques sur plusieurs corps gras, et particulièrement sur leurs combinaisons avec les alcalis. Mémoire 1 - Sur une substance nouvelle obtenue du savon de graisse et de potasse. Ann Chim. 1813;88:225-61.
- Willett WC, Stampfer MJ. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. Lancet. 1993;341:581-93.
- Ip C, Dong Y, Ip MM, Banni S, Carta G, Angioni E, et al. Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. Nutr Cancer. 2002;43:52-8.
- Dhar P, Bhattacharyya D, Bhattacharyya DK, Ghosh S. Dietary comparison of conjugated linolenic acid (9 cis, 11 trans, 13 trans) and alpha-tocopherol effects on blood lipids and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. Lipids. 2006;41:49-54.
- 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.
- Ravnskov UR. Is intake of trans-fatty acids and saturated fat causal in coronary heart disease? Circulation. 1994;90:2568-9.
- Trans fatty acids and coronary heart disease risk. Report of the expert panel on trans fatty acids and coronary heart disease. Am J Clin Nutr. 1995;62:655S-708S.
- Position paper on trans fatty acids. ASCN/AIN Task Force on Trans Fatty Acids. American Society for Clinical Nutrition and American Institute of Nutrition. Am J Clin Nutr. 1996;63:663-70.
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men; cohort follow-up study. BMJ. 1996;313:84-90.
- Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Epidemiol. 1997;145:876-87.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. New Eng J Med. 1997;337:1491-9.
- Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Van Erp-Baart MA, 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. Lancet. 2001;357:746-51.
- Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH, et al. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. Circulation. 2002;105:697-701.
- 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. Am J of Epidemiol. 2005;161:672-9.
- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Medical Progress: Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2006;354:1601-13.
- Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodriguez M, et al. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. Lancet. 1995;345:273-8.
- 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 costan Rican adults. J Nutr. 2003;133:1186-91.
- Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. J Nutr. 2004;134:874-9.
- Kavanagh K. 66th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. [Abstract 328-OR.] June 9-13, 2006, Washington.
- Taveras EM, Berkey CS, Rifas-Shiman SL, Ludwig DS, Rockett HR, Field AE, et al. Association of consumption of fried food away from home with body mass index and diet quality in older children and adolescents. Pediatrics. 2006;116:518-24.

21. Shah M, Tierney K, Adams-Huet B, Boonyavarakul A, Jacob K, Quittner C, et al. The role of diet, exercise and smoking in dyslipidaemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Med.* 2005;6:291-8.
22. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, et al. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. *Arch Neurol.* 2006;63:1085-8.
23. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Eng J Med.* 1990;323:439-45.
24. Nestel P, Noakes M, Belling B, McArthur R, Clifton P, Janus E, et al. Plasma lipoprotein lipid and Lp[a] changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res.* 1992;33:1029-36.
25. Cuchel M, Schwab US, Jones PJ, Vogel S, Lammi-Keefe C, Li Z, et al. Impact of hydrogenated fat consumption on endogenous cholesterol synthesis and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in moderately hypercholesterolemic individuals. *Metabolism.* 1996;45:241-7.
26. De Roos NM, Schouten EG, Scheek LM, Van Tol A, Katan MB. Replacement of dietary saturated fat with trans fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism.* 2002;51:1534-7.
27. Mauger JF, Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Jauhiainen M, Ehnholm C, et al. Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:370-5.
28. De Roos NM, Bots ML, Katan MB. Replacement of dietary saturated fatty acids by trans fatty acids lowers serum HDL cholesterol and impairs endothelial function in healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1233-7.
29. López-García E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005;135:562-6.
30. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2002;43:445-52.
31. 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;79:969-73.
32. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:606-12.
33. Christiansen E, Schneider 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;20:881-7.
34. De Roos B, Rucklidge G, Reid M, Ross K, Duncan G, Navarro MA, et al. Divergent mechanisms of cis9, trans11-and trans10, cis12-conjugated linoleic acid affecting insulin resistance and inflammation in apolipoprotein E knockout mice: a proteomics approach. *FASEB J.* 2005;19:1746-8.
35. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, et al. 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;25:1283-8.
36. Louheranta AM, Turpeinen AK, Vidgren HM, Schwab US, Uusitupa MI. A high-trans fatty acid diet and insulin sensitivity in young healthy women. *Metabolism.* 1999;48:870-5.
37. 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.
38. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1019-26.
39. Roach C, Feller SE, Ward JA, Shaikh SR, Zerouga M, Stillwell W. Comparison of cis and trans fatty acid containing phosphatidylcholines on membrane properties. *Biochemistry.* 2004;43:6344-51.
40. Vanden Heuvel JP. Diet, fatty acids, and regulation of genes important for heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:432-40.