

# CONSENSO SOBRE LAS GRASAS Y ACEITES

## EN LA ALIMENTACIÓN DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA ADULTA



FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE  
SOCIEDADES DE NUTRICIÓN,  
ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

# CONSENSO SOBRE LAS GRASAS Y ACEITES EN LA ALIMENTACIÓN DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA ADULTA

## Coordinador de redacción:

Emilio Ros<sup>1,2</sup>

## Redactores adjuntos:

José López-Miranda<sup>2,3</sup>

Catalina Pico<sup>2,4</sup>

Miguel Ángel Rubio<sup>5</sup>

## Colaboradores:

Nancy Babio<sup>2,6</sup>

Mónica Bulló<sup>2,6</sup>

Eduard Escrich<sup>7</sup>

Francisco Pérez-Jiménez<sup>2,3</sup>

Aleix Sala-Vila<sup>1,2</sup>

Montserrat Solanas<sup>7</sup>

## Revisores:

Angel Gil Hernández<sup>8</sup>

## Coordinación FESNAD:

Jordi Salas-Salvadó<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>2</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), España.

<sup>3</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Departamento de Medicina IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba, Córdoba, España.

<sup>4</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología; Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España

<sup>5</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>6</sup> Unidad de Nutrición Humana. Facultad de Medicina y Ciencias de la salud. Departamento de Bioquímica y Biotecnología, Universidad Rovira i Virgili, y Hospital Universitario de Sant Joan de Reus, IISPV, Reus, España.

<sup>7</sup> Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Facultad Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

<sup>8</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Red SAMID del FIS, Presidente de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ).

## **JUNTA DIRECTIVA DE LA FESNAD**

### **Presidente:**

Jordi Salas-Salvadó (SENPE)

### **Vicepresidente:**

María Dolores Romero de Ávila (ALCYTA)

### **Tesorero:**

Antonio Villarino Marín (SEDCA)

### **Secretaria en funciones:**

Victoria Arijá (SENC)

### **Vocales:**

Gregorio Varela Moreiras (SEÑ)

Susana Monereo (SEEDO)

**Mercedes López-Pardo Martínez** (ADENYD)

Juan José Díaz Martín (SEGHNP)

Irene Bretón (SEEN)

## **PRESIDENTES DE LAS SOCIEDADES FEDERADAS**

Mercedes López-Pardo Martínez (ADENYD)

María Dolores Romero de Ávila (ALCYTA)

Antonio Villarino Marín (SEDCA)

Felipe Casanueva Freijo (SEEDO)

Manel Puig Domingo (SEEN)

Carmen Ribes Koninckx (SEGHNP)

Ángel Gil Hernández (SEÑ)

Carmen Pérez-Rodrigo (SENC)

Miguel León Sanz (SENPE)

## ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico	HCO: hidratos de carbono
ALA: ácido alfa-linolénico	HDL: <i>high density lipoproteins</i> (lipoproteína de alta densidad)
ACC: <i>American College of Cardiology</i> (Colegio Americano de Cardiología)	HPEPE: ácido 5-hidroxi-eicosapentaenoico
AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición	HPETE: ácido 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraenoico
AGM: ácidos grasos monoinsaturados	HR: <i>hazard ratio</i> (proporción de azar)
AGP: ácidos grasos poliinsaturados	IC: intervalo de confianza
AGS: ácidos grasos saturados	ICAM: <i>intercellular adhesion molecule</i> (molécula de adhesión intercelular)
AGT: ácidos grasos <i>trans</i>	IG: índice glucémico
AHA: <i>American Heart Association</i> (Asociación Americana de Cardiología)	LA: <i>linoleic acid</i> (ácido linoleico)
ALA: <i>alpha-linolenic acid</i> (ácido alfa-linolénico)	LCAT: lecitina-colesterolaciltransferasa.
AVC: accidente vascular cerebral	LDL: <i>low density lipoproteins</i> (lipoproteínas de baja densidad)
CLA: ácido linoleico conjugado	LOX: lipooxigenasa
COX: ciclooxigenasa	LT: leucotrienos
DHA: ácido docosahexaenoico	OMS: Organización Mundial de la Salud
DPA: ácido docosapentaenoico	PCSK9: <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>
ECC: enfermedad cardiaca coronaria	PG: prostaglandinas
EFSA: <i>European Food Safety Agency</i>	PPARs: receptores activados por proliferadores de los peroxisomas
EPA: ácido eicosapentaenoico	RR: razón de riesgo
FAO: <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i> (Organización para la Agricultura y la Alimentación de las Naciones Unidas)	Rv: resolvinas
FDA: <i>Food and Drug Administration</i> (Administración para los Alimentos y los Medicamentos de Estados Unidos)	TX: tromboxanos
g: gramo	VCAM: <i>vascular cell adhesion molecule</i> (molécula de adhesión celular vascular)
HbA1c: hemoglobina glicosilada	VLDL: <i>very low density lipoproteins</i> (lipoproteínas de muy baja densidad)

## 1. INTRODUCCIÓN

Las grasas (lípidos) de la dieta son una fuente principal de energía cuya calidad tiene una profunda influencia sobre la salud. La grasa de los alimentos está formada mayoritariamente por ácidos grasos, que se encuentran en forma de triglicéridos. El presente documento se dirige a los profesionales sanitarios implicados en la alimentación, dietética y nutrición humana con el objetivo de proporcionarles una visión actual de la grasa dietética en relación con sus fuentes alimentarias, efectos sobre la salud, mecanismos de tales efectos y papel actual y deseable en la alimentación de la población española adulta. Se trata de una puesta al día sobre un tema que ha experimentado una expansión notable en la última década, incluyendo importantes cambios conceptuales, y además contiene recomendaciones basadas en la literatura científica actual, teniendo en cuenta las últimas guías y recomendaciones de otras instituciones académicas, sociedades científicas y organismos supranacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas (FAO) y la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Los objetivos específicos de este documento son proporcionar información actualizada sobre los distintos tipos de ácidos grasos, incluyendo su estructura química, metabolismo, funciones biológicas, influencia sobre la salud, fuentes dietéticas, ingesta habitual y recomendaciones. Para proporcionar una guía razonada de los niveles deseables de ingesta de los ácidos grasos dietéticos y los alimentos que los contienen, se discuten tanto sus efectos beneficiosos como perjudiciales sobre la salud, sea

sobre patologías crónicas prevalentes (enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, cáncer, etc.) o sobre marcadores intermedios (presión arterial, lípidos, control glucémico, moléculas inflamatorias, etc.). El documento recoge la evidencia y refleja las recomendaciones sobre ingesta de ácidos grasos en un contexto de población adulta sana, por lo que no se ofrecen guías para lactantes, niños, adolescentes, mujeres embarazadas, mujeres lactantes y personas desnutridas o pacientes con patologías concretas.

Si bien los ácidos grasos se clasifican en subtipos en base a su número de carbonos y grado de insaturación (nº de dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada), con frecuencia es necesario entender el papel biológico de los ácidos grasos individuales, más que los del grupo. Por ello, tras un capítulo descriptivo general de estructura, metabolismo y funciones biológicas generales de los ácidos grasos, en este documento se describen individualmente los ácidos grasos siguiendo el orden: saturados (AGS), *trans* (AGT), monoinsaturados (AGM), poliinsaturados n-6 (AGPn-6) y poliinsaturados n-3 (AGPn-3), para concluir con un capítulo sobre la importancia de la grasa total.

La metodología seguida para elaborar este documento de consenso comprende una búsqueda extensa de las bases bibliográficas MEDLINE y EMBASE de publicaciones de estudios epidemiológicos y clínicos describiendo los efectos sobre la salud de la grasa total de la dieta y de ácidos grasos específicos o los alimentos que los contienen, además de revisiones

narrativas o sistemáticas y metanálisis de estos estudios. Los datos recogidos se examinaron para averiguar su calidad, consistencia y relevancia. Para la estrategia de localización se utilizó lenguaje documental con términos MeSH (*Medical Subject Headings*), definiendo los descriptores y nexos de búsqueda. El periodo incluido en esta revisión comprende desde enero 2004 a agosto 2014.

El sistema escogido para clasificar la evidencia científica y grados de recomendación es el propugnado por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SING)<sup>1</sup>. La escala propone dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica

disponible (niveles de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan números del 1 al 4. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese sesgo potencial (++, + y -) (**Tabla 1.1**). En función de esta valoración de la calidad de la evidencia científica de los estudios, se utilizan grados para clasificar la fuerza de las recomendaciones (**Tabla 1.2**). Los grados de recomendación A, B, C y D del sistema SING son equivalentes a los indicados por la FAO/OMS, como criterios de evidencia “convincente”, “probable”, “posible” e “insuficiente”<sup>2</sup>.

**Tabla 1.1. Niveles de evidencia**

<b>Nivel evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>
1++	Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una probabilidad significativa de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Tabla 1.2. Grados de recomendación

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 - 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.

Por su alto potencial de sesgo, los estudios calificados como 1-, 2-, 3 y 4 no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones.

## 2. ESTRUCTURA, METABOLISMO Y FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS

(M. A. Rubio)

En este capítulo se tratan conceptos básicos sobre los lípidos de interés biológico, su metabolismo celular y sus funciones, con especial referencia a los ácidos grasos, por lo que se citan fuentes comunes para todo el texto<sup>2-7</sup>

### 2.1 Definición de ácidos grasos, tipos y nomenclatura

Las grasas o lípidos son diferentes componentes químicos que se pueden extraer mediante solventes orgánicos de las plantas, los animales y distintos organismos microbianos. No existe una definición para el término lípido. De una manera amplia, las grasas se describen como aquellos compuestos que son insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos como el éter, cloroformo, hexano, benceno o metanol. Tienen funciones metabólicas esenciales y son importantes como elementos estructurales.

Las grasas constituyen el nutriente energético por excelencia. En los alimentos, los lípidos están constituidos principalmente por triésteres de ácidos grasos unidos a una molécula básica de glicerol (triacilglicerolos). La importancia de las grasas en la alimentación viene dada por las siguientes características:

- 1) Constituyen el combustible metabólico de mayor capacidad calórica: 1 g de grasa aporta 9 kcal, mientras que 1 g de hidratos de carbono (HCO) o proteínas aporta 4 kcal. El almacenamiento de la energía en forma de grasa es la manera más económica de mantener una reser-

va energética en el organismo.

- 2) Suministran ácidos grasos esenciales, que no se pueden sintetizar en el organismo y que cumplen, además, funciones importantes en el desarrollo embrionario, el transporte, metabolismo y mantenimiento de la función e integridad de las membranas celulares.
- 3) Son precursores de moléculas biológicas con importantes funciones metabólicas, como los eicosanoides y los docosanoides, y forman parte de la estructura molecular de otros compuestos esenciales, como las hormonas esteroideas y los ácidos biliares.
- 4) Son un vehículo para el transporte de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E K).

#### 2.1.1 Clasificación

Los lípidos pueden clasificarse desde distintos puntos de vista, teniendo en cuenta su presencia en los alimentos grasos, así como su función nutritiva.

- 1) Según la composición química:
  - Triacilglicerolos o triglicéridos (grasas en sentido bioquímico estricto)
  - Fosfolípidos y lípidos compuestos
  - Colesterol y otros esteroides
- 2) Según sus propiedades físicas:
  - Grasas neutras: ésteres de ácidos grasos con glicerol (monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos) y colesterol
  - Grasas anfifílicas: fosfolípidos y glicolípidos, por su capacidad para orientarse en la interfase de

dos capas no miscibles, como las membranas celulares y la capa externa de las lipoproteínas.

3) Según su función:

- Grasas de almacenamiento (triglicéridos, fundamentalmente).
- Grasas estructurales (fosfolípidos, glicolípidos y colesterol) que forman parte de la estructura de las membranas celulares y abundan en ciertos órganos, como el cerebro.

Otra forma de clasificación los divide en simples, complejos y derivados lipídicos (Tabla 2.1). Los lípidos simples tienen un ácido graso esterificado o unido con un grupo alcohol. Los lípidos complejos contienen otros grupos químicos además de los correspondientes ácidos grasos. Los derivados lipídicos incluyen componentes obtenidos por hidrólisis de las grasas simples o complejas.

**Tabla 1.1 Clasificación de las grasas**

<b>Lípidos simples</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acilgliceroles</li> <li>• Esteroles y ésteres de esteroles</li> <li>• Ésteres de ceras</li> </ul>
<b>Lípidos complejos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicerofosfolípidos</li> <li>• Gliceroglucolípidos</li> <li>• Esfingolípidos</li> <li>• Plasmalógenos</li> </ul>
<b>Derivados lipídicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácidos grasos</li> <li>• Alcoholes (gliceroles, esteroles)</li> </ul>

### 2.1.2 Tipos de lípidos y ácidos grasos

Todos los organismos producen pequeñas cantidades de lípidos complejos, con funciones críticas muy especializadas. Muchos de esos lípidos no contie-

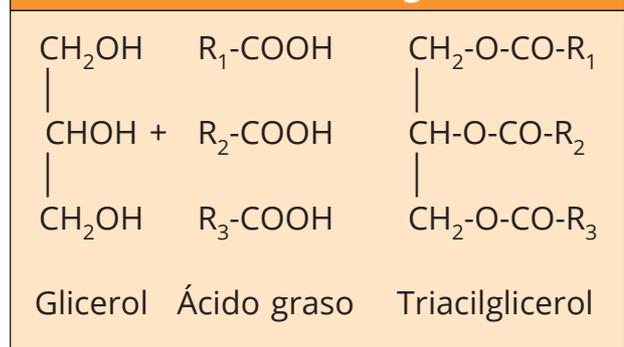
nen glicerol y se forman mediante el concurso del acetil-CoA.

Los **acilgliceroles** son ésteres de ácidos grasos, que en número de uno, dos o tres se adhieren al esqueleto del glicerol para producir mono, di y tri-acilglicerol o triglicérido, respectivamente. Los triacilgliceroles son los más abundantes en los alimentos. La naturaleza y la localización de los ácidos grasos sobre la molécula de glicerol determinan su respuesta biológica.

Desde el punto de vista de la alimentación, los **triglicéridos** constituyen el principal componente de la grasa ingerida, equivalente al 98 %; el 2 % restante está constituido por fosfolípidos, colesterol y lípidos complejos. Los triglicéridos están formados por la unión del glicerol con tres ácidos grasos, con la estructura molecular que se muestra en la **Figura 2.1**.

**Figura 2.1.**

#### Estructura de los triglicéridos



Los **esteroles y ésteres de esteroles** pertenecen a un largo subgrupo de esteroides, que están representados básicamente por el colesterol en los animales y los esteroles vegetales o fitoesteroles en las plantas (sitosterol, campesterol, estigmasterol, etc.).

El **colesterol** es un lípido de estructura distinta a los demás. Químicamente es un

derivado del ciclopentano-perhidro-fenantreno. El grupo OH del carbono 3 le permite formar ésteres con los ácidos grasos. El colesterol no es un nutriente esencial porque se puede sintetizar en las células de animales a partir del acetato y presenta múltiples funciones fisiológicas, como formar parte de las membranas celulares o ser precursor de las hormonas esteroideas, vitamina D y ácidos biliares. La síntesis aporta al organismo unas tres veces más colesterol que el procedente de la dieta.

Las **ceras** son lípidos que contienen ésteres de ácidos grasos con una larga cadena monohidroxílica grasa o con esteroides. La función de las ceras es la protección de las hojas de las plantas o la piel de las frutas y carecen de valor biológico en humanos.

Los **fosfolípidos** son derivados del ácido fosfatídico, un triglicérido modificado que contiene un grupo fosfato en la posición sn-3. El ácido fosfatídico se esterifica con moléculas que contienen una base nitrogenada, como colina, serina, inositol o etanolamina y su denominación depende de su base nitrogenada: fosfatidilcolina o lecitina (base colina), fosfatidiletanolamina (etanolamima), fosfatidilserina (serina) o fosfatidilinositol (inositol). Forman parte de la estructura lipídica tanto de las membranas celulares como de las lipoproteínas circulantes. La porción que contiene el fosfato forma parte de la estructura hidrofílica (o polar) de la membrana celular, mientras que los dos ácidos grasos constituyen la parte hidrofóbica que interactúa con lípidos. Por tanto, los fosfolípidos son moléculas anfifílicas o anfipáticas, debido a este carácter dual hidrofílico (polar) e hidrofóbico (no polar) en su ubicación

en la doble capa de la membrana celular (**Figura 2.2**). Esta misma disposición se conserva en la estructura de las micelas formadas en el intestino junto a las sales biliares: los polos o cabezas hidrofílicas forman una esfera acuosa, manteniendo el centro hidrofóbico de las colas de los ácidos grasos. Eso mismo sucede con la estructura de las lipoproteínas, permitiendo que los triacilgliceroles y ésteres de colesterol circulen protegidos del medio acuoso de la sangre en el centro de las partículas lipoproteicas.

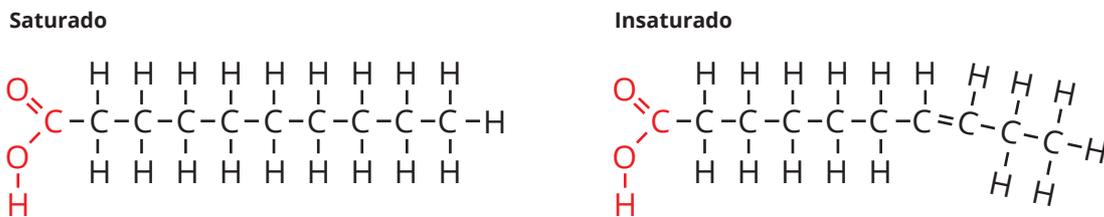
Los fosfolípidos se encuentran tanto en alimentos de origen animal (yema de huevo o hígado) como vegetal (soja, cacahuetes, espinacas, legumbres, germen de trigo). La lecitina (fosfatidilcolina) es el componente fosfolípido con mayor presencia en las membranas celulares y las lipoproteínas. Las partículas HDL contienen una enzima denominada lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) que facilita la transferencia de un ácido graso ligado a la fosfatidilcolina a una molécula de colesterol libre para producir un éster de colesterol y lisofosfatidilcolina. La lecitina se emplea en la industria alimentaria por su capacidad emulsionante (mezcla de grasa en agua), básica en la elaboración de mayonesas, margarinas, quesos, etc.

Los glicero glucolípidos son lípidos presentes en todas las plantas y bacterias, en las que existe un enlace glucosídico en la posición sn-3 del glicerol. Los glucolípidos son compuestos de ácidos grasos, monosacáridos y una base nitrogenada, como por ejemplo, los cerebrósidos, ceramida o gangliósidos.

Los **esfingolípidos** son ésteres lipídicos unidos a una esfingosina en lugar de un glicerol. Se distribuyen ampliamente en



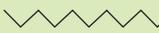
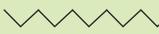
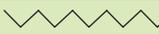
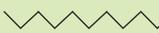
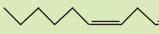
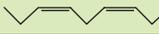
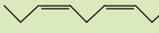
Figura 2.3. Estructura de los principales tipos de ácidos grasos



**Tipos de ácidos grasos**  
(De acuerdo al número de dobles enlaces)



Estructura química de los ácidos grasos biológicamente más importantes en nutrición humana

Ácido Láurico	12:0	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Mirístico	14:0	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Palmítico	16:0	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Esteárico	18:0	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Oleico cis	18:1/omega-9	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Linoleico cis	18:2/omega-6	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Alfa-linolénico cis	18:3/omega-3	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Araquidónico cis	20:4/omega-6	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Eicosapentanoico (EPA) cis	20:5/omega-3	CH <sub>3</sub>  COOH
Ácido Docosahexanoico (DHA) cis	20:6/omega-3	CH <sub>3</sub>  COOH

■ AG esencial    ■ AG semiesencial

da de longitud variable (C<sub>4</sub>-C<sub>36</sub>), si bien la mayoría de los que ingerimos con los alimentos se encuentran entre C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub> (Figura 2.3). Se clasifican de acuerdo con la Comisión de la Nomenclatura Bioquímica según la longitud de los carbonos, la posición y la configuración del doble enlace (Tablas 2.2 a 2.4).

Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Los AGS (Tabla 2.2) no contienen ningún doble enlace, mientras que los ácidos grasos insaturados tienen uno (AGM, Tabla 2.3) o más dobles enlaces (AGP, Tabla 2.4). Los dobles enlaces pueden designarse contando a partir del grupo metilo terminal (designado con la letra

"n" o del alfabeto griego "ω"). Por ejemplo, el AGP alfa-linolénico (C18:3n-3, ALA, del inglés *alpha-linolenic acid*) tiene 18 átomos de carbono, con 3 dobles enlaces, estando situado el primero de ellos en el carbono nº 3 (contando desde el carboxilo terminal). Otra forma –en desuso– en la que podemos ver expresada la nomenclatura de los ácidos grasos es señalando las posiciones de los dobles enlaces (representados como una letra delta mayúscula del alfabeto griego = Δ), contados a partir del carboxilo terminal. En el ejemplo anterior del ALA, sería C18:3 (Δ<sup>9,12,15</sup>).

La mayor parte de los ácidos grasos que se encuentran en los alimentos

tienen una configuración espacial *cis*. Mucho menos frecuente es la configuración *trans*. Los ácidos grasos *trans* se producen por fermentación en el estómago (rumen) de los rumiantes (por tanto, están presentes en su carne y leche) o bien esta configuración se adquiere mediante transformación química (hidrogenación parcial) de aceites vegetales o grasas animales, entre otros procesos.

Unas características físicas muy importantes de los ácidos grasos son su solubilidad en agua y su temperatura de fusión.

Cuanto más larga sea la cadena de ácidos grasos y menor el número de dobles enlaces, menor es la solubilidad acuosa. Con respecto al punto de fusión, a temperatura ambiente (25 °C) las grasas ricas en AGS tienen una consistencia sólida (cérea), mientras que los aceites ricos en ácidos grasos insaturados tienen una consistencia líquida. Por ejemplo, el aceite de oliva, rico en el AGM ácido oleico (C18:1n-9), tiene un punto de fusión de 13,4 °C, mientras que el equivalente saturado del oleico, el ácido esteárico (C18:0), funde a 69,6 °C.

**Tabla 2.2. Ácidos grasos saturados**

Nombre sistemático	Anotación breve	Nombre común	Principales fuentes alimentarias
Tetranoico	C4:0	Butírico	Mantequilla
Hexanoico	C6:0	Caproico	Mantequilla
Octanoico	C8:0	Caprílico	Aceite de coco
Dodecanoico	C12:0	Laúrico	Aceites de coco y palmiste
Tetradecanoico	C14:0	Mirístico	Aceites de coco y palmiste
Hexadecanoico	C16:0	Palmítico	Aceite de palma
Octadecanoico	C18:0	Esteárico	Grasas animales y de cacao
Eicosanoico	C20:0	Araquídico	Cacahuets
Docosanoico	C22:0	Behénico	Semillas
Tetracosanoico	C24:0	Lignocérico	Cacahuets

**Tabla 2.3. Ácidos grasos monoinsaturados**

Nombre sistemático (nomenclatura delta)	Anotación Breve	Nombre común	Procedencia
<i>Cis</i>			
9-Tetradecaenoico	C14:1n-5	Miristoleico	Mantequilla
9-Hexadecaenoico	C16:1n-7	Palmitoleico	Pescado, buey
9-Octadecaenoico	C18:1n-9	Oleico	Oliva, canola*
11-Octadecaenoico	C18:1n-7	Vaccénico	Pescado
13-Docosaenoico	C22:1n-9	Erúcico	Canola*
<i>Trans</i>			
9-Octadecaenoico	t-18:1n-9	Elaídico	Grasas
11-Octadecaenoico	t-18:1n-7	Transvaccénico	hidrogenadas
9, 12-Octadecadienoico	t-18:2n-6	Ruménico**	

\* El aceite canola es una variedad de aceite de colza obtenida por cruces genéticos tradicionales. 9-*cis*, 11-*trans* C18:2 (ácido ruménico).

\*\*Prototipo de los ácidos linoleicos conjugados (CLA, de sus siglas en inglés), de los que existen al menos 28 isómeros. Se encuentran en la carne y la leche de rumiantes.

Tabla 2.4. Principales ácidos grasos poliinsaturados

Nombre sistemático (nomenclatura delta)	Anotación breve	Nombre común	Procedencia
9,12-Octadienoico	C18:2n-6	Linoleico	Girasol, maíz
6,9,12-Octadecatrienoico	C18:3n-6	$\gamma$ -Linolénico	Prímula
8,11,14-Eicosatrienoico	C20:3n-6	Dihomo- $\gamma$ -linolénico	Hígado tiburón
5,8,11,14-Eicosatetraenoico	C20:4n-6	Araquidónico	Huevo/grasa animal
9,12,15-Octatrienoico	C18:3n-3	$\alpha$ -Linolénico	Soja, nueces
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoico	C20:5n-3	Timnodónico	Pescado
7,10,13,16,19-Docosapentaenoico	C22:5n-3	Clupadónico	Pescado
4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoico	C22:6n-3	Cervónico	Pescado

## 2.2 Funciones biológicas de los ácidos grasos

### 2.2.1 Función energética

La escasa solubilidad acuosa de los ácidos grasos conformados en triglicéridos permite que éstos se acumulen en los adipocitos sin ocupar tanto espacio como los HCO, que precisan de 2,7 g de agua por cada g de HCO para almacenarse. Los ácidos grasos también se almacenan como aceites en las semillas de las plantas para proporcionar energía y como precursores biosintéticos durante la germinación. Los adipocitos y semillas germinadas contienen lipasas, enzimas responsables de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados para generar ácidos grasos que se liberan y transportan hasta los lugares donde se requieren como combustible.

Hay dos ventajas en la utilización de los ácidos grasos como fuente de combustible. En primer lugar, porque su valor energético (9 kcal/g) es el doble que el de hidratos de carbono y proteínas (4 kcal/g) y eso favorece que en situaciones de requerimientos energéticos rápidamente sufran un proceso de beta-oxidación para producir energía. En segundo lugar, porque al ser hidrofóbicos,

los triglicéridos no están hidratados y su peso es inferior al de los HCO, que contienen mucha agua.

### 2.2.2 Función estructural

Los fosfolípidos y esteroides son los principales componentes de las membranas celulares, cuya doble capa lipídica actúa como una barrera al paso de moléculas polares e iones. Las membranas lipídicas son anfipáticas y están constituidas por fosfolípidos (glicerofosfolípidos y esfingolípidos), glicolípidos (esfingolípidos y galactolípidos) y esteroides, componentes caracterizados por su sistema rígido de fusión de cuatro anillos hidrocarbonados (Figura 2.4).

### 2.2.3 Función reguladora

Los AGP eicosatrienoico (C20:3 n-6), araquidónico (C20:4n-6, AA) y eicosapentaenoico (C20:5 n-3, EPA) son precursores de eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, así como lipoxinas y algunas resolvinas (tipo E), moléculas que están implicadas biológicamente en procesos de inflamación, función plaquetaria e inmunidad. Estos compuestos bioactivos se forma a partir de esos ácidos grasos mediante la acción de enzimas como la ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa

(LOX) para originar diferentes moléculas con estas actividades (ver más adelante en las secciones 6 y 7 sobre los AGP). Por otra parte, a partir del ácido docosahexaenoico (C22:6n-3, DHA) se forman algunos docosanoideos, como resolvinas del tipo D y protectinas, que desempeñan también funciones importantes en los procesos de resolución de la inflamación y protección frente a la apoptosis.

Cantidades pequeñas de otros lípidos juegan un papel como cofactores enzimáticos, constitutivos de "chaperonas" que ayudan al plegado de proteínas, emulsificación de agentes en el tracto digestivo, formando parte de hormonas o mensajeros intracelulares y en el transporte de electrones y anclaje hidrofóbico de proteínas.

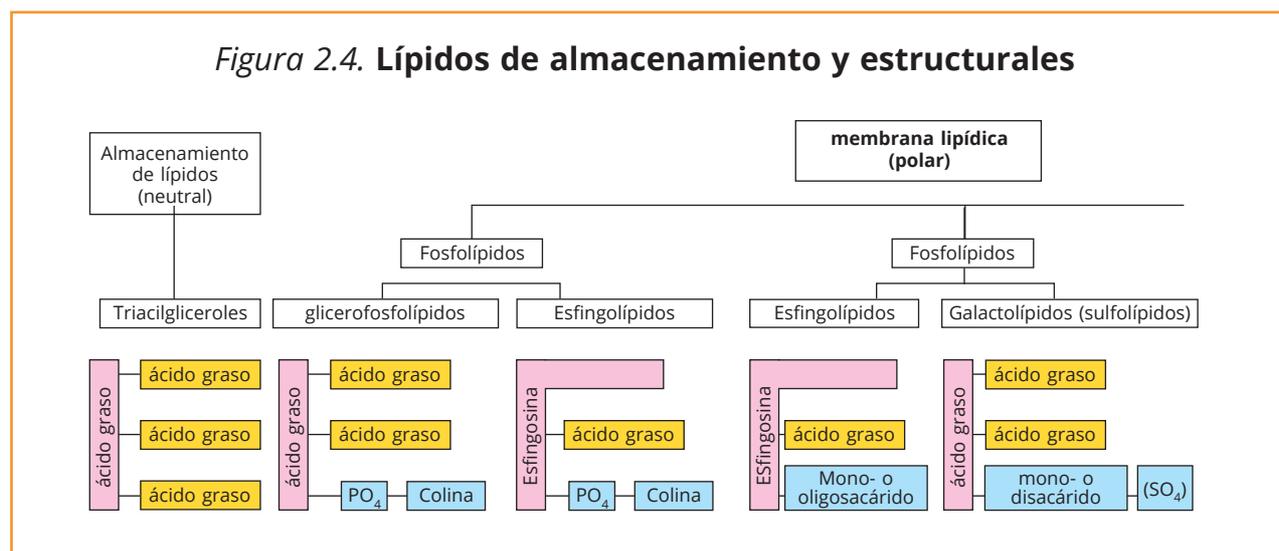
### 2.2.4 Ácidos grasos esenciales

Son aquellos que no pueden sintetizarse en el organismo y que necesitan adquirirse a partir de la dieta. Se trata del ácido linoleico (C18:2n-6, LA, del inglés *linoleic acid*) y del ALA. Las plantas pueden desaturar los AGS en las posiciones n-9, n-6 y n-3, con lo cual pueden sintetizar el ácido oleico, LA y ALA. Sin embargo,

los organismos animales no pueden desaturar ácidos grasos por debajo de n-9, por lo que son incapaces de sintetizar los ácidos grasos de las series n-6 (LA) o n-3 (ALA), que por esto se llaman esenciales. El ácido oleico puede formarse por desaturación del ácido esteárico (C18:0), por lo que no es esencial para el organismo. Se deduce que la fuente principal de ácidos grasos esenciales son las plantas; las hojas verdes contienen LA y ALA; con la excepción del lino, las semillas (y aceites derivados) aportan más LA que ALA. Estos conceptos se extienden en las secciones 6 y 7 sobre los AGP.

A pesar de que el ALA es un ácido graso esencial, es difícil adscribirle una función directa. Entre el 65 y el 80% (dependiendo del tejido) es destinado a la beta-oxidación con el fin de obtener energía o para ser reciclado como fuente de carbono para la producción de otros ácidos grasos, aminoácidos o esteroides (por ejemplo en hígado y cerebro). Las bajas concentraciones de ALA en las membranas celulares de los tejidos de los mamíferos (con la excepción de la piel) hacen poco probable un papel directo en la función celular. Por

Figura 2.4. Lípidos de almacenamiento y estructurales



lo tanto, se ha postulado que la esencialidad del ALA podría ser secundaria a su condición de sustrato para la síntesis de EPA y DHA (ver sección 6.1. para más información). Las diferencias principales entre el ALA y EPA / DHA consisten en:

- (i) Estructura química: a diferencia del ALA, EPA y DHA son ácidos grasos de cadena larga ( $\geq 20$  carbonos).
- (ii) Evidencias científicas de sus efectos sobre la salud: mientras que éstas son abundantes en lo que respecta a EPA y DHA (en particular en relación con la protección cardiovascular), son escasas para el ALA debido al menor número de estudios realizados.
- (iii) Fuentes alimentarias: mientras que el

ALA es considerado el n-3 vegetal, EPA y DHA se encuentran preferentemente en alimentos de origen marino.

### 2.3 Fuentes alimentarias de ácidos grasos

La mayoría de ácidos grasos proceden de semillas (cereales, legumbres, frutos secos, cacao), aceites vegetales y grasas animales (Tablas 2.5 y 2.6). El predominio en estos alimentos de un tipo u otro de ácidos grasos, la presencia concomitante de colesterol (solo en productos animales) y la coexistencia de otros nutrientes tendrá efectos biológicos que pueden ser beneficiosos o nocivos y se tratarán más adelante.

**Tabla 2.5. Contenido porcentual en ácidos grasos y colesterol (mg/100 g) de diferentes grasas y aceites<sup>2,7</sup>**

Grasa	AGS	AGM	AGP	Colesterol
<b>Vegetales</b>				
Aceite de girasol rico en oleico	6,2	75	14,3	0
Aceite de colza	6,6	57	32	0
Aceite de canola	7,1	59	30	0
Aceite de maíz	12,7	24	59	0
Aceite de girasol	13,1	32	50	0
Aceite de oliva	13,5	74	8,4	0
Aceite de soja	14,4	23	58	0
Aceite de cacahuete	16,9	46	32	0
Margarina (60% de grasa)	15,3	12,4	29,7	0
Aceite de palma <sup>a</sup>	49	37	9,3	0
Manteca de cacao	60	33	3,0	0
Aceite de palmiste <sup>a</sup>	82	11,4	1,6	0
Aceite de coco <sup>a</sup>	87	5,8	1,8	0
<b>Animales</b>				
Aceite de salmón	19,8	29	40	485
Aceite de hígado de bacalao	22,6	46,7	23	570
Grasa de pavo	29,4	42,9	23,1	98
Grasa de pollo	29,8	44,7	20,9	99
Tocino de cerdo	39,2	45,1	11,2	93
Grasa de cordero	47,3	40,6	7,8	100
Grasa de vacuno	49,8	41,8	4,2	94
Mantequilla (80% de grasa)	52,6	23,5	2,0	200

<sup>a</sup> Los aceites de coco, palma y palmiste se les denomina usualmente como grasa de coco, palma y palmiste, porque habitualmente (dependiendo de las variedades botánicas de las que se obtienen) son sólidos a temperatura ambiente debido a su contenido relativamente elevados de AGS. En el proceso de refinado se pueden eliminar AGS por “winterización”, un proceso de enfriamiento lento, y se convierten en aceites.

**Tabla 2.6. Contenido en ácidos grasos de los frutos secos y otras semillas<sup>7</sup>**

<b>Grasa</b>	<b>AGS</b>	<b>AGM</b>	<b>AGP</b>	<b>Colesterol</b>
Almendras	4,24	36,66	10,03	0
Anacardos	7,54	26,44	3,76	0
Avellanas	3,9	42,2	5,66	0
Cacahuetes	9,22	23,4	14,0	0
Nueces	6,43	9,19	40,23	0
Nueces macadamia	11,2	60,8	1,6	0
Piñones	4,6	19,9	41,1	0
Pipas de girasol	5,63	13,7	21,5	0
Pistachos	6,8	31,4	6,1	0
Sésamo o ajonjolí	8,3	21,7	25,5	0

Una cuestión científica que se plantea en el diseño de estudios clínicos de intervención nutricional y en la interpretación de los resultados es cómo cuantificar la ingesta de ácidos grasos. Es frecuente en estudios epidemiológicos que se recurra a las tablas de composición de alimentos. Sin embargo, en estudios de intervención con alimentos que contribuyen al aporte de ácidos grasos es

importante buscar marcadores biológicos que indiquen su incorporación en las membranas celulares. Para ello, se suele recurrir a determinar la composición porcentual de los ácidos grasos en suero, membranas de eritrocitos, sangre total, fosfolípidos circulantes o directamente en algunos tipos celulares como células de la mucosa bucal o tejido adiposo.

### 3. ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

(C. Picó)

#### 3.1 Fuentes alimentarias

Los AGS proceden tanto de la síntesis endógena como de la alimentación. Los predominantes en la dieta son el láurico (C12:0), el mirístico (C14:0), el palmítico (C16:0), el esteárico (C18:0). Las principales fuentes alimentarias de AGS son los productos de origen animal, como la carne y derivados, y los lácteos como la mantequilla, el queso, la leche y otros productos a base de leche entera<sup>8,9</sup>. En Europa, estos alimentos son responsables del 70-80% de la ingesta diaria media de AGS<sup>9</sup>. Las grasas lácteas son relativamente ricas en AGS de cadena media. Los aceites de coco y palma también contienen cantidades apreciables de AGS de cadena media. Estas últimas fuentes de grasa son también ricas en ácidos láurico (C12:0) y mirístico (C14:0). El aceite de palma y la grasa de las carnes se caracterizan por cantidades elevadas de ácidos palmítico (C16:0) y esteárico (C18:0), mientras que la manteca de cacao es relativamente rica en ácido esteárico<sup>10</sup>.

#### 3.2 Evidencia científica de los efectos de los AGS sobre la salud

##### 3.2.1 Efectos sobre el perfil lipídico

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre la ingesta de AGS y el perfil lipídico, particularmente aumento de las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, y cociente colesterol total: colesterol HDL, considerado como un buen indicador de riesgo de enfermedad cardíaca corona-

ria (ECC)<sup>11</sup>. Los efectos de la reducción de AGS de la dieta dependen del tipo de nutriente por el cual son reemplazados<sup>11</sup>. En comparación con los HCO, los AGS aumentan las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL y, moderadamente, las de colesterol HDL<sup>11</sup>. En cambio, la sustitución de AGS por AGM o AGP disminuye el colesterol total y el LDL y ligeramente el colesterol HDL. La sustitución de AGS por HCO carece de efecto sobre el cociente colesterol total: colesterol HDL, mientras que la sustitución por ácidos grasos insaturados *cis* reduce significativamente dicho cociente. Este efecto se observa tanto con los AGM como con los AGP, pero el efecto de estos últimos sería algo superior<sup>11</sup>. A partir de estudios metabólicos bien controlados, se puede predecir que la sustitución de AGS en una proporción del 5% de la energía de la dieta por AGP reduce el colesterol LDL en 0,3 mmol/l (5-7%), sin una reducción significativa del colesterol HDL y por tanto reduce el cociente colesterol total: colesterol HDL en 0,18<sup>11</sup>.

Los cambios en el perfil lipídico predicen que el mayor beneficio para el riesgo cardiovascular se obtiene al reemplazar AGS por AGP, siendo el beneficio algo menor cuando se reemplazan por AGM. Sin embargo, los cambios en el perfil lipídico cuando los AGS se reemplazan por HCO no son predictores de un menor riesgo de ECC<sup>11</sup>. Los efectos lipídicos de los AGS en comparación con los HCO, AGM y AGP son en gran medida consistentes con los resultados de ensayos clínicos controlados y estudios de cohorte prospectivos

sobre el riesgo de ECC, que se examinan a continuación.

Por tanto, los resultados de diversos estudios de alta calidad muestran que, en comparación con los HCO, los AGS aumentan de modo significativo el colesterol total y LDL y moderadamente el colesterol HDL<sup>11</sup>. En contraste, la sustitución de AGS de la dieta por AGP o AGM disminuye el colesterol total y el LDL y reduce ligeramente el colesterol HDL.

En este sentido, el comité de expertos FAO/OMS<sup>2</sup> ha establecido que hay pruebas convincentes de que:

- La sustitución de AGS (C12:0 - C16:0) por AGP disminuye la concentración de colesterol LDL y la relación colesterol total: colesterol HDL. Un efecto similar pero menor se consigue mediante la sustitución de AGS por AGM.
- La sustitución de AGS (C12:0 - C16:0) por HCO disminuye la concentración de colesterol, tanto LDL como HDL, pero no cambia la relación colesterol total: colesterol HDL.

El panel de nutrición de la EFSA también ha emitido una opinión favorable sobre una declaración de salud o propiedades saludables de los alimentos con un menor contenido en AGS. En concreto, ha concluido la existencia de una relación causa-efecto entre el consumo de mezclas de AGS de la dieta y un aumento de la colesterolemia y que el consumo de alimentos con cantidades reducidas de AGS puede ayudar a mantener las concentraciones normales de colesterol LDL en sangre<sup>12</sup>. Asimismo, la EFSA ha emitido una opinión favorable sobre la sustitución de una mezcla de AGS por AGM *cis* y/o AGP *cis* en los alimentos o dietas

(en una relación gramo por gramo) y el mantenimiento de las concentraciones normales de colesterol LDL<sup>13</sup>.

**Evidencia:** La ingesta de AGS en comparación con HCO aumenta significativamente el colesterol total y el colesterol LDL y moderadamente el colesterol HDL. La sustitución de AGS de la dieta por AGP o AGM disminuye el colesterol total y el LDL y ligeramente el colesterol HDL. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** sustituir AGS por AGP o AGM para mejorar el perfil lipídico. **Grado A.**

### 3.2.2 Efectos sobre el riesgo cardiovascular

Varios ensayos clínicos controlados y estudios prospectivos de cohorte han investigado el impacto de la sustitución de AGS por HCO, AGM o AGP sobre la incidencia de eventos cardiovasculares y muerte por estas causas. Estos estudios han sido recogidos y analizados en varios metanálisis recientes<sup>14-18</sup>.

**3.2.2.1 Evidencias a partir de ensayos clínicos controlados.** La mayoría de ensayos clínicos han examinado los efectos de la sustitución de AGS por AGP sobre la incidencia de ECC; un número menor han examinado los efectos de la sustitución de AGS por HCO. No se han realizado ensayos clínicos de alta calidad sobre los efectos de la sustitución de AGS por AGM o de AGS específicos con respecto al riesgo de ECC.

Un metanálisis que recoge 8 ensayos clínicos controlados de alta calidad concluye que el incremento del consumo de AGP como sustituto de AGS se asocia a

una reducción significativa del riesgo de ECC<sup>15</sup>. En síntesis, el incremento del consumo de AGP del 5% al 15% de la energía en sustitución de AGS disminuye significativamente el riesgo de ECC total y fatal en un 19% (RR = 0,81; IC del 95%: 0,70-0,95), correspondiendo a una reducción del 10% por cada incremento del 5% de la energía de la dieta en forma de AGP reemplazando los AGS. Se observaron reducciones mayores del riesgo con una mayor duración de la intervención<sup>15</sup>. Otro metanálisis de estudios clínicos controlados<sup>17</sup>, que recoge los resultados combinados de los estudios *Medical Research Council Low Fat Intervention* y *Women's Health Initiative*, mostró un efecto similar sobre la reducción de episodios de ECC al reemplazar el 10% de la energía en forma de AGS por AGP, si bien en este caso la significación estadística fue marginal (RR = 0,83; IC, 0,69-1,00; P = 0,073). Por tanto, la conclusión de los estudios clínicos es que el consumo de AGP sustituyendo a AGS reduce significativamente las tasas de ECC.

En relación a la sustitución de AGS por HCO (dietas bajas en grasa), el citado metanálisis de estudios clínicos<sup>17</sup> mostró que las dietas bajas en grasa y altas en HCO no afectaban el riesgo relativo de ECC fatal (RR = 1.00; IC, 0.80 a 1.24; P = 0.317) ni de eventos cardiovasculares totales (RR = 0.93; IC, 0.84-1.04; P = 0.072). La evidencia derivada de estudios clínicos controlados es convincente de que la reducción de la ingesta de AGS disminuye el riesgo de ECC cuando se sustituyen por AGP. Sin embargo cuando la sustitución de AGS se realiza por HCO, un grado de evidencia más limitado sugiere que el riesgo no disminuye.

**3.2.2.2 Evidencias a partir de estudios prospectivos de cohortes.** Tres metanálisis de estudios prospectivos de cohortes no han encontrado una asociación significativa entre la ingesta de cantidades bajas o altas de AGS y el riesgo de eventos cardiovasculares o muerte por dicha causa<sup>16,17,19</sup>. En un metanálisis de 21 estudios observacionales<sup>16</sup>, de los cuales 16 proporcionaron estimaciones de riesgo de ECC y 8 de accidente cerebrovascular (AVC) fatal, se concluyó que no había evidencia de que la ingesta de AGS se asociara a un mayor riesgo de ECC o enfermedad cardiovascular. Sólo se encontró un aumento no significativo del riesgo de ECC (RR = 1,07; IC, 0,96-1,19; P = 0,22) en la categoría más alta de ingesta de AGS respecto de la más baja. Sin embargo, hay que mencionar que este metanálisis ha recibido críticas fundamentadas<sup>20</sup>, ya que en casi la mitad de los estudios evaluados los resultados se ajustaron por las concentraciones de colesterol sérico, que se encuentran en la cadena causal entre el consumo de AGS y las enfermedades cardiovasculares, lo cual supone un sesgo en las estimaciones. El segundo metanálisis<sup>17</sup> tampoco mostró efectos significativos de la ingesta de AGS sobre enfermedades cardiovasculares o ECC fatal entre la categoría más alta (AGS 14-18% de la energía) en comparación con la más baja (7-11 % de la energía). El tercer metanálisis<sup>19</sup>, que evalúa el riesgo cardiovascular de la ingesta de todos los subtipos de ácidos grasos en 32 estudios observacionales con datos de ingesta, 17 estudios observacionales con datos de biomarcadores y 27 estudios clínicos controlados con suplementación de ácidos grasos insaturados, también concluye que no hay evidencia de que la ingesta de AGS se asocie a un mayor

riesgo de ECC o enfermedad cardiovascular. Este metanálisis también ha sido criticado por incluir estudios con datos erróneos<sup>18</sup>. Una limitación de los 3 metanálisis es que no se consideró el tipo de macronutriente por el que se reemplazaba el consumo de AGS.

Otro metanálisis analizó 11 estudios prospectivos que sí evaluaron el efecto de una menor ingesta de AGS en función de si eran sustituidos por HCO, AGM o AGP<sup>21</sup>. Se observó que la reducción de la ingesta de AGS en un 5% de la energía y su sustitución por un 5% de AGP redujo significativamente el riesgo de ECC total en un 13% (*hazard ratio* (HR) = 0,87; IC 0,77-0,97) y en un 26% el riesgo de muerte por ECC (HR = 0,74; IC, 0.61-0.89). Este metanálisis también sugiere que la sustitución de AGS por AGM no reduce el riesgo de ECC e incluso puede aumentarlo (HR = 1,19; IC, 1,00-1,42). Las asociaciones fueron similares cuando los análisis se limitan solo a las muertes por ECC. Este estudio proporciona una fuerte evidencia de que la sustitución de AGS por AGP reduce el riesgo de ECC, mientras que no están claros los efectos de sustituir AGS por AGM o CHO. Otro metanálisis reciente de estudios prospectivos<sup>18</sup> se centra en la ingesta de LA, el AGP n-6 predominante, y su asociación con el riesgo de ECC. Los resultados indican que el aumento de un 5% de la energía de LA sustituyendo idéntica energía de AGS se asocia a una reducción del 9% del riesgo de ECC total (RR = 0,91; IC, 0,86-0,96) y del 13% de ECC fatal (RR = 0,87; IC, 0,82-0,94). Los hallazgos en relación a la protección de ECC asociada a la sustitución de AGS por AGP concuerdan con los del metanálisis de Jakobsen *et al.*<sup>21</sup> y con los datos de estudios clínicos antes comentados.

El efecto de la sustitución de AGS de la dieta por HCO ha sido en general menos estudiado respecto a la sustitución por otro tipo de grasa, y las conclusiones no son claras. Se ha sugerido que el tipo de HCO (con alto o bajo índice glucémico - IG) puede ser importante para el riesgo de ECC<sup>14,22,23</sup>. Un estudio prospectivo en una cohorte danesa de 53.644 hombres y mujeres examinó específicamente los efectos de la sustitución de AGS por HCO con diferente IG sobre el riesgo de ECC<sup>14</sup>. Se encontró que la sustitución de AGS por HCO de alto IG aumentaba el riesgo significativamente (HR = 1,33; IC, 1,08-1,64), mientras que la sustitución por HCO de bajo IG tuvo una asociación inversa, aunque no significativa (HR = 0,88; IC 0,72-1,07). Estos resultados sugieren que reemplazar AGS por HCO de bajo IG puede afectar favorablemente el riesgo de ECC, pero se necesitan más evidencias para poder obtener conclusiones más sólidas.

En cualquier caso, como se desprende de los estudios citados, las dietas altas en AGS o HCO refinados son perjudiciales para el riesgo de ECC. Los HCO refinados pueden incluso causar un daño metabólico mayor que los AGS en individuos con sobrepeso<sup>22</sup>. Esto debe tenerse en cuenta en las recomendaciones sobre la reducción del consumo de AGS, haciendo especial hincapié en que no deben sustituirse por HCO refinados. Por tanto, existe una evidencia fuerte y convincente a partir de estudios controlados aleatorizados de alta calidad y estudios de cohorte prospectivos de que reducir la ingesta de AGS reemplazándolos por AGP disminuye el riesgo de ECC. Sin embargo, la evidencia no apoya que el riesgo cardiovascular se reduzca cuando los AGS se sustituyen por AGM o HCO. El comité de expertos FAO/OMS<sup>2</sup> llegó a idénticas conclusiones. Sin

embargo, los últimos metanálisis<sup>16,17,19</sup> sugieren que el consumo de AGS *per se* no es nocivo para la salud cardiovascular. Según un metanálisis reciente<sup>23a</sup>, las evidencias de grandes estudios prospectivos tampoco sugieren que los AGS se relacionen con el riesgo de diabetes. Esta información choca con un cuerpo abundante de evidencias previas de que los AGS son perjudiciales y necesita ser contrastada antes de poder incorporarla a recomendaciones nutricionales.

**Evidencia:** La sustitución de AGS de la dieta por AGP disminuye el riesgo de ECC. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** Sustituir AGS por AGP para disminuir el riesgo de ECC. **Grado A.**

**3.2.2.3 Efectos de AGS específicos sobre el perfil lipídico y el riesgo de ECC.** Los AGS predominantes en la dieta son de cadena larga, principalmente láurico (C12:0), mirístico (C14:0), palmítico (C16:0) y esteárico (C18:0). El ácido esteárico proporciona hasta el 25 % de la ingesta total de AGS<sup>9,24</sup>. Se ha comprobado que existen diferencias en los efectos de los distintos tipos de AGS de cadena larga sobre el perfil lipídico<sup>2,11,25</sup>. Sin embargo, no está claro si los efectos particulares de los distintos tipos de AGS sobre el perfil lipídico se traducen en diferencias en el riesgo de ECC<sup>24</sup>.

Un clásico metanálisis de 35 ensayos controlados<sup>11</sup> mostró que, en comparación con los HCO, la ingesta de los ácidos láurico, mirístico y palmítico aumenta las concentraciones de colesterol total, LDL y HDL, mientras que el ácido esteárico tiene un efecto hipercolesteromiantes menor, similar al de los HCO. Los ácidos mirístico y palmítico no afectan el cociente colesterol total:HDL en comparación con los HCO,

mientras que el ácido esteárico lo reduce ligeramente y el ácido láurico lo disminuye significativamente<sup>11</sup>. En relación al ácido esteárico, en una reciente revisión sistemática<sup>24</sup> que incluye estudios epidemiológicos y clínicos, se concluye que, en comparación con otros AGS, este ácido graso reduce el colesterol LDL y el cociente colesterol total: HDL, si bien no afecta al colesterol HDL. Al compararlo con ácidos grasos insaturados, el ácido esteárico tiende a aumentar el colesterol LDL, a disminuir el colesterol HDL y a aumentar el cociente colesterol total: HDL.

Pese a los efectos descritos sobre el perfil lipídico, es difícil evaluar la relación entre el consumo de AGS específicos y el riesgo de ECC en estudios epidemiológicos, principalmente debido a que sus fuentes en los alimentos son similares<sup>8</sup>. En 2 de los 4 estudios revisados por Hunter *et al.*<sup>24</sup>, las dietas altas en ácido esteárico (abundante en el cacao y derivados, como el chocolate) se asociaron a un aumento de la lipoproteína(a) en comparación con las dietas ricas en AGS, y tres estudios mostraron un aumento del fibrinógeno en plasma cuando el ácido esteárico de la dieta superaba el 9% de la energía, lo cual supera en mucho la ingesta habitual. Por lo tanto, la evidencia observacional no apoya hacer una distinción entre AGS específicos en relación con el riesgo de ECC, con la posible excepción de la grasa de la leche, como se comenta más abajo.

En conclusión, las diferencias en los efectos de AGS específicos, particularmente láurico, mirístico, palmítico y esteárico, sobre los lípidos y lipoproteínas circulantes son difíciles de interpretar. Con los datos sobre puntos finales de ECC, la evidencia es insuficiente para favorecer a un AGS concreto. Casi ninguna de las recomendaciones de organismos

internacionales hace una distinción entre diferentes AGS, básicamente debido a que sus fuentes predominantes son los mismos alimentos<sup>2</sup>.

**Evidencia:** *La ingesta de ácido esteárico, en relación con otros AGS, se asocia con una discreta mejoría del perfil lipídico, si bien no hay evidencias que demuestren una mejoría del riesgo cardiovascular y que apoyen hacer recomendaciones específicas para los distintos tipos de AGS. Nivel 3.*

**Recomendación:** *No hay pruebas suficientes sobre indicadores de riesgo cardiovascular para apoyar diferentes recomendaciones sobre AGS específicos. Grado D.*

**3.2.2.4. Importancia del alimento matriz de los AGS.** En el metanálisis ya comentado de Chowdhury *et al.*<sup>19</sup> se evalúan, entre otros, estudios prospectivos que han utilizado ácidos grasos circulantes como biomarcadores de la ingesta en relación con el riesgo de ECC. De modo notable, el aumento de las tasas de ácido margárico (C17:0), un ácido graso específico de la leche, se asoció con una reducción de eventos de ECC del 23%, lo cual sugiere un efecto cardioprotector de la grasa láctea o, más probablemente, del consumo de leche y derivados, en consonancia con la reevaluación reciente de sus efectos sobre la salud<sup>25,26,27</sup>. Dos completas revisiones<sup>25,25a</sup> y dos metanálisis<sup>25b,26</sup> recientes que tratan de los efectos de la grasa láctea sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa concluyen que no hay evidencias claras de que el consumo de lácteos de cualquier tipo (altos o bajos en grasa, fermentados o no fermentados, etc.) aumente el riesgo. En ambos metanálisis<sup>25b,26</sup> incluso se sugiere

que el consumo de lácteos totales tiene un discreto efecto preventivo de la ECC y del accidente vascular cerebral. El mismo modo que el metanálisis de Elwood *et al.*<sup>25b</sup>, dos metanálisis recientes de estudios de cohortes detectan una relación inversa entre el consumo de cualquier tipo de productos lácteos y el riesgo de diabetes, más fuerte en el caso del queso y el yogur<sup>27,27a</sup>. Un metanálisis adicional de estudios prospectivos sobre lácteos y diabetes encuentra un efecto protector para los lácteos bajos en grasa y el yogur, y un efecto neutro para la leche entera y los lácteos ricos en grasa<sup>27b</sup>. Según se discute en estos trabajos, aparte de AGS, los productos lácteos contienen numerosos nutrientes beneficiosos (minerales, vitamina D y otras, proteínas, incluyendo péptidos vasoactivos, etc.) que contribuyen a la vez a una nutrición adecuada y probablemente a reducir el riesgo cardiovascular. Los lácteos serían un paradigma del concepto de la importancia de la matriz como determinante de los efectos de los ácidos grasos que contiene. En todo caso, los productos lácteos son heterogéneos y su composición en elementos nutritivos depende mucho de su elaboración. Por ejemplo, la mantequilla está formada casi exclusivamente por la grasa láctea, suele contener sal y su contenido en proteína y minerales es notablemente inferior al de la leche entera, por lo que sus efectos sobre la salud podrían ser distintos. Así, un gran estudio prospectivo en mujeres suecas muestra una relación directa entre el consumo de mantequilla usada como grasa de untar y el riesgo de ECC<sup>27c</sup>. Finalmente, un metanálisis más reciente de 26 estudios epidemiológicos ha evaluado la relación entre la ingesta de AGS a partir de diferentes alimentos y la mortalidad por cualquier causa, cáncer o enfermedad cardiovascular<sup>28</sup>. Las esti-

maciones de riesgo demostraron que un alto consumo de leche y derivados no se asociaba con un riesgo significativamente mayor de mortalidad en comparación con ingestas más bajas.

Otra fuente de AGS cuyo papel sobre el riesgo cardiovascular está en reevaluación son las carnes rojas. En el metanálisis citado sobre AGS de distintos alimentos y mortalidad<sup>28</sup>, el consumo elevado de carnes y derivados cárnicos se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, si bien las asociaciones variaron por grupos de alimentos y según la población. Por otra parte, evidencias recientes de dos metanálisis<sup>29,30</sup> y un gran estudio epidemiológico europeo<sup>31</sup> indican una asociación nula o directa débil del consumo de carne no procesada con el riesgo de CHD, AVC, diabetes o mortalidad total y cardiovascular, mientras que el consumo de derivados de carne (carne procesada), como salchichas, embutidos y beicon, se relaciona de modo consistente con patología cardiovascular y mortalidad. El motivo subyacente de estas diferencias en efectos sobre la salud de las carnes procesadas o sin procesar sería que las primeras se han tratado mediante salazón, curado o ahumado, por lo que contienen mucho más sodio y aditivos del tipo de los nitritos, nitratos y nitrosaminas<sup>32</sup>.

Además de un efecto neutro sobre el riesgo cardiovascular, la carne roja magra tiene escaso efecto sobre el perfil lipídico, la presión arterial o el peso corporal<sup>33</sup>. Por tanto, la evidencia actual sugiere que, a pesar de los AGS que contiene, la carne roja no tratada consumida con moderación no es nociva para el riesgo cardiovascular o de diabetes.

En todo caso, la mayoría de las recomendaciones dietéticas hacen hincapié en que

la ingesta total de AGS no debe exceder el 10% del total de energía y que deben reemplazarse por AGP o AGM. Para disminuir la ingesta de AGS, las recomendaciones se centran precisamente en reducir las carnes rojas (sobre todo, las carnes procesadas) y los productos lácteos ricos en grasa (fundamentalmente, la mantequilla), aparte de productos de pastelería y fritos comerciales, y aumentar el consumo de frutas y verduras, cereales integrales y pescado.

### 3.3 Ingesta deseable de AGS

#### 3.3.1 Datos de España

Una revisión sobre la ingesta de ácidos grasos en la población adulta de un total de 40 países de todo el mundo y su comparación con las recomendaciones establecidas por la OMS muestra que en la mayoría de los países estas recomendaciones no se cumplen<sup>34</sup>. Así, en más del 50% de los países analizados la ingesta media de AGS superaba el 10% de la energía. En España, la ingesta media de AGS también está por encima del 10% de la energía según datos no publicados del amplio estudio epidemiológico ENRICA, con una media del 12,1% de la energía en adultos de 18-59 años y del 10,8% a partir de los 60 años. En el estudio de Ortega *et al.*,<sup>35</sup> realizado en 1.068 individuos de ambos sexos y edades entre 17-60 años, los datos obtenidos de un registro alimentario de 3 días mostraron una ingesta media de AGS del 14,3 % de la energía diaria. En todas las encuestas, la principal fuente de AGS de la dieta son los productos cárnicos, seguidos por los lácteos, grasas y aceites, y huevos.

#### 3.3.2 Recomendaciones

La mayoría de recomendaciones nacionales e internacionales fijan el 10% de

la energía (22g/día) como límite superior para el consumo de AGS en la población general<sup>2,36,37</sup>. Casi todas las directrices hacen hincapié en que, para la prevención de la ECC, el exceso de AGS debe ser reemplazado por AGP<sup>2,36,38</sup>. La EFSA no ha fijado un valor mínimo de ingesta de AGS, con el argumento de que la relación entre la ingesta de AGS y el aumento del colesterol LDL es continua, por tanto no puede establecerse un umbral por debajo del cual no haya efectos adversos; en consecuencia, su consumo debe ser tan bajo como sea posible en el contexto de una dieta nutricionalmente adecuada<sup>10</sup>. En sus recomendaciones sobre dieta y estilo de vida de 2006, la *American Heart Association* (AHA) recomendaba un consumo total de AGS <7% de la energía de la dieta como estrategia para reducir el riesgo cardiovascular en la población general<sup>39</sup>. Inexplicablemente dadas las evidencias crecientes de una ausencia de asociación entre la ingesta de AGS y el riesgo cardiovascular y de diabetes, en las guías de 2013 emitidas conjuntamente con el *American College of Cardiology* (ACC), la AHA reduce aún más el rango de ingesta recomendable de AGS a 5-6%<sup>40</sup>. Las re-

comendaciones dietéticas para pacientes con diabetes, que tienen un alto riesgo de ECC, son similares a las destinadas a la población general<sup>41</sup>. Dadas las evidencias existentes, parecería razonable cambiar la orientación de las recomendaciones dietéticas sobre ácidos grasos para poner el foco en los alimentos que los contienen, recomendables como algunos productos lácteos o desaconsejables como algunos derivados cárnicos y la mantequilla.

**Evidencia:** *Excepto si se sustituyen por AGP o por AGM, la reducción de AGS de la dieta carece de efecto sobre el riesgo cardiovascular y de diabetes.*

**Nivel 2++.**

**Recomendación:** *Con los datos actuales no es oportuno establecer un umbral preciso de ingesta recomendada de AGS en la población española, pero sí se recomienda reducir el consumo de algunos alimentos que los contienen en exceso, como la mantequilla, así como de alimentos que además de AGS, pueden contener compuestos nocivos, como algunas carnes procesadas.* **Grado B.**

## 4. ÁCIDOS GRASOS *TRANS*

(C. Picó)

### 4.1 Definición, tipos

Los ácidos grasos *trans* (AGT) son ácidos grasos insaturados (AGM o AGP) con uno o más dobles enlaces en configuración *trans*. Se encuentran de manera natural en la carne y leche procedentes de rumiantes, pero también pueden producirse por procesos industriales. Algunos AGT poliinsaturados tienen una estructura conjugada, es decir tienen dobles enlaces que no están separados por un grupo metileno, por ejemplo, el ácido linoleico conjugado (CLA), presente en la grasa de la leche, pero la mayoría tienen dobles enlaces no conjugados. Los AGT se forman en los alimentos a partir de 3 fuentes principales<sup>42</sup>:

a) La transformación bacteriana de ácidos grasos insaturados en el rumen de rumiantes, como las vacas, lo que conduce a la presencia de AGT en productos lácteos y carnes (biohidrogenización "ruminal").

b) Hidrogenación parcial industrial (utilizada para producir grasas semisólidas y sólidas, empleadas para la producción de alimentos, como ciertas mantecas, galletas y otros productos de repostería o, antiguamente, las margarinas) y desodorización (un paso necesario en la refinación) de aceites vegetales u ocasionalmente aceites de pescado, con un alto contenido en AGP.

c) Durante el calentamiento y la fritura de aceites a altas temperaturas. El proceso de formación de AGT se inicia a 150°C y se incrementa significativamente a temperaturas superiores a 220°C.

### 4.2 Fuentes alimentarias

El contenido de AGT en los alimentos es muy variable, dependiendo fundamentalmente del tipo de alimento. La concentración de AGT que se encuentran de manera natural en los productos lácteos y las carnes de rumiantes (vacas, corderos y ovejas) puede oscilar entre el 2% y el 9% del total de ácidos grasos<sup>10,43</sup>. En la grasa de la leche y carne de los rumiantes, los principales AGT son los isómeros del ácido oleico, predominando el ácido vaccénico (t-18:1,n-7). También se encuentran presentes isómeros *trans* de otros AGM (por ejemplo, t-14:1 y t-16:1), así como de AGP n-6 (t-18:02 y t-18:03)<sup>10</sup>.

En los alimentos que contienen aceites vegetales parcialmente hidrogenados, los AGT mayoritarios son también isómeros del ácido oleico, como los ácidos elaídico (t-18:1 n-9) y vaccénico. Los perfiles de AGT presentes en la grasa de rumiantes y aceites vegetales parcialmente hidrogenados muestran un considerable solapamiento, ya que tienen muchos isómeros *trans* en común, aunque están presentes en diferentes proporciones. Las proporciones de isómeros *trans* también varían entre los diferentes aceites parcialmente hidrogenados. Los aceites de pescado parcialmente hidrogenados también contienen isómeros *trans*-20:01 y t-22:01<sup>43</sup>.

Hasta hace unos años, los aportes más altos de AGT en la dieta correspondían a productos lácteos, carnes y alimentos elaborados con grasas parcialmente hidrogenadas (margarinas y grasas de untar, y aceites utilizados

en la preparación de alimentos, productos comerciales de pastelería, platos precocinados, hamburguesas, patatas fritas, aperitivos, sopas deshidratadas, etc.). Sin embargo, en los últimos años, especialmente a partir de la década de los 90, se ha producido una mejora significativa en los procesos tecnológicos y desde entonces la industria alimentaria elabora productos con contenidos mucho más bajos en AGT<sup>42</sup>. Esto ha conducido a un descenso importante de la ingesta de AGT. Un buen ejemplo son las margarinas, alimento que actualmente ya no contiene aceites parcialmente hidrogenados y, por tanto, no es una fuente alimentaria de AGT.

El contenido en AGT en diferentes alimentos ha sido recientemente evaluado en 16 países europeos, comparado los resultados obtenidos en los años 2005 y 2009<sup>44</sup>. Se examinaron productos como patatas fritas, bocaditos rebozados de pollo, palomitas de microondas, galletas y bizcochos, que contenían grasa parcialmente hidrogenada. En el año 2005, una dieta rica en AGT (que incluía por ejemplo 100 g de palomitas de microondas, una ración grande de patatas fritas y 100 g de galletas) aportaba 20-30 g de AGT en 8 países de Europa occidental y más de 30 g en 5 países de Europa del Este. En el año 2009, esta cantidad había disminuido a <2 g/día en algunos países, como Alemania, Francia y Reino Unido, mientras que seguía siendo alta en países de la Europa del Este. Este estudio demostró que, pese a la disminución del contenido de AGT en los alimentos, había diferencias importantes entre países. De hecho, en los países de Europa Oriental se siguen comercializando alimentos ricos en AGT<sup>44</sup>.

En España, un estudio reciente realizado por el Centro Nacional de Alimentación perteneciente a la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), en el que se determinó el per-

fil de ácidos grasos de distintos alimentos, incluyendo productos de bollería, cereales, aperitivos, patatas fritas, galletas, chocolates, cremas de cacao, margarinas, paté y embutidos entre otros, se detectaron contenidos de AGT en general inferiores al 1% del total de ácidos grasos<sup>45</sup>, de acuerdo con la disminución de los contenidos de AGT de las grasas parcialmente hidrogenadas documentado en otros países<sup>44</sup>. De hecho, un índice de calidad nutricional que se calcula dividiendo la suma de los contenidos en AGS y AGT por la suma de AGM y AGP se mantuvo en valores <1 en 7 de los 12 grupos de alimentos procesados comercializados en España que se analizaron, alcanzando los niveles más altos en galletas rellenas de chocolate, bollería infantil y cereales con chocolate<sup>45</sup>.

En el caso concreto de las margarinas, en España el contenido en AGT ha disminuido progresivamente en las últimas décadas<sup>46,47</sup>, pasando de más del 10% en los años 80<sup>48</sup> y 90<sup>49</sup>, al 8,9% en el año 2000<sup>50</sup> y al 2,5% en 2003<sup>51</sup>. En el estudio de la AECOSAN<sup>45</sup>, el contenido de AGT en las 8 margarinas evaluadas fue variable pero en general bajo: en dos productos fueron indetectables, en uno se detectaron 0,1 g/100 g de grasa, en dos 0,2 g/100 g, y el máximo fue de 0,7 g/100 g. La relación del contenido en AGS+AGT dividido por el de AGM+AGP fue < 1 en todos los productos analizados<sup>45</sup>. Una tendencia similar se ha observado en la mayor parte de los países industrializados. No obstante, en algunos países, como algunas zonas de América del Sur, se siguen comercializando margarinas elaboradas con aceites parcialmente hidrogenados y, por tanto, con unas cantidades considerablemente más elevadas que las halladas en los países occidentales<sup>52,53</sup>

### 4.3 Evidencia científica de sus efectos sobre la salud

Los AGT se han asociado con diversas patologías, principalmente enfermedades cardiovasculares. Asimismo, se ha descrito que ejercen efectos adversos sobre el metabolismo de los ácidos grasos, la función endotelial y el perfil lipídico<sup>2,42,43</sup>.

#### 4.3.1 Efectos sobre la salud cardiovascular

Existen evidencias consistentes de estudios epidemiológicos de una relación directa entre el consumo de AGT y el riesgo cardiovascular<sup>17,19,42,43,54</sup>. Un metanálisis de 2006 de estudios prospectivos y de casos y controles concluyó que un aumento de un 2% de la energía en forma de AGT se asociaba a un incremento del 23% del riesgo relativo de ECC<sup>54</sup>. El aumento del riesgo era directamente proporcional a la cantidad de AGT ingerida en un amplio intervalo de ingesta, desde 1,3 a 16 g/día. Metanálisis más recientes de estudios de cohortes centrados en los efectos de distintos ácidos grasos sobre el riesgo de ECV concuerdan con estos resultados<sup>17,19</sup>. Con respecto al riesgo de AVC asociado a la ingesta de AGT los datos han sido menos consistentes que en el caso de la ECC. Recientemente, se han publicado resultados de la gran cohorte prospectiva REGARDS (*REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke*) de EEUU que sugieren que los AGT aumentan el riesgo de AVC en varones, pero no en mujeres<sup>55</sup>. De la misma cohorte se ha señalado que la ingesta elevada de AGT se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa<sup>56</sup>.

Por tanto, de acuerdo con los resultados de múltiples estudios prospectivos, se ha establecido una asociación consisten-

te entre la ingesta de AGT y el riesgo de ECC<sup>17,19,42,53,54</sup>. Hay evidencias que sugieren que estos efectos dependen de la longitud de la cadena de los AGT y la posición de los dobles enlaces con conformación *trans*<sup>57</sup>. En estudios observacionales utilizando biomarcadores de consumo de AGT, se ha observado que ambos isómeros 18:1 y 18:2 parecen contribuir al riesgo de ECC, mientras que la mayoría de estudios no detectaron ningún efecto del AGT 16:1. Los datos disponibles también sugieren que los isómeros *trans* 18:2 pueden estar más asociados con el riesgo de ECC que los isómeros *trans* 18:1, pero la evidencia actual sobre este tema ha sido limitada hasta hace poco<sup>58</sup>. Los efectos adversos de los AGT para la salud se relacionarían con un perfil lipídico desfavorable y aumento de la inflamación y disfunción endotelial<sup>10,58</sup>.

#### 4.3.2. Efectos sobre el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa

En relación con los efectos lipídicos, el clásico metanálisis de Mensink *et al.*<sup>11</sup> de 60 estudios clínicos señala que los AGM *trans* aumentan a la vez el cociente colesterol total: HDL y el riesgo cardiovascular más que los AGS. En otro metanálisis que incluye 7 estudios clínicos controlados<sup>59</sup> con el objetivo de estudiar los efectos de los AGT sobre la homeostasis de la glucosa y el perfil lipídico, se observó que el aumento de la ingesta de AGT se asociaba a un aumento significativo del colesterol total y LDL, en promedio 0,28 (IC, 0,04-0,51) y 0,36 (IC, 0,13-0,60) mmol/L, respectivamente, y una disminución significativa del colesterol HDL, en promedio 0,25 (IC, 0,48-0,01) mmol/L, con un aumento no significativo de los triglicéridos. Sin embargo este metanálisis no demostró efectos adversos de los AGT sobre la resistencia a la insulina

o el control glucémico<sup>59</sup>, lo cual concuerda con la ausencia de datos consistentes de un efecto perjudicial de los AGT sobre el riesgo de diabetes<sup>56</sup>. En todo caso, se ha señalado que con ingestas extremas en diabéticos obesos los AGT pueden tener los mismos efectos perjudiciales sobre la insulinemia postprandial que los AGS. Con ingestas menores de AGT no se observó un efecto negativo sobre la sensibilidad a la insulina en voluntarios sanos<sup>43,60</sup>.

#### 4.3.3 Efectos sobre el cáncer

Aunque la ingesta de AGT y, más concretamente, de AGM *trans* parece asociarse con un mayor riesgo de cáncer de mama<sup>61</sup>, no hay todavía evidencias científicas claras que permitan establecer una relación directa entre AGT y cáncer de cualquier localización<sup>62,63</sup>. En base a estudios experimentales en modelos animales de cáncer, se ha sugerido que los AGT del rumen, particularmente el 9-*cis*,11-*trans* C18:2 CLA (ácido ruménico), tienen propiedades anticarcinogénicas, pero hay que tener en cuenta que las dosis de CLA usadas en estos estudios han sido relativamente altas comparadas con la ingesta habitual descrita en humanos<sup>63</sup>. Por otra parte, en los limitados estudios epidemiológicos que han evaluado la ingesta de CLA en relación con incidencia de cáncer no se han encontrado evidencias de efectos similares.

#### 4.3.4 Otros posibles efectos adversos

La EFSA ha revisado los efectos de los AGT de procedencia industrial sobre la función hemostática y ha concluido que los estudios realizados no proporcionan evidencias suficientes de que tengan ningún efecto<sup>43</sup>. Diversas revisiones de estudios epidemiológicos han relacionado efectos adversos de los AGT procedentes de fuentes parcialmente hidrogenadas sobre algunos

marcadores de inflamación<sup>58,64</sup>. Resultados obtenidos en intervenciones dietéticas han revelado efectos similares<sup>65</sup>. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los efectos concretos de los AGT sobre la inflamación y la inmunidad.

Las evidencias disponibles son escasas respecto a la asociación entre la ingesta de AGT y ganancia de peso. Dos estudios prospectivos sugieren que el consumo de AGT promueve la ganancia de peso y, en particular, la acumulación de grasa abdominal<sup>66,67</sup>. Los cambios de adiposidad o de peso asociados con el consumo de grasa total, AGS, AGM y AGP fueron menos consistentes.

**Evidencias:** A partir de una ingesta del 2% de la energía, los AGT se relacionan con diversos factores de riesgo cardiovascular y contribuyen a aumentar el riesgo de ECC. **Nivel 1+**

**Recomendación:** La ingesta de AGT debe ser lo más baja posible y no superar el 1% de la energía total. En consecuencia, al establecer objetivos y recomendaciones de nutrientes, debe considerarse limitar la ingesta de AGT. **Grado B.**

#### 4.3.5 Distinción entre AGT producidos por hidrogenación parcial industrialmente y de modo natural por las bacterias del rumen

Se ha sugerido que el efecto de los AGT sobre la salud depende de si su procedencia es natural o de origen industrial. De hecho, en los últimos años la literatura científica ha empezado a distinguir los efectos de los AGT de las grasas producidas industrialmente por hidrogenación parcial de los sintetizados de modo natural por los rumiantes, incluyendo el 211-*trans* 18:1 o ácido

vaccénico y los isómeros *9-cis*, *11-trans* del CLA. Como se ha comentado en la sección 3, hay evidencias en aumento de que, a pesar de contener AGS en una proporción variable, los productos lácteos, con excepción de la mantequilla, parecen ser inocuos respecto al riesgo cardiovascular e incluso pueden contribuir a reducirlo<sup>19,25,25a,25b,26</sup>. Estas propiedades diferenciales de la grasa láctea podrían deberse en parte a su contenido en AGT derivados del rumen<sup>68</sup>. Se ha descrito que la ingesta de grasa láctea se asocia con un perfil de partículas LDL favorable, con un descenso de LDL pequeñas y densas y aumento de LDL grandes, con efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular<sup>69</sup>. El ácido vaccénico es precursor fisiológico del isómero mayoritario del CLA presente en la grasa láctea, el ácido ruménico, y puede transformarse no sólo en la glándula mamaria sino en otros tejidos, y hay estudios que concluyen que la inclusión de grasa láctea en una dieta equilibrada podría resultar más beneficiosa que perjudicial, como se ha mostrado en varios estudios experimentales<sup>70-72</sup>.

Un metanálisis reciente de estudios prospectivos que analiza separadamente los efectos de los AGT procedentes del rumen y los de origen industrial sobre el riesgo de ECC sugiere que los primeros pueden ser más favorables, pero tampoco ha permitido obtener conclusiones definitivas<sup>73</sup>. Las estimaciones de riesgos al comparar los quintiles extremos de ingesta total de AGT (que corresponden a incrementos de 2,8 a 10 g/día) fueron RR = 1,22 (IC, 1,08-1,38; P = 0,002) para la ECC total y RR = 1,24 (IC, 1,07-1,43; P = 0,003) para ECC fatal. La ingesta de AGT de rumiantes (incrementos de 0,5 a 1,9 g/día) no se asoció con riesgo de ECC (RR = 0,92; IC, 0,76-1,11; P = 0,36), de modo similar a la ingesta

de AGT de procedencia industrial, aunque hubo una tendencia hacia una asociación positiva (RR = 1,21; IC, 0,97-1,50; P = 0,09). Los autores comentan que la asociación nula entre la ingesta de AGT de rumiantes y el riesgo de ECC podría deberse a que hay pocos estudios y a que sus niveles de consumo son habitualmente bajos. Según la EFSA<sup>10</sup>, la evidencia disponible es insuficiente para determinar si existe alguna diferencia entre los AGT procedentes de rumiantes y los de producción industrial en relación al riesgo de ECC.

Por otra parte, estudios experimentales han mostrado que la suplementación con CLA puede ser eficaz para reducir la masa grasa, si bien hay variaciones según la especie y el isómero utilizado<sup>74</sup>. En todo caso, los resultados en humanos han sido inconsistentes. En un metanálisis de 2007 que incluyó 18 estudios clínicos controlados en los que se evaluó el efecto de la suplementación sobre variables antropométricas en individuos con distintos niveles de adiposidad<sup>75</sup>, se concluye que la ingesta de CLA se asocia a una reducción modesta de la masa grasa en comparación con el placebo (-0,09 +/- 0,08 kg/semana, P<0,001). Un metanálisis ulterior<sup>76</sup> incluyó 7 estudios clínicos en los que se administraron suplementos de CLA durante al menos 6 meses y también reveló una pequeña diferencia significativa en la pérdida de grasa en relación al placebo de 1,33 kg (IC, 1,79-0,86). Se concluyó que la magnitud del efecto era pequeña y su importancia clínica incierta. Por tanto, la evidencia de estudios clínicos no muestra de manera convincente que la ingesta de suplementos de CLA se asocie a ningún efecto relevante sobre la composición corporal. Finalmente, algunos estudios clínicos han investigado los efectos sobre la salud

del CLA natural presente en los alimentos, si bien la evidencia es débil e inconsistente con los niveles actuales de ingesta media en Europa de 0,3 g/día<sup>43</sup>.

**Evidencias:** *La evidencia disponible es insuficiente para determinar si existe alguna diferencia entre los AGT de distintas fuentes (procedentes de rumiantes o de producción industrial) en relación al riesgo de ECC. Nivel 1-.*  
**Recomendaciones:** *El nivel de evidencia disponible no permite emitir recomendaciones. Grado D.*

#### 4.3.6 Conclusiones

En conclusión, hay consenso en la comunidad científica en admitir que los efectos perjudiciales de la ingesta de AGT dependen fundamentalmente de cambios adversos del perfil lipídico, respuesta inflamatoria y disfunción endotelial<sup>10,57,58</sup>. El Comité de expertos de la FAO/OMS<sup>2</sup> ha concluido que existen evidencias convincentes de que los AGT son nocivos para la salud, pues implican múltiples factores de riesgo cardiovascular y contribuyen a aumentar el riesgo de ECC. Las evidencias son menos concluyentes sobre si los AGT incrementan el riesgo de componentes del síndrome metabólico y diabetes<sup>54</sup>. Aunque hay estudios que indican que el efecto de los AGT sobre la salud podría depender de su composición isomérica y de su origen industrial por hidrogenación parcial o natural en el rumen, actualmente no hay evidencias suficientes para establecer recomendaciones diferenciadas<sup>10</sup>.

#### 4.4 Consumo deseable

A medida que han ido aumentando las evidencias de los efectos perjudiciales de

los AGT sobre la salud, particularmente sobre los lípidos plasmáticos y la enfermedad cardiovascular, los diferentes organismos y agencias internacionales han emitido recomendaciones sobre su ingesta, a la vez que se han tomado iniciativas para limitar su consumo. En general, se recomienda establecer un consumo máximo del 1% del total de calorías de la dieta o disminuirlo al máximo posible. En concreto, la OMS y la AHA recomiendan disminuir la ingesta de AGT al 1% del aporte energético total (2 g/día para una dieta de 2.000 kcal). La FDA y la EFSA no han fijado una cantidad máxima concreta, pero recomiendan una ingesta tan baja como sea posible. Asimismo, algunos países europeos, como los nórdicos han emitido sus propias normas y recomendaciones para la industria (un máximo de 2% de AGT en aceites y alimentos procesados)<sup>45</sup>.

Tal como ha destacado el panel de nutrición de la EFSA<sup>10</sup>, hay que tener en cuenta que los alimentos que aportan AGT contienen también ácidos grasos esenciales y otros nutrientes. Por este motivo, existe un límite en la reducción de la ingesta de AGT, ya que se puede comprometer de manera paralela la ingesta de estos nutrientes. Por otro lado, la recomendación establecida de disminuir la ingesta de AGS también puede conducir, de manera paralela, a un descenso de la ingesta de AGT de origen natural. La ingesta de AGT debe ser por tanto lo más baja posible en el contexto de una dieta nutricionalmente adecuada.

Para reducir al mínimo el consumo de AGT de procedencia industrial algunos países han introducido el etiquetado, mientras que otros han legislado sobre los límites de su contenido en los alimentos. Sin embargo, la mayoría de países todavía dependen de la industria alimentaria

para reducir voluntariamente el contenido de AGT en los alimentos. Una reciente revisión sistemática sobre los resultados de diversas políticas dirigidas a disminuir el contenido en AGT de los alimentos, que incluye 5 artículos sobre autorregulación voluntaria; 8, con solo el etiquetado; 4, etiquetado y límites voluntarios; 5, prohibiciones locales y 4, prohibiciones nacionales, revela que en general el contenido de AGT de los alimentos ha disminuido globalmente<sup>77</sup>. Las prohibiciones nacionales y locales han sido más eficaces en la eliminación de los AGT de los alimentos, mientras que el etiquetado obligatorio de AGT y límites voluntarios de AGT han tenido un grado variable de éxito.

En España, un estudio publicado en el año 2003<sup>78</sup> mostró que la ingesta media de AGT era de 2,1 g/día (0,7% del aporte total de energía). Por tanto, el consumo de AGT en nuestro país estaría por debajo del límite superior de ingesta propuesto por la OMS (1% de la ingesta energética total), lo cual indica que ha habido una reducción voluntaria significativa por parte de la industria alimentaria. En definitiva, los AGT no constituyen un problema de salud pública en España, sin perjuicio de que debiera controlarse su presencia en algunas categorías de alimentos cuyo consumo podría estar por encima de los límites establecidos en grupos particulares de población.

## 5. ÁCIDOS GRASOS MONOSINSATURADOS

(J. López-Miranda)

### 5.1 Definición, tipos y fuentes alimentarias

Por definición, los AGM contienen un solo doble enlace, cuya ubicación varía, pero está con frecuencia situado en el carbono 9 de la cadena hidrocarbonada; la longitud de ésta también puede variar (de 10 a 32 átomos de carbono), pero la gran mayoría existe como un ácido graso de 18 carbonos, el ácido oleico, que contiene un doble enlace en el carbono 9 en la posición *cis* (C18:1, n-9). Al igual que otros ácidos grasos, los AGM son absorbidos casi completamente en el intestino, tras lo cual pasan a ser oxidados (para la obtención de energía), convertidos en otros ácidos grasos, o incorporados en lípidos tisulares. Los humanos pueden sintetizar AGM, por lo que no lo requieren estrictamente a partir de la dieta (no son ácidos grasos esenciales), pero la ingesta a través de los alimentos proporciona una gran parte del ácido oleico necesario para el mantenimiento de la estructura de las membranas celulares; no en vano el ácido oleico es el ácido graso más abundante de la mayoría de las células de todos los mamíferos (alrededor de 40% del total de ácidos grasos). El proceso de síntesis ocurre a partir del ácido esteárico (C18:0) por acción de la enzima  $\Delta 9$  desaturasa, también llamada esteroil-CoA desaturasa<sup>79</sup>. Dicha enzima, muy activa en los tejidos de mamíferos, cataliza la introducción de dobles enlaces en la posición 9-10 de la cadena hidrocarbonada, formándose mayoritariamente ácido oleico, pero también palmitoleico. Los productos de la síntesis *de novo* son esterificados con glicerol para formar triglicéridos. En el hígado estos triglicéridos se incorporan en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y son transportados por la

sangre a los tejidos diana. El hecho de que el ácido oleico pueda ser sintetizado *in vivo* hace que la determinación de su contenido en plasma o membranas celulares no sea un buen marcador de su ingesta<sup>80</sup>.

Los AGM están presentes en una amplia gama de alimentos, incluyendo algunas frutas (aceitunas y aguacate), frutos secos, aceites de semillas, carnes y productos lácteos. El oleico suele ser el ácido graso más abundante de la dieta, estando presente en grandes cantidades en los aceites de oliva (63-80% del total de ácidos grasos dependiendo de las variedades botánicas) y colza (canola) (56-70%) y en la mayoría de frutos secos (9-60%). Además de estas fuentes bien conocidas, al menos un 30 % de los ácidos grasos que contiene el sebo de vaca, la manteca de cerdo y el aceite de palma son ácido oleico. Por otra parte, los aceites de soja y maíz contienen una proporción de ácido oleico de más del 20%. Por tanto, se comprende que el ácido oleico sea el ácido graso más abundante de la dieta española<sup>2</sup>.

En general, los AGM distintos del oleico están presentes en los alimentos en cantidades mucho más bajas. Un AGM n-9 que existe naturalmente en pequeñas proporciones en los alimentos es el ácido erúxico, de 22 carbonos (C22:1n-9). Las fuentes alimentarias de ácido erúxico incluyen la colza y otras plantas de la familia *Brassicaceae*, como la col rizada y el brócoli. El aceite de canola se produce a partir de la colza, pero mediante una modificación genética tradicional se elimina el ácido erúxico, por lo que la dieta carece prácticamente de este ácido graso. Otro AGM natural, el ácido palmitoleico, con-

tiene 16 carbonos con un doble enlace en el carbono 7 (C16:1n-7). Excepto por ciertas algas y las nueces de macadamia, este ácido graso no se encuentra habitualmente en los alimentos, sino que es un producto intermedio del metabolismo del ácido palmítico en el organismo en la síntesis de ácido oleico por la  $\Delta 9$  desaturasa<sup>6</sup>.

## 5.2 Evidencia científica de sus efectos sobre la salud

### 5.2.1 Factores de riesgo cardiovascular

La ingesta de AGM se ha relacionado con cambios beneficiosos del perfil lipídico, como la reducción del colesterol LDL, los triglicéridos y el cociente colesterol total: HDL, y un aumento del colesterol HDL<sup>11</sup>. En el contexto de la sustitución de macronutrientes, el ácido oleico reduce el colesterol total y LDL al sustituir a los AGS, mientras que, en sustitución de HCO, disminuye los triglicéridos y aumentan el colesterol HDL<sup>11,81</sup>. En el muy completo metanálisis de Mensink *et al.*<sup>11</sup> los datos derivados de 42 estudios de intervención nutricional ofrecían los siguientes resultados de cambios medios (en mmol/L) cuando el 5% de la energía en HCO se sustituía de modo isoenergético por AGM: colesterol LDL -0,05 (CI -0,07, -0,02); colesterol HDL 0,04 (CI, 0,02-0,06); triglicéridos -0,10 (CI - 0,12, -0,07) y cociente colesterol: HDL -0,13 (-0,17, -0,09). Hay que mencionar que todos y cada uno de estos efectos lipídicos reducen el riesgo cardiovascular. Un metanálisis y revisión sistemática reciente de los AGM en relación con el riesgo cardiovascular<sup>82</sup>, que incluye a su vez un total de 16 revisiones sistemáticas o metanálisis de ensayos clínicos o estudios de cohorte, concluye que la mayoría de estudios describen un incremento del colesterol HDL, una disminución de los triglicéridos, y resultados inconsistentes del colesterol LDL.

Según un reciente metanálisis de estudios clínicos controlados<sup>83</sup>, en comparación con las dietas con un contenido bajo de AGM (<12% de la energía), el consumo de dietas con cantidades superiores se asocia a una menor masa grasa y menor presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, la diversidad de diseños e intervenciones adicionales consideradas y el hecho de que en varios estudios los AGM ingeridos se hacen equivaler con el consumo de una dieta mediterránea, lo cual es una simplificación obvia, invalida muchas de las conclusiones de este metanálisis<sup>83</sup>. En otro metanálisis de estudios clínicos que compararon los efectos sobre la presión arterial de dietas ricas en HCO y en AGM<sup>84</sup>, la aplicación de criterios rigurosos de un buen diseño de los estudios resulta en una reducción marginal y no significativa de la presión arterial con los AGM frente a los HCO. No obstante, hay evidencia experimental en modelos animales de que el ácido oleico tiene un efecto hipotensor ligado a su incorporación en membranas y regulación de señalización celular<sup>85</sup>. Una revisión de 2009 de estudios epidemiológicos transversales y clínicos concluye que no hay evidencias claras de que la ingesta de AGM (o de ningún ácido graso, excepto los AGP n-3) tenga efectos significativos sobre la presión arterial o la reactividad vascular<sup>86</sup>. Sin embargo, en el estudio INTERMAP, publicado en 2013, con datos de 17 poblaciones de China, Japón, Reino Unido y Estados Unidos de América, la ingesta de AGM( especialmente ácido oleico) procedente de diversas fuentes de aceites vegetales se asociaba inversamente con la presión arterial diastólica<sup>86a</sup>. Si bien los resultados del INTERMAP sugieren que la ingesta de ácido oleico podría contribuir a la prevención y control de la hipertensión en la población general, la fuente de ácido oleico (por ejemplo, aceite de oliva virgen) es probablemente más importante que el ácido graso per se (ver epígrafe siguiente).

### 5.2.2 Enfermedades cardiovasculares

A pesar de la amplia evidencia derivada de estudios epidemiológicos sobre los beneficios para la salud de la ingesta de AGM, ha habido controversias sobre el tema. A partir de un metanálisis de 11 estudios de cohortes, Jakobsen *et al.*<sup>21</sup> concluyeron que, en sustitución de los AGS, los AGP n-6, pero no los AGM o los HCO, se asociaban a protección frente a la aparición de ECC. Otros metanálisis que han analizado la influencia de los ácidos grasos de la dieta sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares también han concluido que la ingesta de AGM carece de efecto preventivo cardiovascular<sup>16,19</sup>. Por otra parte, a partir de 4 grandes estudios prospectivos, la revisión sistemática de Mente *et al.*<sup>87</sup> de los niveles de evidencia sobre factores dietéticos y ECC concluye que las dietas más altas en AGM comparadas con las más bajas reducen el riesgo un 20%. También se han publicado resultados opuestos. Así, en un estudio prospectivo de población sueca, los niveles séricos de AGM se asociaron directamente con la mortalidad por ECC a 30 años<sup>88</sup>. Como en el caso de algunos AGS, el problema reside en el origen de los AGM en los alimentos y los patrones habituales de consumo de las poblaciones estudiadas. Por ejemplo, en EEUU el consumo de carne y derivados ha sido tradicionalmente una fuente importante de AGM, mientras que en poblaciones mediterráneas la fuente principal de AGM es el aceite de oliva, y está claro que otros componentes del alimento matriz tienen una notable influencia sobre el riesgo<sup>29</sup>.

Existe un amplio cuerpo de evidencia científica derivada de estudios prospectivos sobre los efectos beneficiosos de consumir una dieta Mediterránea (es decir, un patrón dietético que incluye el aceite de oliva en aproximadamente 20-22% del consumo total de energía)<sup>87,89-93</sup>. Además, los resultados principa-

les del estudio clínico controlado PREDIMED (PREvención con DietaMEDiterránea) indican que, en comparación con la recomendación de seguir una dieta baja en todo tipo de grasas, una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen o frutos secos reduce en un 30% la incidencia de eventos cardiovasculares mayores tras unos 5 años de intervención en personas de alto riesgo cardiovascular, lo cual apoya fuertemente el beneficio para la salud del aceite de oliva como fuente principal de AGM en la dieta mediterránea<sup>94</sup>. Publicaciones más recientes del PREDIMED han demostrado el efecto beneficioso de la dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva sobre la incidencia de fibrilación auricular<sup>95</sup> y de diabetes<sup>96</sup> y sobre la presión arterial medida objetivamente con monitorización ambulatoria de 24 horas<sup>97</sup>, aparte de la asociación entre consumo de aceite de oliva total al inicio del estudio y menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y mortalidad por estas causas durante el seguimiento<sup>98</sup>.

Sin embargo, tal y como se reconoce en el estudio PREDIMED, los AGM son el componente mayoritario del aceite de oliva, pero la variedad virgen usada en el estudio también aporta compuestos minoritarios bioactivos, como polifenoles<sup>99</sup>, y el propio aceite de oliva es un componente más de la dieta mediterránea. Debido a que este patrón de dieta también incluye un consumo importante de verduras, frutas, legumbres, frutos secos, pescado y lácteos desnatados, y el consumo moderado de vino tinto, los beneficios observados sobre los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares no se puede atribuir únicamente a su alto contenido en AGM. De hecho, el consumo de frutos secos, el otro alimento suplementado en la dieta mediterránea del estudio PREDIMED, tiene un efecto beneficioso demostrado en numerosos estudios clínicos en la reducción

del colesterol total, colesterol LDL e hiperglucemia postprandial, aparte de proteger de la ECC de modo consistente en estudios prospectivos<sup>100</sup>.

En resumen, las evidencias son inconsistentes sobre el efecto protector cardiovascular de la ingesta de AGM, pero la fuente de AGM en la dieta habitual probablemente confunde los resultados de los estudios prospectivos. Aunque está demostrado que el consumo de AGM puede tener un impacto positivo en marcadores indirectos de salud, los posibles efectos de la ingesta exclusiva de estos ácidos grasos en el desarrollo de patologías crónicas prevalentes como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes siguen sin estar claros. La razón principal es que los estudios que más apoyan los efectos saludables de los AGM se han llevado a cabo en el contexto de un patrón alimentario como la dieta mediterránea, por lo que es imposible atribuir los efectos observados a cambios en un macronutriente exclusivamente. Por ello sería deseable profundizar en la comprensión de la función específica de los AGM en la salud y la enfermedad independientemente de sus fuentes en la dieta.

**Evidencia:** Las dietas ricas en AGM tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular.

**Nivel 1+.**

**Recomendación:** Consumir AGM como fuente principal de grasa de la dieta en sustitución de los AGS o los CHO para mejorar el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular. **Grado A.**

### 5.2.3 Control glucémico y diabetes

En estudios prospectivos la ingesta de AGM ha tenido un efecto neutro sobre el riesgo de diabetes<sup>81</sup>. Tampoco se ha observado una

asociación entre el contenido en AGM de los lípidos de membranas celulares y la resistencia a la insulina o diabetes en estudios prospectivos y transversales realizados en grupos de población occidental, pero sí se sugiere que la sustitución de AGS por AGM mejora la sensibilidad a la insulina<sup>101</sup>. Un metanálisis reciente de 9 estudios clínicos comparando dietas altas y bajas en AGM en pacientes diabéticos o resistentes a la insulina no demostró ningún efecto sobre la glucemia, la insulinemia o la resistencia a la insulina, y solo un efecto marginal de reducción de la HbA1c (un 0,21% en promedio)<sup>102</sup>. Sin embargo, datos recientes de individuos españoles con una alta ingesta de AGM en forma de aceite de oliva muestran una asociación inversa significativa entre las proporciones de ácido oleico de los fosfolípidos séricos y la resistencia a la insulina evaluada por el método HOMA<sup>103</sup>.

En todo caso, en el estudio KANWU<sup>104</sup> la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos no mejoró cuando el contenido de AGM de la dieta superó el 37% de la energía. Esta interacción potencial entre la calidad y la cantidad de grasa es intrigante, dado que la evidencia disponible no apunta a la ingesta total de grasa por sí sola como un determinante importante de la sensibilidad a la insulina. El estudio LIPGENE<sup>91</sup>, un gran ensayo europeo de intervención dietética, analizó el efecto de 4 dietas: rica en AGS, rica en AGM y dos dietas ricas en CHO complejos con o sin suplementos de AGP n-3 durante 12 semanas sobre varios factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con síndrome metabólico y no pudo demostrar ningún efecto de estas dietas sobre la sensibilidad a la insulina. En cambio, como se ha comentado, el estudio PREDIMED ha demostrado recientemente que el consumo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen reduce un 40% el riesgo de desarrollar diabetes<sup>96</sup>.

Desde finales de 1980, varios ensayos clínicos han comparado los efectos de dietas ricas en HCO con dietas con un alto contenido en AGM sobre la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos y el control glucémico y de los lípidos en pacientes diabéticos<sup>105,106</sup>. El metanálisis de estos estudios realizado por Garg *et al.*<sup>105</sup> demostró que la ingesta de dietas ricas en AGM ejerce efectos metabólicos más favorables que las ricas en HCO. Sin embargo, estudios más recientes revisados por Ros<sup>106</sup>, que se realizaron de forma ambulatoria y con alimentos naturales con un 10% o menos de diferencia en el contenido de energía procedente de AGM y HCO, demostraron que ambas dietas ejercían efectos similares en el control glucémico, pero las dietas ricas en AGM tenían efectos más favorables sobre alteraciones proaterogénicas asociados con el estado diabético, como la dislipemia aterogénica, la lipemia postprandial, las subpartículas de LDL densas y pequeñas, la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la trombosis y la disfunción endotelial<sup>106</sup>.

Los AGM también pueden potenciar la secreción de insulina en sujetos no diabéticos. El aumento de ácidos grasos libres en plasma tras infusión de heparina induce un aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa que aumenta en el orden AGM > AGP > AGS<sup>107</sup>. En este estudio, la ingesta de AGM aumentó las concentraciones plasmáticas de GLP-1, lo cual podría haber contribuido a aumentar la secreción de insulina. Este aumento de las respuestas de las incretinas postprandiales a las comidas ricas en AGM también se ha observado en otros estudios<sup>108</sup>. Además, en un reciente estudio realizado en sujetos sanos, la función de las células beta y sensibilidad a la insulina mejoraba progresivamente en el estado postprandial tras la ingesta de una comida rica en AGM con respecto a los AGS<sup>109</sup>. Sin embargo, también hay datos que sugieren un efecto perjudicial de los AGM. En un es-

tudio epidemiológico realizado en Australia se sugirió que el consumo de AGM se asociaba a un mayor riesgo de desarrollar diabetes<sup>110</sup>. Por otra parte, el consumo de AGM se asoció directamente con las concentraciones de HbA1C en pacientes diabéticos<sup>111</sup>.

**Evidencias:** Los resultados de los estudios que han evaluado el papel de los AGM sobre la sensibilidad a la insulina y el riesgo de diabetes son contradictorios, pero en general se ha encontrado un efecto beneficioso cuando sustituyen a los AGS o los HCO. **Nivel 2+.**

**Recomendación:** Consumir AGM en sustitución de AGS o CHO en el contexto de una dieta Mediterránea para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de desarrollar diabetes. **Grado C.**

### 5.2.4 AGM y cáncer

La relación entre la ingesta de AGM y el riesgo de cáncer es contradictoria. Mientras que algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva, otros han descrito una asociación inversa o, incluso, ninguna asociación. Esta inconsistencia de resultados puede ser debida a factores tales como el estrecho rango de consumo entre poblaciones, errores de medición, la elevada correlación entre tipos específicos de grasas, las diferentes fuentes dietéticas de AGM, factores de confusión como el grado de adiposidad y la elevada ingesta energética, y otros componentes de la dieta como la fibra y los antioxidantes<sup>112-115</sup>.

La dieta mediterránea tradicional, caracterizada por un alto consumo de aceite de oliva y, por tanto, de ácido oleico, se ha asociado con una baja incidencia y prevalencia de cáncer. Los resultados más importantes se han observado en los cánceres de mama y colorrectal y

también en cánceres del tracto digestivo superior y respiratorio. El potencial efecto beneficioso del aceite de oliva puede explicarse no sólo por su alto contenido en AGM, sino también por la presencia de otros componentes bioactivos, como los compuestos fenólicos en los aceites vírgenes. Sin embargo, dado que el aceite de oliva suele formar parte de unos hábitos dietéticos saludables, es posible que los efectos observados puedan deberse en gran parte a factores dietéticos relacionados, por ejemplo, un consumo frecuente de vegetales, y otros factores del estilo de vida<sup>116-118</sup>. Los estudios experimentales *in vivo* han reforzado el conocimiento sobre los efectos saludables del aceite de oliva virgen sobre el cáncer aunque también existen resultados contradictorios, con estudios que indican desde un efecto protector hasta acciones débilmente promotoras. Por otra parte, numerosos estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* han proporcionado evidencias que dichos efectos se ejercen a través de diversos y complejos mecanismos<sup>119,120</sup>.

En conclusión, teniendo en cuenta la inconsistencia de los resultados, se considera que se necesitan más estudios para poder afirmar que los AGM *per se* previenen el cáncer.

**Evidencias:** Los estudios que evalúan el papel de los AGM sobre el riesgo de cáncer son escasos y contradictorios. **Nivel 2-.**

**Recomendación:** El nivel de evidencia sobre AGM y riesgo de cáncer es insuficiente para emitir recomendaciones. **Grado D.**

### 5.3 Consumo recomendable

La ingesta media de AGM en la población adulta europea oscila entre un 11 y un 18 % de la energía total de la dieta (24-40 g/d). Debido al alto consumo de aceite de oliva, el promedio más alto se ha descrito en Grecia, donde representa en torno al 22 o 23 % de la energía

de la dieta, seguida de España y Portugal<sup>10</sup>. Ya que los AGM no son esenciales desde el punto de vista nutricional y pueden ser sintetizados en nuestro organismo, la EFSA decidió no establecer un valor dietético de referencia para los mismos<sup>10</sup>. Sin embargo, el Informe nº 91 de la FAO/OMS indica una recomendación de ingesta de AGM por diferencia de la suma de las recomendadas para AGS y AGP, es decir del 16-19% de la energía de la dieta<sup>2</sup>. En Europa, diversas organizaciones han realizado unas recomendaciones de ingesta de AGM que oscilan, en términos generales, entre un 10 y un 20 % de la energía total de la dieta (22-44 g/d). Para un consumo total de grasa del 20 % de la energía, la ingesta de AGM + AGP no debería ser inferior al 8 % ni superior al 19%. Con un consumo de grasa de 35 % de la energía, la ingesta óptima de AGM + AGP debería representar entre el 22 y el 33 % de la energía. Puesto que la ingesta de AGP debe estar entre el 3 y 12 % de la energía, los límites inferior y superior de la ingesta de AGM estarían entre el 12 y el 30% (27-67 g/d).

Por otra parte, las recomendaciones de la AHA 2006 sobre dieta y estilo de vida para la reducción del riesgo cardiovascular en la población general establecieron que los AGP y AGM deben sustituir a las grasas animales en la dieta, con una ingesta total de grasa recomendada del 25% al 35% de la energía<sup>39</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, la recomendación más específica sobre los AGM ha sido emitida por el *Adult Treatment Panel III* (ATP-III), que establece una ingesta de hasta el 20% de la energía (44g/d)<sup>121</sup>. No existen actualmente recomendaciones específicas sobre el consumo de AGM para la prevención de la diabetes. Las guías 2013 de estilo de vida de la ACC/AHA tampoco hacen recomendaciones sobre la ingesta deseable de AGM<sup>40</sup>.

Al final del estudio PREDIMED, los participantes en el grupo de dieta mediterránea en-

riquecida con aceite de oliva virgen extra ingerían en promedio 22% de la energía en forma de AGM, resultado en gran parte de consumir cerca de 50 ml diarios de este aceite. Teniendo en cuenta el beneficio cardiovascular de esta intervención<sup>94-97</sup>, junto con la evidencia aquí descrita sobre los efectos saludables de los AGM, puede indicarse la siguiente

**Recomendación:** *En base a los datos del estudio PREDIMED, la ingesta deseable de AGM para la población española es de un 20 a 25% de la energía diaria (45-55 g/d) y la fuente principal debe ser el aceite de oliva virgen.*

## 5. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS n-6

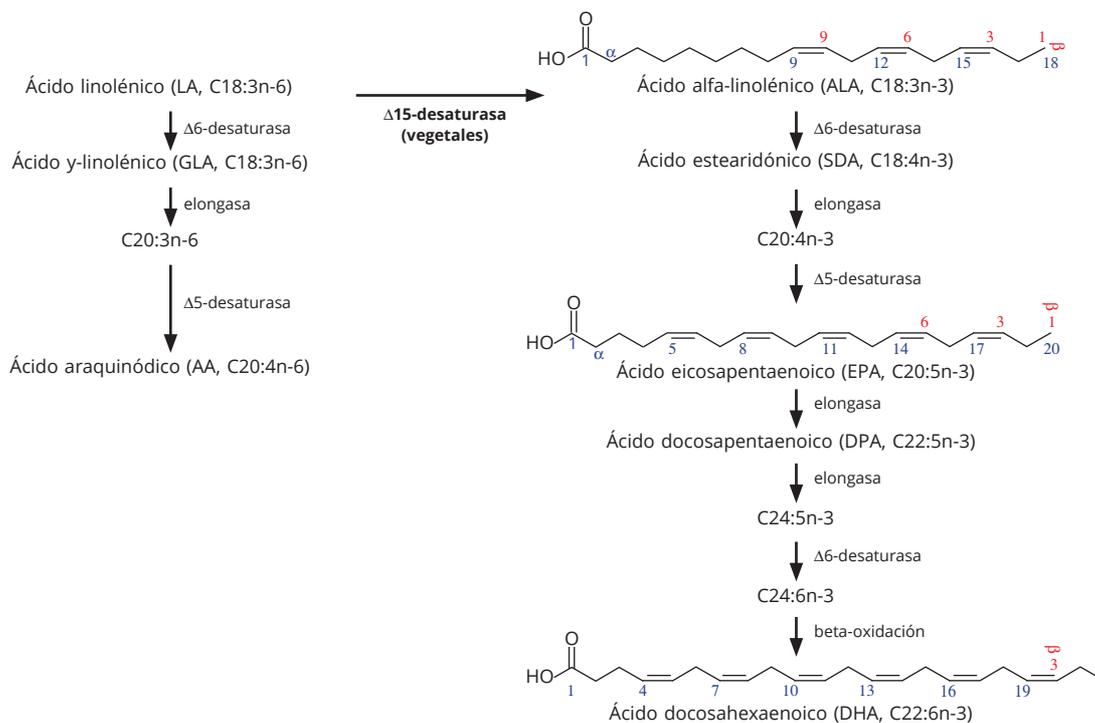
(M.A. Rubio)

### 6.1. Diferencias biológicas entre los AGP de la serie n-6 y n-3

Los ácidos grasos LA (n-6) y ALA (n-3) son elongados y desaturados por el mismo sistema enzimático microsomal, que los transforma en derivados de cadena más larga (hasta 24 carbonos) y mayor insaturación (hasta 6 dobles enlaces en el caso de los n-3). Las enzimas más importantes en este proceso son la  $\Delta 5$ -desaturasa y la  $\Delta 6$ -desaturasa<sup>122</sup> (Figura 6.1). Ambos sistemas enzimáticos son competitivos para la generación de derivados de las series n-6 y n-3. La  $\Delta 6$ -desaturasa está controlada por diferentes metabolitos y hormonas, como la insulina, y su afinidad para

el LA es mucho mayor que para el ALA, de modo que si el aporte nutricional de LA es el que predomina (que es lo habitual en nuestra dieta), la transformación del ALA hacia otros derivados n-3 es solo marginal. Este concepto se sustenta en la determinación del enriquecimiento de DHA en lípidos circulantes, pero no en tejidos como hígado y especialmente cerebro, con reconocida capacidad para sintetizar DHA<sup>123</sup>. Otro punto a destacar es que la eficacia de la transformación de ALA a DHA parece estar regulada por factores endocrinos. En este sentido, la conversión es mayor en mujeres en edad fértil que en hombres, probablemente debido a un efecto estrogénico<sup>124</sup>. Una posible explica-

Figura 6.1.  
Rutas metabólicas de los ácidos grasos n-6 (vía del LA)  
y de los ácidos grasos n-3 (vía del ALA)



ción podría ser la necesidad de garantizar la potencial demanda perinatal de DHA para ser esterificado en el cerebro.

Para suprimir en un 50 % el paso de LA a AA, es suficiente ingerir el 0,5 % de la energía diaria en forma de ALA, mientras que para suprimir el eje n-3 en la misma proporción, es necesario ingerir al menos un 7 % de la energía en forma de LA. La biotransformación final de ambas rutas metabólicas genera ácidos grasos de cadena muy larga, de 24 carbonos, que deben ser transportados a los peroxisomas, donde sufren un proceso de  $\beta$ -oxidación para retransformarse en ácidos grasos de 22 carbonos, el ácido docosapentaenoico (C22:5n-3, DPA) y el DHA (C22:6n-3). En realidad el producto metabólico más importante del LA es el AA, pero en ausencia de ingesta del ácido graso esencial ALA, el balance metabólico se inclina hacia la conversión de DPA, que se acumula en los tejidos reemplazando al DHA<sup>122</sup>.

Alrededor del 95 % del LA ingerido con la dieta es oxidado en las mitocondrias para obtener energía y el 5 % restante es transformado en AA, principalmente en el hígado, donde es incorporado a los fosfolípidos y los triglicéridos que forman las VLDL y transportado a los tejidos periféricos. También es transformado en un lisofosfolípido, que se transporta ligado a la albúmina, lo que determina que atraviese la barrera hematoencefálica para llegar al tejido cerebral. En cualquiera de las dos formas de transporte, el AA llega a todos los tejidos corporales, en particular a tejido nervioso central, retina y espermatozoides. Esta misma especificidad tisular es el destino del DHA, donde tendría un papel destacado en el desarrollo de estos tejidos. Mientras

tanto el AA, transportado por las VLDL y subsiguientemente por las LDL, llegaría al hígado y otros tejidos para formar parte de las membranas celulares una vez esterificado en fosfolípidos.

El papel del DHA y del AA en la neurogénesis, de migración neuronal y sinaptogénesis, es esencial durante el desarrollo cerebral, tanto durante la gestación como en el periodo postnatal; de ahí la importancia de asegurar una adecuada ingesta de estos ácidos grasos, tanto en la madre como en el recién nacido. El papel del DHA en la retina es proteger a los fotorreceptores (se acumula en la membrana externa de conos y bastones) y favorecer el proceso del estímulo lumínico en señal eléctrica. A nivel testicular, el DHA se acumula en la membrana de los espermios, participando en la capacitación espermática<sup>125,126</sup>. El papel del AA y del DHA en la funcionalidad del cerebro y la visión no se limita al periodo perinatal. Se ha especulado que un aporte extra de estos ácidos grasos puede mejorar la función cerebral en procesos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson) o simplemente mejora la capacidad neurocognitiva del anciano.

## 6.2 Fuentes alimentarias de AGP n-6

Las fuentes principales de LA son las semillas y aceites derivados, frutos secos y cereales integrales. Entre los aceites destacan los de girasol, maíz, cártamo, pepita de uva y sésamo, y entre los frutos secos, las nueces, pecanas y piñones; las pipas de girasol y semillas de sésamo también son ricas en LA. El AA predomina en las carnes de pollo, pavo, huevos y carnes rojas<sup>7</sup>. Las margarinas y otras

grasas de untar, que suelen estar producidas a partir de aceites de semillas, pueden ser una fuente importante de LA en los países occidentales<sup>127</sup>.

### 6.3 Evidencia científica de los efectos de los AGP n-6 sobre la salud

#### 6.3.1 Efectos sobre factores de riesgo cardiovascular

Durante muchos años el LA fue considerado el ácido graso “reductor del colesterol” por excelencia. Este concepto surgió de varios estudios clínicos en la década de los 60 que demostraron que la sustitución de alimentos ricos en AGS de la dieta por otros ricos en AGP n-6 (en general, aceites de semillas como girasol, maíz o soja) disminuía de forma significativa la colesterolemia<sup>128</sup>, lo cual dio lugar a varias ecuaciones predictivas de los cambios de la colesterolemia al sustituir AGS por AGP<sup>129,130</sup>. En éstas ecuaciones los AGM se consideraban neutros en cuanto a efectos lipídicos y no fue hasta 1985 que Mattson y Grundy<sup>131</sup> demostraron que la reducción del colesterol LDL al sustituir AGS de la dieta por aceites ricos en AGP n-6 o AGM era similar. Este trabajo fue criticado porque se utilizaron fórmulas líquidas de aceites, pero más tarde Mensink y Katan<sup>132</sup> llegaron a la misma conclusión empleando alimentos sólidos como fuentes de AGP n-6 y AGM. Desde entonces numerosos estudios clínicos que han comparado los efectos lipídicos de distintos ácidos grasos han constatado una eficacia hipocolesteromiante similar de los AGM y los AGP n-6, aunque ligeramente superior para los AGP n-6, cuando se sustituyen de modo isoenergético por AGS o CHO, como se ha descrito en importantes y muy citados metanálisis de estudios metabólicos<sup>11,133,134</sup> y comentado en la sec-

ción 5.2.1. En estudios epidemiológicos, la sustitución del 10% de las calorías de AGS por AGP n-6 PUFA se asoció a una reducción del colesterol LDL de 18 mg/dL, superior a la observada con una sustitución similar por HCO<sup>133</sup>. Por otra parte, no hay evidencias de que la ingesta de AGP n-6 (o de ningún ácido graso excepto los AGP n-3) tenga efectos valorables sobre la presión arterial o la reactividad vascular<sup>86</sup>.

**Evidencia:** Cuando sustituyen a dietas ricas en AGS o CHO, las dietas ricas en AGP n-6 tienen efecto hipocolesteromiante. **Nivel1++.**

**Recomendación:** Sustituir AGS o CHO por AGP n-6 para reducir el colesterol. **Grado A.**

La preocupación de que una ingesta elevada de AGP n-6 promoviera un estado inflamatorio asociado a la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios derivados del metabolismo del LA a AA ha estimulado el análisis de moléculas inflamatorias en varios estudios clínicos controlados en los que se administraban AGP n-6 en una de las ramas del estudio. Una reciente revisión sistemática de 15 estudios de este tipo concluye que no hay ninguna evidencia de que los AGP n-6 tengan un efecto pro-inflamatorio<sup>135</sup>. Otro estudio clínico reciente que comparó una dieta rica en AGS derivados de mantequilla con una dieta rica en AGP n-6 a partir de aceite de girasol y margarina en individuos con obesidad abdominal demostró un discreto efecto anti-inflamatorio de los AGP n-6, junto con una reducción de la grasa hepática medida por resonancia magnética en ausencia de pérdida de peso<sup>136</sup>. Un interesante hallazgo de este estudio es la reducción por la dieta de AGP n-6 de las concentraciones séricas de *proprotein convertase subtilisin/*

*kexintype 9* (PCSK9), una proteasa que degrada los receptores celulares para las LDL y aumenta por consiguiente el colesterol LDL circulante<sup>136</sup>, lo cual apunta a un nuevo mecanismo hipocolesteromiente para estos ácidos grasos. Finalmente, el propio AA, presunto culpable indirecto del hipotético efecto pro-inflamatorio, puede ser exonerado ya que sus proporciones circulantes o en tejido adiposo en estudios prospectivos o de casos y controles con ECC como variable final se han asociado con ausencia de riesgo en un metanálisis de 2007<sup>137</sup> o con una reducción del riesgo (RR = 0,83; IC 0,71-0,92) en un metanálisis más reciente<sup>19</sup>.

### 6.3.2 Efectos sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares

Uno de los problemas al interpretar los resultados tanto de estudios clínicos controlados como observacionales cuando se trata de evaluar el impacto de los AGP sobre la salud y la enfermedad es que no siempre se pueden separar los efectos asociados al consumo de AGP n-6 y n-3. Por ejemplo, cuando se usan suplementos de aceite de soja para aumentar la ingesta de LA en estudios clínicos o se considera la exposición a este aceite en estudios epidemiológicos hay que tener en cuenta que entre el 9 y el 12% de los AGP que contiene son n-3 (ALA). De ahí que, si se considera empíricamente el consumo de AGP, es posible que en algunos estudios los AGP n-3 sean una fuente de confusión en los resultados referidos a los AGP n-6.

**6.3.2.1 Evidencias de estudios clínicos controlados.** Un total de 8 estudios clínicos controlados han analizado el efecto de la ingesta de suplementos de AGP n-6

(usando en general aceites ricos en LA) o de AGP n-6 con una fracción de AGP n-3 (usando aceite de soja) sobre la incidencia de ECC y, en contra de lo esperado, dos metanálisis recientes de estos estudios no muestran relación alguna con el riesgo cardiovascular<sup>19,138</sup>. Así en el estudio y metanálisis de Ramsden *et al.*<sup>138</sup>, no se encontró asociación entre el consumo de AGP n-6 y el riesgo de mortalidad por ECC (HR = 1.33 (IC, 0.99-1.79); P = 0.06) o de enfermedad cardiovascular (HR = 1.27 (IC, 0.98-1.65); P = 0.07). En el reciente metanálisis de Chowdhury *et al.*<sup>19</sup>, se analizaron 3 tipos de estudios en relación a la ingesta de AGP n-6 e incidencia de ECC: a) estudios observacionales (N = 8 con 206.376 sujetos), según ingesta derivada de cuestionarios de consumo de alimentos [RR = 0.98 (IC, 0.90-1.06)]; b) estudios observacionales con proporciones circulantes en plasma de AGP n-6 (N = 10 con 23.022 sujetos) [RR = 0.94 (IC, 0.84-1.06)] y c) ensayos clínicos controlados con suplementos de AGP n-6 (N = 8 con 14.476 participantes) [RR = 0.86 (IC, 0.69-1.07)]. Sin embargo, ambos metanálisis<sup>19,138</sup> han sido muy criticados por la comunidad científica. Por ejemplo, Ramsden *et al.*<sup>138</sup> recuperaron datos referentes a ECC incidente en el *Sydney Diet Heart Study*, un estudio antiguo de prevención secundaria que usó una margarina enriquecida en LA y describió un aumento de la mortalidad total en el grupo tratado<sup>139</sup>, y concluyeron que la ingesta de LA es nociva para el riesgo de ECC<sup>136</sup>, sin tener en cuenta que en la época del estudio (años 70-80), la margarina utilizada como vehículo de la intervención con LA seguramente contenía una buena cantidad de AGT, que no se determinaron en su momento y podrían ser los responsables del aumento de riesgo falsamente atribuido al LA. Este

estudio está incluido en ambos metanálisis<sup>19,138</sup>, sesgando por tanto los resultados hacia un efecto nulo del LA. Además, se han apreciado otros sesgos en los estudios considerados en ambos metanálisis que podrían invalidar los resultados, ya que algunos tienen errores de reclutamiento, sobreajuste de los datos o intervención desigual porque el porcentaje de LA era superior al recomendado (>10%). Por último, como se ha comentado, en la práctica es complejo separar la ingesta de AGP n-6 y n-3, simplemente porque muchos aceites vegetales contienen ambos tipos de ácidos grasos. A tenor de estos estudios y las críticas surgidas, solo podríamos afirmar que “la ingesta de AGP n-6 no se asocia al riesgo cardiovascular”.

**6.3.2.2. Evidencia de estudios observacionales.** Numerosos estudios prospectivos han determinado el riesgo de enfermedades cardiovasculares en relación a la exposición a AGP n-6. En contraposición a las conclusiones del metanálisis de Chowdhury *et al.* en relación a estudios prospectivos<sup>19</sup>, un análisis agrupado de 11 estudios de cohortes que incluye a 344.696 sujetos seguidos durante 4-10 años<sup>21</sup> evaluó si la sustitución de la grasa saturada por insaturada o CHO afectaba el riesgo de ECC. Cuando los AGP n-6 sustituían a la grasa saturada en un 5 % de la energía, se observó una asociación inversa significativa con el riesgo de ECC total (HR = 0.87; IC, 0.77-0.97) y de ECC fatal (HR = 0.74; IC, 0.61-0.89). En la misma línea, otro metanálisis de 8 estudios clínicos controlados con 13.614 participantes<sup>15</sup> evaluó también el efecto de sustituir el 5 % de la energía de AGS por AGP n-6, concluyendo que el riesgo de ECC se reducía un 10 % por cada cambio de 5 % de la energía en el aporte de AGP n-6 (RR = 0.90; IC, 0.83-0.97). Finalmente,

un metanálisis muy reciente<sup>18</sup>, que enfoca únicamente la ingesta de LA en relación al riesgo de ECC en estudios prospectivos, encuentra una relación lineal entre mayor ingesta y menor riesgo. También muestra que el aumento de un 5% de la energía en forma de LA en sustitución isoenergética de AGS se asocia a una reducción del 9% del riesgo de ECC total (RR = 0,91; IC, 0,86-0,96) y del 13% de ECC fatal (RR = 0,87; IC, 0,82-0,94). Los hallazgos en relación a la protección de ECC de la sustitución de AGS por AGP n-6 concuerdan con los de dos metanálisis<sup>15,21</sup>, pero el efecto beneficioso demostrado para una mayor ingesta de AGP n-6 discrepa de los resultados negativos del metanálisis de Chowdhury *et al.*<sup>19</sup>. La conclusión de los 3 metanálisis “no criticables” sobre riesgo de ECC en estudios prospectivos es positiva para el LA.

**Evidencia:** La ingesta de AGP n-6 es beneficiosa para el riesgo cardiovascular. **Nivel 1+.**

**Recomendación:** Aumentar la ingesta de AGP n-6 hasta un 10% de la energía diaria (20g/d) para reducir el riesgo cardiovascular. **Grado A.**

### 6.3.3 Evidencia sobre protección de diabetes

Como se describe en una excelente revisión<sup>101</sup>, la ingesta de AGP n-6, tanto la estimada mediante encuestas alimentarias como la derivada de biomarcadores (proporción de LA en lípidos plasmáticos o membranas eritrocitarias) se ha relacionado con una mejoría del control glucémico y una reducción del riesgo de diabetes en estudios observacionales, si bien los datos son limitados y la asociación estuvo mediada por la obesidad en algunos estudios.

**Evidencia:** La ingesta de AGP n-6 es beneficiosa para el riesgo de diabetes.

**Nivel 2++.**

**Recomendación:** Aumentar la ingesta de AGP n-6 hasta un 10% de la energía diaria (20 g/d) para reducir el riesgo de diabetes. **Grado B.**

### 6.3.4 Efectos sobre el cáncer

Los estudios epidemiológicos muestran asociaciones inconsistentes entre la ingesta de AGP y el desarrollo del cáncer. Estas discrepancias reflejan las dificultades en recoger cuidadosamente la ingesta a partir de encuestas nutricionales y las variaciones genéticas en el metabolismo de los AGP, que explicarían entre el 10-20 % de la variabilidad en las proporciones de AGP en el plasma y membranas celulares. No siempre es factible contar con tablas completas de composición de ácidos grasos para todos los alimentos evaluados en encuestas nutricionales o disponer de marcadores biológicos de su consumo en los estudios epidemiológicos, por lo que la relación entre ingesta de determinados ácidos grasos y el riesgo de cáncer no pueda concretarse. También porque no es factible a menudo desentrañar los efectos de un determinado nutriente de la contribución del alimento que lo contiene o más aún del patrón alimentario.

De la identificación de estudios epidemiológicos prospectivos que analicen la relación entre el consumo de AGP y cáncer podemos destacar aquellos relacionados con cáncer de mama, colon y próstata, ya que varios estudios prospectivos han analizado estas asociaciones.

**6.3.4.1 Cáncer de mama.** Los grandes estudios epidemiológicos, como

el *Multiethnic Cohort Study*<sup>140</sup>, el estudio VITAL<sup>141</sup>, el *Shanghai Women's Health Study*<sup>142</sup> y otros<sup>143,144</sup> no han observado ninguna asociación entre el consumo de AGP en general y el riesgo de cáncer de mama.

**6.3.4.2 Cáncer colorrectal.** Los resultados de estudios epidemiológicos tampoco son concluyentes con respecto al cáncer colorrectal. En el *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*<sup>145</sup>, el cociente n-6/n-3 no se asoció con cáncer colorrectal, mientras que existía una tendencia desfavorable de los AGP n-6 y protectora de los AGP n-3 en mujeres. Un análisis más detallado de la ingesta de AGP en el *Shanghai Women's Health Study*<sup>146</sup> encontró una asociación positiva entre el cociente n-6/n-3 y la aparición de cáncer colorrectal, siendo el AA el mayor exponente de esta asociación en relación con una mayor producción de prostaglandina E<sub>2</sub>. En el Japón, con un alto consumo de pescado, se constató una asociación inversa entre la ingesta de AGP n-3 de origen marino y el cáncer de colon proximal, mientras que no hubo asociación con la ingesta de AGP n-6<sup>147</sup>. Tampoco se encontró asociación con pólipos colónicos detectados por colonoscopia en un gran estudio poblacional de casos y controles<sup>148</sup>.

**6.3.4.3 Cáncer de próstata.** En un reciente metanálisis que incluye 8 estudios prospectivos, globalmente no se encontró asociación entre ingesta de AGP n-6 o AGP n-3 marinos y el cáncer de próstata<sup>149</sup>.

En conjunto podemos afirmar que el consumo de AGP n-6 no se asocia de manera significativa con el cáncer de mama, colorrectal o de próstata en estudios prospectivos.

**Evidencias:** Los AGP n-6 no parecen tener ningún papel en la prevención del cáncer. Evidencia 2+.

**Recomendación:** No debe promoverse el consumo de AGP n-6 para prevenir el cáncer. **Grado B.**

## 6.4 Ingesta deseable de AGP n-6

### 6.4.1 Datos de España

Hay pocos datos descriptivos de la ingesta de AGP n-6 en la población española y su adecuación a las recomendaciones nutricionales. En el estudio de Ortega *et al.*,<sup>35</sup> la ingesta promedio de LA era del 4 % de la energía diaria, con un cociente n-6/n-3 de 7,1:1. Un 25% de los encuestados no llegaban a las recomendaciones mínimas de ingesta del 3 % de la energía en forma de LA. En el amplio estudio epidemiológico ENRICA, datos no publicados en adultos de 18-59 años muestran resultados algo más favorables, con una ingesta media de LA del 5,4 % de la energía diaria y un cociente n-6/n-3 de 6,75. En los cerca de 7500 participantes en el estudio PREDIMED, efectuado en población de alto riesgo cardiovascular de edades entre 55 y 80 años, la ingesta media de LA en situación basal, obtenida a partir de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, era del 5,2% de la energía diaria, con un cociente n-6/n-3 de 5,9<sup>94</sup>. Por tanto, es probable que la ingesta real de AGP n-6 en población española esté en promedio algo por encima del 5% de la energía diaria.

**Recomendación:** La ingesta deseable de AGP n-6 totales para la población española se sitúa entre un 5 y un 10% de la energía diaria (10-20 g/d). Son recomendables todas las fuentes vegetales de AGP n-6 (semillas y aceites derivados, margarinas).

### 6.4.2 Recomendaciones

Las recomendaciones dietéticas sobre los AGP n-6 se enfocan a la definición de una ingesta óptima con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedades crónicas, particularmente la ECC. Como se discute en el excelente documento de la AHA 2009 sobre ingesta de AGP n-6 y riesgo cardiovascular<sup>38</sup>, las recomendaciones actuales de distintas organizaciones nacionales e internacionales, incluyendo la FAO/OMS<sup>2</sup> y la EFSA<sup>10</sup>, oscilan entre el 5 y el 10% de la energía diaria.

### 6.4.3 Cociente n-6/n-3

En base a consideraciones sobre la saludable dieta de nuestros ancestros, muy rica en AG n-3 y relativamente pobre en AGP n-6, la creciente ingesta de n-6 en la dieta occidental y la competición entre estos ácidos grasos para la vía metabólica de los eicosanoides, con generación de compuestos presuntamente pro-inflamatorios si predomina la disponibilidad del LA sobre el ALA, se propugnó limitar la ingesta de n-6 procedente de semillas, aceites y sus derivados y aumentar la de n-3 de fuentes vegetales y pescado para conseguir un cociente n-6/n-3 inferior a 5:1 en la dieta habitual (la proporción habitual en la dieta occidental, aunque no en la española, oscila entre 7:1 y más de 10:1)<sup>150</sup>.

Sin embargo, como argumentan el documento de la AHA<sup>38</sup> y otros expertos<sup>151</sup>, el hecho de que el aumento de las proporciones de AGP n-3 en membranas celulares se asocie a una reducción del riesgo de ECC (ver sección 7), no significa que la reducción de la ingesta de AGP n-6 para reducir el cociente n-6/n-3 tenga el mismo resultado. Actualmente las guías dietéticas no incluyen recomendaciones sobre el cociente n-6/n-3.

## 7. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS n-3

(E. Ros y A. Sala-Vila)

### 7.1 Evidencia científica de los efectos de los AGP n-3 sobre la salud

El papel de los AGP n-3 sobre la salud cardiovascular es uno de los campos más estudiados a nivel nutricional desde que en los años 70 se describió que las poblaciones esquimales de Groenlandia presentaban una baja mortalidad cardiovascular a pesar de que su dieta contenía una gran cantidad de grasa<sup>152</sup>. En aquel momento se especuló que el componente protector de su dieta eran los AGP n-3 de cadena larga (EPA y DHA en particular), que podía llegar a los 5-15 g/día por el abundante consumo de pescado, carne de foca y grasa de ballena. Desde estos estudios pioneros se han publicado numerosos artículos centrados en documentar el impacto de la ingesta de estos ácidos grasos en el riesgo cardiovascular desde un abordaje básico y clínico. Paralelamente, el descubrimiento de la acumulación de estos ácidos grasos en membranas de tejidos como el cerebro, unido a la consolidación de la hipótesis que postula la inflamación crónica como esencial en el desarrollo de múltiples enfermedades, han ampliado los efectos de los AGP n-3 más allá de la salud cardiovascular.

#### 7.1.1. AGP n-3 de cadena larga y enfermedad cardiovascular

La ECC es la principal causa de mortalidad en el mundo, pero tal y cómo se ha descrito en otros países mediterráneos y en Japón, España presenta una tasa sorprendentemente baja de ECC y

muerte cardíaca<sup>153-154</sup>. Paradójicamente, existe una alta carga de factores de riesgo cardiovascular tanto en Japón<sup>155</sup> como en España<sup>156</sup>. El porqué la mortalidad cardíaca es menor que la predecible en estos países podría explicarse en parte por factores dietéticos regionales, cómo sugiere el incremento observado de la mortalidad por ECC en japoneses que emigraron a EEUU y adoptaron los hábitos alimentarios locales<sup>157</sup>. En este sentido, una característica común de la dieta española y japonesa es el alto consumo de pescado<sup>158,159</sup>, principal fuente de AGP n-3 de cadena larga.

El número de estudios epidemiológicos que han evaluado la exposición a los AGP n-3 (en general, el consumo de pescado y marisco) y de estudios clínicos controlados con AGP n-3 o sus fuentes en relación con factores de riesgo cardiovascular y eventos clínicos es mayor que para cualquier otro alimento o nutriente. Por lo general, se ha descrito una reducción del riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte súbita cardíaca en población en prevención primaria<sup>160,162</sup>. Pero, por encima de todo, la evidencia científica del efecto beneficioso de estos ácidos grasos se ha obtenido gracias a ensayos clínicos controlados con objetivos de eventos cardiovasculares. Los más importantes han sido:

- Estudio DART (1989). En este estudio 2.033 pacientes varones con infarto de miocardio reciente (aproximadamente 1 mes) fueron aleatorizados a una recomendación de

consumir 2 raciones/semana de pescado azul frente a la dieta habitual. Tras 2 años de seguimiento, se observó una reducción significativa de la mortalidad por ECC, aunque no de ECC total<sup>163</sup>.

- GISSI-Prevenzione Trial (1999). Este estudio aleatorizó 11.324 pacientes varones con infarto de miocardio reciente (menos de 3 meses) a 882 mg/día de EPA+DHA frente al tratamiento habitual. Tras una media de 3,5 años de seguimiento, se observó una reducción significativa de muerte por ECC y muerte súbita cardíaca<sup>164</sup>.
- Estudio DART 2 (2003). Unos 3.100 pacientes del sexo masculino con angina fueron aleatorizados a la recomendación de consumir 2 raciones/semana de pescado azul frente a dieta habitual. Tras un seguimiento de 3 a 9 años, sorprendentemente se observó un aumento significativo del riesgo de ECC fatal y muerte súbita asociado a la intervención. Este estudio suscitó múltiples críticas metodológicas, tales como la falta de información exhaustiva en relación a parámetros clínicos y farmacológicos basales, presencia de datos referidos a grupos de pacientes y sólo en algunos momentos del estudio, así como la ausencia de marcadores fiables de adherencia a la intervención<sup>165</sup>.
- Estudio JELIS (2007). Cerca de 19.000 pacientes dislipémicos (incluyendo más de 3500 pacientes con enfermedad vascular previa) fueron aleatorizados a recibir es-

tatinas frente a una combinación de estatinas + 1,8 g/día de EPA. A los cinco años de seguimiento, los pacientes en prevención primaria tratados con EPA presentaron una reducción significativa del 19% de eventos isquémicos, incluyendo mortalidad cardiovascular, revascularización, infarto de miocardio y angina inestable. En los pacientes en prevención secundaria también se redujo de forma significativa (23%) el riesgo de padecer nuevos eventos<sup>166</sup>.

- GISSI-HF (2008). Unos 7.000 pacientes con insuficiencia cardíaca recibieron 850 mg/día de EPA y DHA o placebo. La administración de EPA y DHA redujo significativamente el riesgo de mortalidad total un 9% y de muerte cardiovascular un 10% tras una media de 3,9 años de seguimiento. No se observó efecto sobre la muerte súbita<sup>167</sup>.
- OMEGA (2010). En este estudio 3.851 pacientes con un infarto de miocardio previo fueron aleatorizados a una dosis de 840 mg/día de EPA y DHA frente a placebo. No se observó efecto sobre la muerte súbita cardíaca ni nuevos eventos cardiovasculares tras un año de seguimiento<sup>168</sup>.
- ALPHA-OMEGA (2010). Cerca de 4.800 pacientes con historia de infarto de miocardio (media aproximada de 4 años) fueron aleatorizados a 376 mg/día de EPA+DHA frente a ALA (1,9 g/día) o grupos combinados. Tras 3,3 años de seguimiento, no se observó ningún efecto de las intervenciones sobre eventos cardiovasculares o mortalidad por ECC<sup>169</sup>.
- SU.FOL.OM3 (2010). Unos 2.500 pa-

cientes con historia reciente de isquemia coronaria o cerebral (media de 101 días) fueron aleatorizados a 600 mg/día de EPA+DHA frente a vitamina B o grupos combinados. Tras 4,2 años de seguimiento, no se observó efecto de la intervención con AGP n-3 sobre los eventos cardiovasculares<sup>170</sup>.

- ORIGIN (2012). Alrededor de 12.500 pacientes con metabolismo alterado de la glucosa fueron aleatorizados a 840 mg/día de EPA+DHA o placebo. Tras 6,2 años de seguimiento, no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad cardiovascular o eventos cardiovasculares<sup>171</sup>.
- The *Risk and Prevention Study Collaborative Group* (2013). En este estudio 12.513 pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular fueron aleatorizados a 1 g/día de EPA+DHA frente a placebo. Tras una media de 5 años de seguimiento, no se observaron diferencias en cuanto a incidencia de morbi-mortalidad cardiovascular. El hecho de que el 75% de la población consumiera pescado  $\geq$  1 vez/semana, y de que el 40% estuviera tratado con estatinas podría haber dificultado la detección del efecto<sup>172</sup>.

Paralelamente, solo en los 3 últimos años han aparecido 8 metanálisis de observaciones epidemiológicas y estudios clínicos aleatorizados centrados en AGP n-3 de cadena larga y eventos cardiovasculares que no llegan a resultados concluyentes con respecto a ECC y AVC en general, si bien se detecta una protección consistente frente a mortalidad cardíaca<sup>161,173-179</sup>. Una posi-

ble explicación podría ser puramente metodológica, debido a la variabilidad en la selección de los estudios incluidos, en lo que se refiere a los criterios de inclusión/exclusión, los objetivos seleccionados, el tipo y duración de la intervención, la comprobación de adherencia a la misma o al propio análisis estadístico. Asimismo, los resultados nulos podrían también explicarse por otros motivos, básicamente resumidos en: a) la mejora sustancial de las guías de tratamiento de pacientes isquémicos desde la realización del estudio GISSI (indicado, por ejemplo, por el hecho de una menor incidencia de muerte súbita cardíaca en los pacientes del grupo control del estudio OMEGA en comparación con los del estudio GISSI); y b) el elevado consumo basal de pescado, EPA y DHA o cápsulas de aceite de pescado en pacientes sabedores de tener un alto riesgo cardiovascular y cada vez más informados de los beneficios adscritos a estos componentes de la dieta. En estas condiciones, el aumento de 1 g/día del consumo de EPA+DHA difícilmente podría demostrar ser eficaz para reducir el riesgo cardiovascular.

Se cree que la prevención asociada a la ingesta de AGP n-3 de cadena larga se debe a sus propiedades beneficiosas sobre varios factores de riesgo, entre los cuales destacan la capacidad de modular:

a) **Los triglicéridos.** La ingesta de dosis farmacológicas de EPA + DHA (de 3 a 4 g/día) es capaz de reducir las cifras de triglicéridos entre un 25 y un 35%, con una eficacia dosis-dependiente y que es

mayor cuanto más elevados sean los valores antes del tratamiento. La reducción de la trigliceridemia por los AGP n-3 de cadena larga se produce por la combinación de dos vías: 1) reducción de la producción (síntesis y secreción) de las VLDL; y 2) aumento del aclaramiento de las VLDL, por estimulación de la actividad lipoprotein-lipasa, en un proceso PPAR-dependiente y compartido en parte con los fibratos<sup>160,180</sup>.

b) **La presión arterial y la función endotelial.** El consumo de AGP n-3 marinos tiene un discreto efecto antihipertensivo. Estudios experimentales sugieren que este efecto puede estar mediado por la afectación de vías electrofisiológicas, la regulación del tono vasomotor y el incremento de la producción endógena de óxido nítrico. Esta molécula induce la relajación de las células musculares lisas, permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos, que reduce a su vez la presión arterial y la activación endotelial. En paralelo, los AGP n-3 de cadena larga también reducen la expresión de moléculas de adhesión (como ICAM-1 y VCAM-1), que participan en las interacciones entre células endoteliales y leucocitos o en la infiltración de éstos en la pared vascular; también reducen la producción de citoquinas inflamatorias (como TNF- $\alpha$  e interleukinas). El conjunto de estos efectos vasculares se traduce en el retraso de la infiltración de células sanguíneas a la pared vascular, frenando el proceso aterogénico<sup>160</sup>.

c) **La función del miocardio.** El EPA y el DHA de la dieta se incorporan de manera selectiva en las membranas de los cardiomiocitos de forma dosis-dependiente,

reduciendo la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno en el miocardio, así como aumentando la reserva coronaria. Por lo tanto, se especula con la posibilidad de que estos ácidos grasos contribuyan a generar un pre-acondicionamiento del miocardio que se traduzca en una mayor resistencia al daño causado por el infarto y una mejor recuperación post-isquémica. Asimismo, la modificación de las corrientes iónicas en la membrana celular de los cardiomiocitos afecta el potencial de acción de reposo de la membrana celular. Este mecanismo sería la base para explicar el efecto antiarrítmico de EPA y DHA. A pesar de las evidencias de estudios experimentales, no se han obtenido resultados concluyentes en los ensayos clínicos controlados, en particular en lo que respecta a la fibrilación auricular<sup>160,181</sup>.

d) **Otros efectos.** Se ha considerado tradicionalmente que los AGP n-3 de cadena larga tienen un efecto antitrombótico, basándose en el aumento de los tiempos de sangría a dosis muy elevadas. Estudios clínicos controlados no han puesto de manifiesto efectos notables sobre la agregación plaquetaria o los factores de coagulación. A pesar de esto, no se descarta que AGP n-3 a dosis altas pueda contribuir, aunque de manera discreta, a la reducción del riesgo de trombosis sin aumentar el riesgo de hemorragias<sup>160</sup>. La ingesta de EPA y DHA se ha mostrado también efectiva en fases avanzadas del proceso aterosclerótico. En un interesante estudio clínico aleatorizado, se observó que la administración de 1,4 g de EPA+DHA/día durante unas pocas semanas en pacientes con estenosis carotídea programados para endarterectomía resultaba en su incorporación

en las fracciones lipídicas de la placa de ateroma y aumentaba la estabilidad de la misma en comparación con el placebo (una mezcla de aceite de palma y aceite de girasol)<sup>182</sup>.

**Evidencias – Enfermedades cardiovasculares:** Los estudios epidemiológicos indican de manera consistente una reducción de eventos cardiovasculares asociados al consumo de pescado y aceites de pescado ricos en EPA+DHA. **Nivel 2++.** Los resultados de estudios clínicos y metanálisis de los mismos son contradictorios. **Nivel 1-.**

**Recomendación:** Consumir pescado o marisco al menos 3 veces por semana, dos de ellas en forma de pescado azul, para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. **Grado C.**

**Evidencias – Factores de riesgo cardiovascular:** Hay evidencias claras de un efecto beneficioso dosis-dependiente de los AGP n-3 de cadena larga en la hipertrigliceridemia, un discreto efecto reductor de la presión arterial y posibles efectos beneficiosos en restenosis arterial post-angioplastia y sobre el ritmo cardíaco. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** Ingerir 2-4 g de aceite de pescado conteniendo EPA+DHA para reducir los triglicéridos en la hipertrigliceridemia grave resistente al tratamiento convencional. **Grado A.**

### 7.1.2. ALA y enfermedad cardiovascular

Algunos estudios epidemiológicos han descrito efectos cardiovasculares beneficiosos asociados al ALA, el AGP n-3 vegetal de la dieta. En este sentido, la ingesta de ALA se relacionó con un

descenso significativo del riesgo de AVC (a dosis de >1 g/día)<sup>183</sup>, infarto de miocardio no fatal (a dosis de 1,8 g/día)<sup>184</sup> y ECC incidente (a dosis de 2-3 g/día)<sup>185</sup>. Por otra parte, a pesar de los mecanismos antiarrítmicos asociados a este ácido graso, no se han hallado evidencias de un menor riesgo de fibrilación auricular asociado a su ingesta<sup>186,187</sup>.

Por lo que respecta a ensayos clínicos controlados, la suplementación con ALA ha tenido resultados dispares en cuanto a la reducción de factores de riesgo cardiovascular como el colesterol o la presión arterial<sup>188,190</sup>. El ALA parece modificar discretamente las concentraciones de LDL, pero en general no afecta la trigliceridemia, con la excepción de un estudio reciente realizado en pacientes normolipidémicos que recibieron 4,4 g/día de ALA<sup>191</sup>. Hay que tener en cuenta que las fuentes de ALA utilizadas en los estudios clínicos (aceite de linaza y/o nueces) contienen otros componentes susceptibles de influenciar los resultados. Además, ha habido variabilidad en las dosis utilizadas (de 1,2 a 3,6 g/día), duración de los ensayos (de 6 semanas a un año) y características de las poblaciones estudiadas. Esta heterogeneidad contrasta con los resultados del *Lyon DietHeartStudy*, en el que 605 pacientes con historia de infarto de miocardio fueron aleatorizados a una dieta control frente a una dieta consistente en la recomendación de un patrón dietético “mediterráneo” (aumento del consumo de vegetales y pescado, reducción del consumo de carne) + sustitución de la mantequilla y nata habitualmente consumida por una margarina enriquecida en ALA (1 g/día). Tras 27 meses de seguimiento, la intervención dietética se

asoció a una reducción de más del 60% de la mortalidad por ECC<sup>192</sup>. Asimismo, la incidencia de nuevos eventos de ECC se redujo en más del 50% a los 46 meses de seguimiento<sup>193</sup>. De todos modos es aventurado adscribir este notable efecto beneficioso al ALA, porque su suplementación no fue la única variable dietética en el grupo tratado respecto al grupo control. Por el contrario, en el citado estudio Alpha-Omega en pacientes con ECC previa<sup>169</sup>, la suplementación con ALA careció de efecto sobre los episodios de ECC totales o fatales.

En una revisión sistemática publicada en 2006 incluyendo 42 estudios epidemiológicos y 14 ensayos clínicos controlados, no se describió ninguna asociación entre la ingesta de ALA y la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>194</sup>. Sin embargo, un metanálisis más reciente que engloba estudios epidemiológicos con determinación de ingesta mediante cuestionarios de frecuencia de consumo y mediante biomarcadores concluye que el aumento de 1 g/día de la ingesta de ALA se traduce en una reducción de aproximadamente el 10% del riesgo de mortalidad por ECC<sup>195</sup>.

**Evidencias - Enfermedades cardiovasculares:** No hay ensayos clínicos aleatorizados con ALA en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y se ha publicado recientemente un metanálisis de estudios epidemiológicos indicando protección de la ECC fatal. **Nivel 2++.**

**Recomendación:** Aumentar la ingesta de ALA para reducir el riesgo de ECC fatal, preferentemente incrementando el consumo de nueces. **Grado C.**

**Evidencias - Factores de riesgo cardiovascular:** Resultados de estudios clínicos poco fiables porque se efectuaron con alimentos naturales ricos en ALA, no con el ácido graso puro.

**Nivel 1-**

**Recomendaciones:** La evidencia existente no permite emitir recomendaciones sobre ingesta de ALA per se, separada del consumo de los alimentos que lo contienen. **Grado D.**

**Ingesta deseable:** La ingesta deseable de ALA para la población española se sitúa en un 0,5-1,0% (0,25-2,25 g/d) de la energía diaria, obtenido preferentemente mediante el consumo de nueces, productos de soja y vegetales de hoja verde.

### 7.1.3. AGP n-3 y diabetes

A diferencia de la ingesta de AGP n-6, la de AGP n-3 de cadena larga obtenidos de pescado, marisco o suplementos de EPA y DHA no protege del desarrollo de diabetes en estudios prospectivos y, en algunos casos, aumenta moderadamente el riesgo, lo cual puede ser debido al uso de frituras con aceites poco saludables, acompañamiento del marisco con grasas no recomendables, como mantequilla, o contaminación del pescado por metales pesados. Un metanálisis reciente<sup>196</sup> de 16 estudios epidemiológicos incluyendo más de 500.000 individuos y 25.670 casos de diabetes incidente indica las siguientes asociaciones: con el consumo de pescado o marisco, por 100 g/día, RR = 1,12 (IC, 0,94-1,34); con la ingesta de EPA+DHA, por 250 mg/día, RR = 1,04 (IC, 0,97- 1,10); y con biomarcadores (contenido de EPA+DHA en plasma o membranas), por el 3 % del total de ácidos grasos, RR = 0,94 (IC, 0,75-1,17).

En el mismo metanálisis se señala que la ingesta de ALA puede tener un modesto efecto protector de la diabetes, ya que en 7 estudios con datos dietéticos la RR para 0,5 g/día era de 0,93 (IC, 0,83-1,04) y en 6 estudios con datos de biomarcadores la RR para 0,1 % del total de ácidos grasos era de 0,90 (IC, 0,80-1,0; P = 0,06)<sup>196</sup>.

#### 7.1.4. AGP n-3 y cáncer

Existe una evidencia creciente de que los AGP n-3 desempeñan un papel clave en la homeostasis celular. A partir de esta idea ha surgido la hipótesis de que alteraciones en la ingesta y/o el metabolismo de los AGP n-3 pueden modificar las funciones celulares, modificando así la progresión de las células tumorales. En este sentido, los AGP n-3 han demostrado tener propiedades antitumorales tanto *in vitro* como en modelos animales de cáncer<sup>197</sup>. No obstante, las evidencias en humanos no son tan claras y la información disponible procede solo de estudios epidemiológicos. No se han encontrado asociaciones significativas entre los cánceres paradigmáticos de la sociedad occidental (mama, próstata y colorrectal) y la ingesta de AGP n-3 de cadena larga<sup>198</sup> o el consumo de pescado<sup>199</sup>.

Desde que hace 10 años un metanálisis muy preliminar relacionara la ingesta de ALA con un mayor riesgo de cáncer de próstata<sup>200</sup>, ha habido una gran controversia sobre este tema. Desde entonces se han publicado sucesivas actualizaciones, revisiones y metanálisis<sup>197,201,202</sup>, habiéndose descrito un efecto de la ingesta de ALA sobre el riesgo de cáncer de próstata que va desde ligeramente protector<sup>149,203</sup> a neutro<sup>198</sup> o incluso a un ligero, aunque significativo, aumento del riesgo<sup>204,205</sup>. Esta heterogeneidad puede explicarse

por dos factores. El primero es la fuente del ALA (**Tabla 7.1**). Algunas fuentes, como las nueces y en menor medida la soja, aportan polifenoles, compuestos con reconocida actividad antitumoral<sup>206</sup>. Por el contrario, otras fuentes, por ejemplo la carne de res alimentada con soja, aportan también grasas saturadas, cuyo consumo se ha asociado con un riesgo aumentado de cáncer de próstata<sup>207</sup>. De esta manera, no es fácil discernir entre el efecto del ALA *per se* y el alimento matriz que lo proporciona. Por esta razón, la asociación entre el consumo de ALA y riesgo de cáncer de próstata se debería focalizar en los alimentos / patrones alimentarios que acompañan a la ingesta de este ácido graso más que en el ALA en sí mismo. El segundo factor es por la naturaleza misma de los estudios epidemiológicos. El máximo nivel de evidencia causal para la exposición a un nutriente, alimento o patrón dietético se obtiene a partir de ensayos clínicos controlados, prácticamente irrealizables en la investigación de dieta y cáncer<sup>205</sup>. Se ha publicado un estudio clínico en el que pacientes con cáncer de próstata pendientes de cirugía recibieron 30 g/día de aceite de linaza (**Tabla 1**) durante 21 días, constatándose una reducción de la proliferación tumoral en muestras quirúrgicas en comparación con un grupo similar no tratado<sup>208</sup>.

#### 7.2. Mecanismos de acción

Los mecanismos del efecto protector de los AGP n-3 se han estudiado ampliamente en los de de cadena larga, EPA y DHA. Estos ácidos grasos muestran un efecto pleiotrópico, que se obtiene a expensas de múltiples mecanismos sinérgicos, aditivos o complementarios, difícilmente separables entre sí y que aparecen a distin-

tas velocidades y en distintas dosis. Estos mecanismos se resumen en 4 puntos<sup>209</sup>:

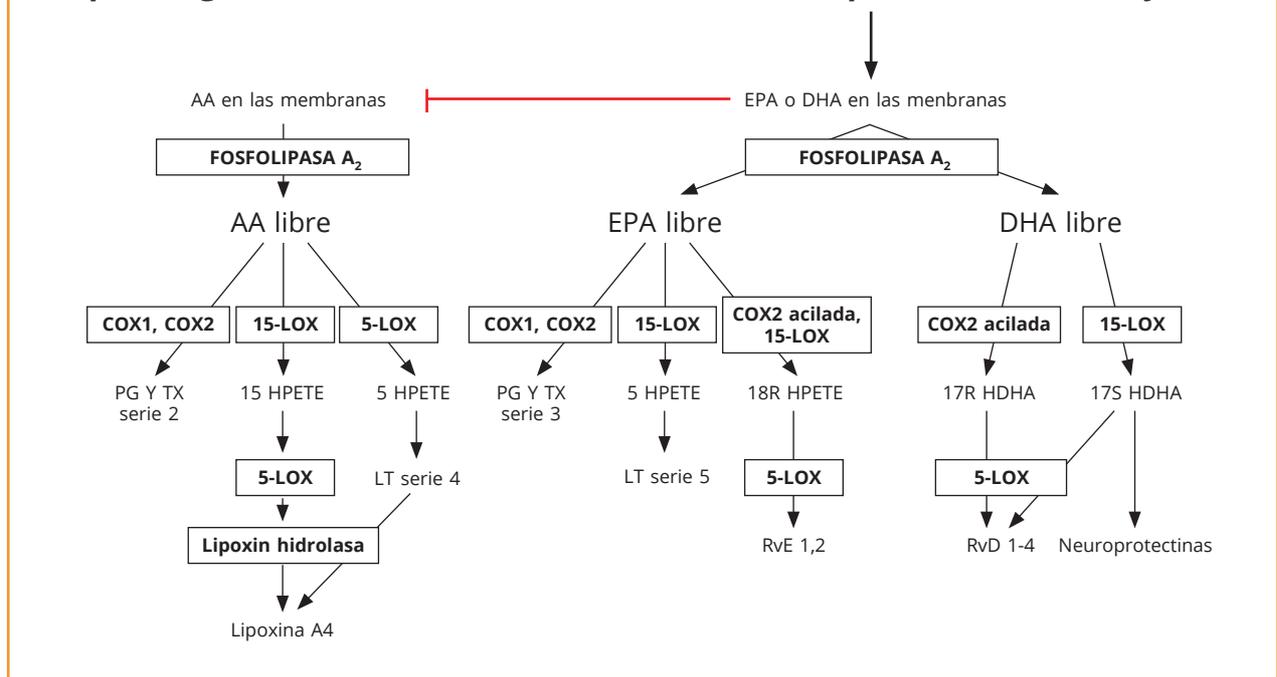
- 1) Efectos directos a nivel celular mediados por unión a receptores o sensores, en especial los receptores activados de proliferadores peroxisómicos (PPARs).
- 2) Inducción de cambios en la composición de los fosfolípidos de las membranas. Esto conlleva a) la alteración de la organización y fluidez de la membrana, afectando especialmente las fracciones conocidas como "rafts", micro-dominios con alto contenido en colesterol y AGS que están enriquecidos en proteínas de señalización; b) el EPA y el DHA, una vez liberados por acción de la fosfolipasa  $A_2$ , son sustrato y ligandos para la unión a receptores como los PPARs; y c) los ácidos grasos liberados actúan como precursores para la síntesis de eicosanoides, mediadores lipídicos de inflamación procedentes de los AGP de 20 carbonos (AA y EPA) y docosanoides, mediadores de la resolución de los procesos inflamatorios y protectores de la apoptosis de varios tipos celulares, entre lo que se encuentran las neuronas. En personas que consumen dietas occidentales, la proporción de AA / EPA en los fosfolípidos de las membranas de las células inflamatorias puede ser de 20:1 y, por lo tanto, el sustrato predominante en la obtención de eicosanoides es el AA. Cuando este ácido graso es movilizado de las membranas por acción de la fosfolipasa  $A_2$ , actúa como sustrato de enzimas como las COX y lipooxigenasas, generando eicosanoides tales como

$PGE_2$  y  $LTB_{4r}$ , con propiedades inflamatorias (**Figura 7.1**). La ingesta de EPA y DHA incrementa las proporciones de estos ácidos grasos en los fosfolípidos de la membrana de forma dosis-dependiente, pudiéndose apreciar cambios significativos tras el primer día de suplementación. La incorporación de EPA y DHA se hace a expensas del AA, de modo que hay menos sustrato disponible para la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios (efecto pasivo). Al igual que el AA, el EPA también puede ser sustrato de las COX y lipooxigenasas, originando así una familia distinta de eicosanoides, entre los que destacan las prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3 y los leucotrienos y ácidos hidroxi-eicosapentaenoicos de la serie 5, todos ellos con marcado efecto antiinflamatorio (efecto activo). Además, también se han identificado mediadores derivados del DHA, comúnmente denominados "resolvinas de la serie D", que parecen dar lugar a efectos antiinflamatorios y de resolución de la inflamación, y protectoras, especialmente neuroprotectina que protege de la apoptosis a las células neurales (**Figura 7.1**).

- 3) Afectación de las concentraciones de metabolitos u hormonas.
- 4) Otros, como la modulación del estrés oxidativo.

Por lo que respecta al ALA, aún no se conocen con exactitud los mecanismos por los que influye sobre la salud y la enfermedad. Las hipótesis apuntan a: a) actuar como simple precursor de EPA y DHA; b) competir con el LA por la maquinaria enzimática responsable de la

Figura 7.1.  
Esquema general de la síntesis de eicosanoides a partir del AA, EPA y DHA



COX, ciclooxigenasa; LOX, lipooxigenasa; PG, prostaglandinas; TX, tromboxanos; LT, leucotrienos; Rv, resolvinas. Adaptado de<sup>210</sup>.

transformación a ácidos grasos de cadena más larga e insaturada (Figura 6.1), disminuyendo así el contenido de AA en membranas (efecto pasivo); y c) interactuar de forma directa con canales iónicos o receptores como PPAR o RXR<sup>123</sup>).

### 7.3. Fuentes alimentarias

Las fuentes actuales de AGP n-3 incluyen el pescado y marisco, algas, *krill* y vegetales (Tabla 7.1). La fuente mayoritaria de EPA y DHA es el pescado, especialmente de aguas frías. El pescado azul (también denominado “pescado graso”, con >5% de grasa, como el atún, salmón, sardina, caballa, jurel, anguila, anchoa o boquerón) aporta EPA y DHA en su carne, mientras que el comúnmente denominado “pescado blanco” (o magro, <2% de grasa, como el bacalao, lenguado, merluza, dorada o rape) contiene EPA y DHA

casi únicamente en el hígado, que es la fuente habitual para obtener los denominados “aceites de pescado”. El contenido de EPA y DHA de las distintas especies marinas varía en función de la estacionalidad, de si es salvaje o procede de piscifactoría y del método de cocinado.

Como los mamíferos, los peces son incapaces de sintetizar EPA y DHA y adquieren estos ácidos grasos preformados a partir del consumo de micro-algas marinas. La creciente preocupación ecológica por el agotamiento de los caladeros de pescado en los océanos, sumada a una contaminación en aumento del pescado por metales como el mercurio, ha hecho que se plantee el cultivo de estos organismos unicelulares como una estrategia prometedora para garantizar el aporte de aceite rico en EPA y DHA de forma sostenible y continuada antes del agotamiento de los océanos. No

obstante, a fecha de hoy, estos aceites se obtienen con métodos de eficacia limitada y con un coste demasiado elevado. El *krill* antártico (*Euphasia superba*), un pequeño crustáceo que vive en mar abierto, es un importante elemento en la cadena trófica de los peces, puesto que contiene también cantidades notables de EPA y DHA. Se ha sugerido que el aceite obtenido del *krill* por presión puede constituir una fuente excelente de estos ácidos grasos. La biodisponibilidad y sostenibilidad de esta fuente están siendo investigadas actualmente.

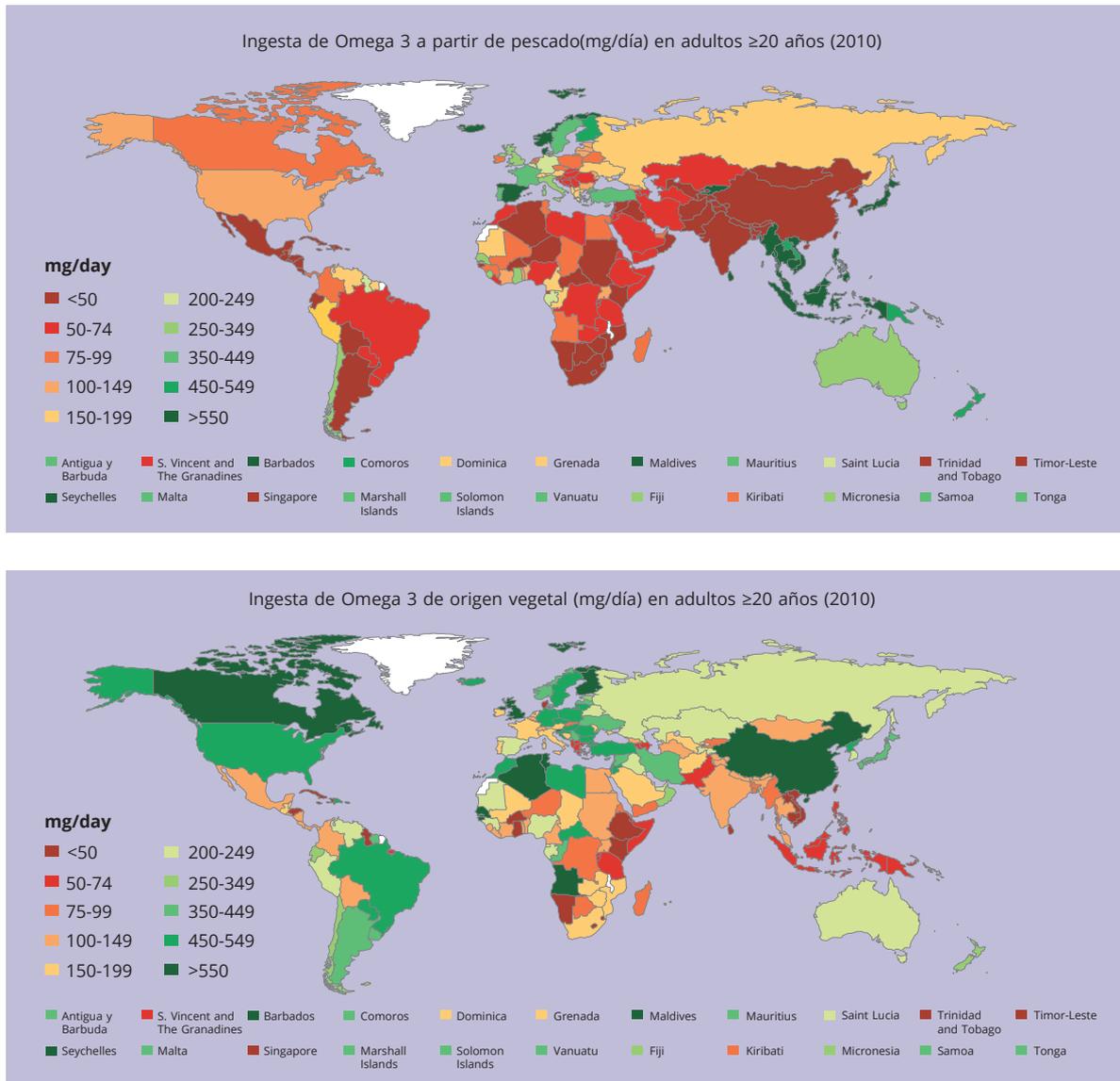
Finalmente, el ALA se obtiene a partir de vegetales, en especial las nueces y las semillas de colza, soja y lino y aceites o grasas derivadas, como margarinas. Mientras que en EEUU, países del Norte de Europa, Japón

y Brasil la fuente mayoritaria de ALA es la soja, en los países mediterráneos se obtiene sobre todo con el consumo de nueces, y en menor medida, del de aceite de oliva. Ya se ha comentado que la conversión de ALA a EPA es muy ineficiente en humanos, esencialmente debido a la competencia que existe entre este ácido graso y el LA por la enzima  $\Delta 6$ -desaturasa. Por este motivo, se ha desarrollado soja genéticamente modificada, que incorpora  $\Delta 6$ -desaturasa y produce semillas ya enriquecidas con ácido estearidónico (C18:4n-3, SDA, *stearidonic acid*; Figura 6.1). Debido a la eliminación de la competencia por la  $\Delta 6$ -desaturasa, el consumo del aceite derivado de estas semillas se traduce en una transformación mucho más eficiente en EPA en comparación con el aceite de soja convencional<sup>210</sup>.

Tabla 7.1. Contenido en ALA y AGP n-3 de cadena larga en alimentos seleccionados.

Alimento	ALA, g/ 100 g de producto	EPA+DHA g/100 g de producto
Semillas de lino	22,8	0,0
Aceite de linaza	5,3	0,0
Semillas de chía	17,8	0,0
Aceite de colza (canola)	9,1	0,0
Soja, verde, cruda	0,4	0,0
Aceite de soja	6,8	0,0
Nueces	9,1	0,0
Aceite de oliva	0,8	0,0
Bacalao	0,0	0,2
Arenque	0,0	2,0
Caballa	0,0	1,2
Salmón, piscifactoría	0,0	2,7
Salmón, salvaje	0,0	1,0
Sardina	0,0	1,0
Atún	0,0	0,9

Figura 7.2.  
Consumo global de EPA+DHA (mapa superior) y ALA (mapa inferior)  
en adultos en los últimos 20 años<sup>218</sup>.



Datos obtenidos de la US Department of Agriculture Nutrient Data Base: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>. Valores para pescadococinado, no enlatado.

## 7.4. Consumo deseable

Distintas organizaciones nacionales e internacionales han establecido recomendaciones a la población para el consumo de AGP n-3.

### 7.4.1 Recomendaciones para el ALA

Las recomendaciones para el consumo de ALA (resumidas en la Tabla 7.2) generalmente se basan en la prevención de la deficiencia de ALA, pero no en un posible efecto preventivo frente a la en-

fermedad cardiovascular u otras enfermedades crónicas.

#### 7.4.2 Recomendaciones para EPA+DHA

A diferencia de las recomendaciones para el ALA, las dirigidas a la ingesta de EPA+DHA se basan en la prevención de la mortalidad por ECC. Existe una gran diversidad de recomendaciones, como se señala en una extensa revisión<sup>217</sup>. No obstante, hay un acuerdo en recomendar un mínimo de 250 mg/día de EPA+DHA o el consumo de al menos dos raciones semanales de pescado (preferiblemente pescado azul) para la prevención primaria de la ECC. Actualmente, no se llega a satisfacer esta cantidad en la mayor parte de países (Figura 7.2). No es el caso de España, que ocupa una posición destaca-

da en los primeros puestos de consumo de EPA+DHA<sup>218</sup>. En la cohorte del estudio PREDIMED, con datos obtenidos mediante cuestionario de frecuencia de consumo en 7.447 individuos de alto riesgo cardiovascular y edad superior a 55 años, se observó un consumo basal medio de EPA+DHA de 800 mg/día, correspondiente a un 0,6% de la energía diaria<sup>94</sup>. Estas cantidades son sensiblemente superiores a los valores publicados por Ortega *et al.*<sup>35</sup> para población española de 17 a 60 años. En este estudio se reportó que la suma de EPA+DHA (550 ± 580 mg/día) no superaba los 500 mg/día en el 65% de la población analizada<sup>36</sup>. Por otra parte, los datos no publicados del estudio ENRICA señalan una ingesta de EPA+DHA del 0,4% y 0,5% de la energía en personas de menos o más de 60 años, respectivamente.

Tabla 7.2. Recomendaciones más importantes para el consumo de ALA

Fuente	Año	Recomendación
ISSFAL-workshop <sup>211</sup>	1999	2,2 g/día
<i>European Commission Eurodiet Core Report</i> <sup>212</sup>	2000	2 g/día
<i>Health Council of The Netherlands</i> <sup>213</sup>	2001	Adecuado: 1 % de la energía
<i>U.S. National Academy of Sciences</i> <sup>214</sup>	2002	0,6 – 1,2 % de la energía
<i>American Heart Association</i> <sup>215</sup>	2002	De 1,5 a 3 g/día
ISSFAL <sup>216</sup>	2004	0,7 % de la energía
FAO/OMS <sup>2</sup>	2008	Mínimo: 0,5 % de la energía
<i>European Food Safety Agency</i> <sup>10</sup>	2010	0,5 % de la energía

## 8. GRASA TOTAL

(E. Ros)

### 8.1 Grasa frente a hidratos de carbono

Hace unos 50 años se formuló la hipótesis lipídica de la aterosclerosis, según la cual la ingesta de grasa saturada aumentaba el colesterol circulante y éste, a su vez, promovía la aterosclerosis, con formación de placas de ateroma que ocasionaban oclusión arterial y subsiguientes episodios isquémicos<sup>128</sup>. Esta evidencia, junto con el temor de que el poder energético de las grasas comparado con el de los HCO y proteínas promoviera ganancia de peso si su ingesta era elevada, fue el motivo de que, hasta bien entrada la década de los 90, las guías dietéticas dirigidas a mantener la salud cardiovascular en la población occidental estuvieran firmemente dirigidas a la reducción de todo tipo de grasa dietética, no solo la saturada. Al reducir la grasa de la dieta, se aumentaba la ingesta de HCO, lo cual se creía idóneo para evitar a la vez la obesidad y las enfermedades cardiovasculares

Sin embargo, en las últimas tres décadas la reducción progresiva del consumo de grasa como porcentaje de la energía en la población, particularmente en EEUU, con un aumento concomitante del consumo de HCO, ha hecho bien poco para detener la epidemia de obesidad y diabetes en este país<sup>219</sup>. A pesar de evidencias crecientes de la futilidad de reducir la grasa total, hasta finales de los 90 persistía un acalorado debate, con autoridades en nutrición firmemente a favor y en contra de recomendar una dieta baja en grasa para toda la población<sup>220</sup>. Hoy en día está ampliamente aceptado que las dietas

relativamente altas en grasa son beneficiosas para la salud si están compuestas mayoritariamente de grasas saludable (AGM y AGP), mientras que las dietas altas en HCO, particularmente aquéllas con un alto IG, contribuyen no solo a un mayor riesgo cardiovascular, sino también de síndrome metabólico, obesidad y diabetes<sup>14,219,221-223</sup>. Uno de los motivos por los que el intercambio de HCO por grasa aumenta el riesgo cardiovascular es a través de cambios lipídicos, ya que el aumento de HCO dietético y disminución concomitante de la grasa se traduce en un aumento de los triglicéridos y reducción asociada del colesterol HDL, siendo ambas alteraciones aterogénicas características de la dislipemia de los pacientes diabéticos, a los que confiere un alto riesgo cardiovascular<sup>224</sup>.

### 8.2 Evidencia científica sobre dietas altas en grasa o hidratos de carbono y salud

Estudios epidemiológicos pioneros publicados antes del inicio de la “fiebre anti-grasa” ya mostraban con claridad que había patrones alimentarios muy altos en grasa que ofrecían una notable protección contra la ECC y que la cantidad de grasa era menos importante que la calidad para el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, los esquimales de Groenlandia tienen una baja incidencia de ECC a pesar de una dieta muy alta en grasa (pero en la que abundan los AGP n-3 de origen marino)<sup>152</sup>. Lo mismo se observó en el *Seven Countries Study*, en el cual los habitantes de la isla de Creta seguían la dieta más alta en grasa de todas las evaluadas en este estudio (pero rica en AGM de aceite

de oliva), al mismo tiempo que tenían las tasas más bajas de ECC<sup>225</sup>. Esto contrastaba con la población de Japón, donde la grasa de la dieta es baja pero también son bajas las tasas de enfermedades cardiovasculares<sup>155</sup>. La dieta cretense es emblemática de la dieta mediterránea, alta en grasa por su riqueza en AGM del aceite de oliva; en base a numerosas evidencias epidemiológicas, este patrón dietético ha sido considerado el que mejor cumple criterios de una relación causal con una baja incidencia de ECC<sup>87</sup>, que es característica del área Mediterránea.

Debe destacarse que, en una dieta baja en HCO (alta en grasa), la calidad de la grasa consumida tiene un influencia determinante sobre la salud. Así, en una publicación reciente con datos de dos grandes estudios prospectivos de EEUU, una dieta baja en HCO basada en alimentos de origen animal (aumento de AGS) se asociaba con mayor mortalidad por cualquier causa, mientras que si se basaba en alimentos vegetales (aumento de AGM y AGP n-6) se asociaba a menor mortalidad total y cardiovascular<sup>226</sup>.

A pesar de los concluyentes datos epidemiológicos sobre la inocuidad de las dietas altas en grasa y la falta de eficacia de las dietas altas en HCO sobre variables cardiometabólicas, como es habitual la mejor evidencia procede de estudios clínicos controlados. Dos grandes estudios de intervención nutricional que han examinado el efecto de una dieta baja en grasa frente a la dieta o los consejos habituales de estilo de vida sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares, el *Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial* en

mujeres postmenopáusicas<sup>227</sup> y el LOOK AHEAD en pacientes diabéticos<sup>228</sup>, han tenido ambos un notorio fracaso, al no detectar ninguna diferencia entre la dieta de intervención y la dieta control. El primero también ha fracasado en demostrar que la dieta baja en grasa podía prevenir la diabetes<sup>229</sup>.

El ya citado estudio PREDIMED, que evaluó los efectos de dos dietas mediterráneas altas en grasa, enriquecidas con aceite de oliva virgen o frutos secos, frente a consejo para evitar todo tipo de grasa, demostró una reducción significativa de enfermedades cardiovasculares del 30% con las dos dietas mediterráneas tras 5 años de intervención<sup>94</sup>, aportando una evidencia científica de primer nivel sobre el beneficio de una dieta alta en grasas saludables (rica en AGM y AGP). Debe destacarse que el consumo basal de grasa total representaba el 39% de la energía diaria, aumentando al 41% en los participantes de los dos grupos de dieta mediterránea. El PREDIMED ha aportado también evidencias de un efecto beneficioso de las dietas mediterráneas enriquecidas en grasas saludables sobre múltiples variables de riesgo cardiovascular, incluyendo la diabetes<sup>230</sup>.

**Evidencias:** Las dietas altas en grasa total son inocuas y pueden ser beneficiosas para la salud mientras la mayor parte de la grasa sea monoinsaturada y poliinsaturada – **Nivel 1++**

**Recomendación:** Puede consumirse una dieta alta en grasa total en vez de alta en CHO sin ningún peligro para la salud y con posibilidad de mejorarla, siempre que se trate de grasas insaturadas de procedencia vegetal. **Grado A.**

### 8.3 Recomendaciones

Actualmente no existen dudas sobre el hecho que la calidad de la grasa dietética es mucho más importante que la cantidad y todas las guías nutricionales y recomendaciones nacionales e internacionales aconsejan un margen de grasa total de la dieta entre 20 y 35% de la energía diaria para la población general<sup>2,10,40</sup> o los pacientes diabéticos<sup>40</sup>, lo cual se adapta a preferencias personales o culturales. En referencia a este último punto, en España se mantiene hasta cierto punto la cultura de la dieta mediterránea, alta

en grasa debido al uso diario del aceite de oliva en la cocina y en la mesa. Por esto, las encuestas alimentarias en nuestra población muestran un consumo medio de grasa total en general superior al límite de 35% de la energía diaria (datos no publicados ENRICA). En vista del éxito del estudio PREDIMED usando dietas conteniendo alrededor del 40% de la energía de grasa total, no parece que deba limitarse esta proporción mientras la mayor parte se deba al aceite de oliva u otros aceites y grasas sólidas ricas en ácidos grasos insaturados, como las margarinas.

## 9. CONCLUSIONES

Los hallazgos de la investigación nutricional, que ha experimentado una expansión geométrica en la última década, son la base de cualquier revisión de recomendaciones dietéticas. Si la grasa es un importante componente de la dieta, aún es más importante su calidad, definida por su composición en ácidos grasos. Los estudios de grandes cohortes seguidas a largo plazo están proporcionando resultados novedosos sobre el impacto específico de los distintos tipos de ácidos grasos sobre la salud. Al mismo tiempo, numerosos estudios clínicos aleatorizados, generalmente con grupos pequeños de participantes y a corto término, han contribuido a aclarar los mecanismos por los cuales determinados ácidos grasos influyen en la salud de modo beneficioso o perjudicial. Sin embargo, uno de los conceptos importantes que se están estableciendo como paradigma en las ciencias de la nutrición es que la unidad nutricional básica no son los nutrientes (ácidos grasos), sino los alimentos que los contienen (aceites comestibles procedentes de frutos o semillas, semillas, carnes, productos lácteos, frutos secos, etc.). Esto es así porque, además de los ácidos grasos, los alimentos contienen multitud de otros nutrientes, capaces de interactuar sinérgicamente o de modo antagónico los efectos de los ácidos grasos sobre vías metabólicas relevantes para la salud y la enfermedad. Esto es aún más relevante para las variadas mezclas de alimentos y nutrientes consumidas por los humanos en su dieta habitual, y en ésta última década también se ha afianzado el concepto de patrón alimentario como el más adecuado para examinar las asociaciones entre nutrición y salud o enfermedad, siendo el paradigma para nuestro país por su

inegable efecto beneficioso para la salud la dieta mediterránea tradicional. Por la abundante literatura al respecto, el foco de este documento de consenso está en los efectos de los ácidos grasos sobre las enfermedades cardiovasculares y la diabetes y sus factores de riesgo. Las evidencias sobre otras patologías crónicas prevalentes, como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas, son bastante más escasas y por ahora no permiten sacar conclusiones.

La extensa evaluación de la evidencia científica actual efectuada en este documento permite reafirmar conceptos ya conocidos sobre algunos tipos de ácidos grasos, pero también reconsiderar otros y, por tanto, revisar las recomendaciones habituales. Existen evidencias consistentes de que sustituir AGS por AGM y, sobre todo, por AGP, reduce el riesgo de ECC. Sin embargo, un concepto que se ha asentado en estos años es transgresor de normas que se creían firmemente establecidas: la ingesta de AGS no parece ser perjudicial para la salud cardiovascular. ¿Significa esto que los nutricionistas pueden ahora permitir el consumo sin límites de todos los alimentos ricos en AGS? No necesariamente, pero sí de algunos hasta hace poco considerados nocivos, tales algunos lácteos fermentados ricos en grasa, como el queso, o las carnes rojas magras. La grasa láctea se ha considerada tradicionalmente perjudicial, por lo que las guías nutricionales para la salud generalmente recomendaban lácteos bajos en grasa. Sin embargo, como se describe en la sección 3, el consumo de leche o productos lácteos afecta poco la colesterolemia, ayuda a reducir la presión arterial y no aumenta y puede incluso reducir ligeramente el riesgo de enfermedades cardiovasculares, independientemente de su contenido en

grasa. Dado que, para muchas poblaciones, los lácteos son un alimento que contribuye a una mejor calidad nutricional de la dieta, empieza a haber razones de peso para promover su consumo, especialmente el de productos fermentados como el yogur y el queso. Algo similar ha sucedido con las carnes no procesadas, que no parecen afectar el colesterol ni el riesgo cardiovascular. En cambio, el consumo de algunas carnes procesadas (beicon, salchichas, embutidos) sí aumenta el riesgo cardiovascular, debido probablemente a su alto contenido en sal y nitratos. Por esto este documento de consenso contiene una recomendación novedosa sobre la ingesta de AGS: no se establece un umbral de riesgo, pero sí se desaconsejan la mantequilla y las carnes procesadas (podríamos añadir genéricamente la limitación de productos de bollería y fritos comerciales, a pesar de la gran variedad composicional de estos alimentos).

Con respecto a los AGT, tratados en la sección 4, no hay grandes novedades: los de origen industrial, producidos por hidrogenación parcial de aceites, siguen siendo nocivos para el perfil lipídico y la salud. El bajo nivel de AGT en las margarinas en España, un hecho bien establecido desde hace más de 10 años, permite aconsejar estos productos alimenticios como fuentes importantes de ácidos grasos esenciales. Hay otros AGT, producidos en el estómago de animales rumiantes por hidrogenación bacteriana parcial de grasas insaturadas, que se encuentran en pequeñas cantidades en sus carnes y leche y se conocen como CLAs. Su consumo es marginal y si son o no nocivos como los de AGT de origen industrial está en discusión, pero no hay evidencias suficientes para establecer recomendaciones diferenciadas.

En referencia a los AGM (sección 5), característicos del aceite de oliva (ácido oleico) y por tanto de alto consumo en España, sigue prevaleciendo el concepto de su neutralidad a efectos de la salud en general, si bien existen evidencias de que su consumo puede proteger de enfermedades cardiovasculares. También está claro desde hace tiempo que una dieta rica en AGM es mejor para el perfil lipídico que una en la que abundan los HCO. Otra vez, es importante aquí el papel del alimento que lo contiene. Los AGM constituyen la grasa mayoritaria consumida por la población occidental, pero en algunas poblaciones la fuente principal son las carnes, mientras que en España y demás países mediterráneos es el aceite de oliva. De nuevo, el aceite de oliva, sobre todo si es virgen, es más que ácido oleico, y varios de los componentes minoritarios que contiene, sobre todo los polifenoles, han demostrado ser cardiosaludables. Como ejemplo, el notable efecto protector de enfermedades cardiovasculares y diabetes demostrado para la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra en el estudio PREDIMED. Por tanto, más que una recomendación de ingerir tal o cual cantidad de AGM, en España hay que insistir en el uso del aceite de oliva virgen como grasa culinaria principal.

En el caso de los AGP n-6, tradicionalmente considerados como cardioprotectores, ha habido recientemente metanálisis sesgados que lo contradecían y que han obligado a la comunidad científica nutricional a esforzarse para reevaluar estos datos y añadir nuevas evidencias, como se comenta en la sección 6. La conclusión final es que el consumo de AGP n-6 sigue protegiendo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes, aparte de ser el sustituto de

los AGS y los CHO más eficaz para mejorar el perfil lipídico. En el documento se revisa también el concepto del cociente n-6/n-3 y se desaconseja su uso por periclitado. Por la utilización habitual en España de aceite de oliva y el escaso consumo de aceites de semillas o grasas de untar derivadas de los mismos, la ingesta habitual de AGP n-6 en nuestro país está en el límite bajo de las recomendaciones internacionales, lo cual indica un papel para las modernas margarinas y otras grasas de untar, ricas en AGP y desprovistas de AGT.

El papel de protección cardiovascular de los AGP n-3 de cadena larga y origen marino (EPA y DHA) estaba firmemente establecido pero en la última década este concepto ha sido sacudido por varios grandes estudios clínicos controlados que han usado suplementos de AGP n-3 en pacientes con enfermedad vascular previa y no han conseguido reducir las tasas de nuevos eventos. En la sección 7 de este documento se discuten las razones del fracaso de estos estudios y se concluye que los AGP n-3 de cadena larga continúan siendo cardioprotectores. También se subraya que en España sigue habiendo un alto consumo de pescado y nuestras necesidades mínimas de EPA y DHA para la protección primaria cardiovascular suelen estar cubiertas. Sin embargo, el pescado es también fuente de controversias, tanto por motivos ecológicos (agotamiento de pesquerías por pesca masiva) como sanitarios (posibilidad de contaminación, especialmente por mercurio). Por su baja transformación en AGP n-3 de cadena larga, el ALA de origen vegetal, que abunda en las nueces y otras semillas, como el lino y la soja y aceites derivados, no puede considerarse en sentido estricto una fuente alternati-

va de estos ácidos grasos. Sin embargo, si bien faltan más evidencias, empieza a haber datos de estudios epidemiológicos de que la ingesta de ALA puede proteger frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Aquí también cabe considerar la fuente de ALA, pues las semillas o aceites derivados que lo contienen son matrices complejas con muchos más nutrientes capaces de tener un impacto sobre vías metabólicas conduciendo a una mejor salud. Las recomendaciones internacionales sobre ingesta deseable de ALA la sitúan en unos 2 g al día o 0,5-1% de la energía total, lo cual se puede satisfacer fácilmente comiendo un puñado diario de nueces.

Finalmente, como se discute en la sección 8, en los últimos años se ha reafirmado el concepto de que una dieta baja en grasa y, por tanto, alta en HCO, es inútil para prevenir enfermedades cardiovasculares o diabetes. También se ha confirmado, en gran medida gracias al estudio PREDIMED, que un patrón alimentario rico en grasa y en AGM y nutricionalmente completo, como es la dieta mediterránea, no promueve aumento de peso y es idóneo para la salud cardiovascular.

Esperamos que este documento de consenso sobre grasas y aceites en la alimentación de los españoles sea útil para dietistas-nutricionistas y otros profesionales que dan consejo dietético y les permita hacerlo de una manera razonada y acorde con la última evidencia científica.

En el futuro, la FESNAD acometerá documentos de consenso adicionales sobre grasas y aceites en la alimentación de otras poblaciones españolas que incluyan, lactantes, niños, adolescentes, mujeres gestantes y lactante.

## 10. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

#### Evidencia científica de los efectos de los AGS sobre la salud

##### Efectos sobre el perfil lipídico

**Evidencia:** la ingesta de AGS en comparación con HCO aumenta significativamente el colesterol total y el colesterol LDL y moderadamente el colesterol HDL. La sustitución de AGS de la dieta por AGP o AGM disminuye el colesterol total y el LDL y ligeramente el colesterol HDL. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** sustituir AGS por AGP o AGM para mejorar el perfil lipídico. **Grado A.**

##### Efectos sobre el riesgo cardiovascular

**Evidencia:** La sustitución de AGS de la dieta por AGP disminuye el riesgo de ECC. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** Sustituir AGS por AGP para disminuir el riesgo de ECC. **Grado A.**

##### Efectos de AGS específicos sobre el perfil lipídico y el riesgo de ECC

**Evidencia:** La ingesta de ácido esteárico, en relación con otros AGS, se asocia con una discreta mejoría del perfil lipídico, si bien no hay evidencias que demuestren una mejoría del riesgo cardiovascular y que apoyen hacer recomendaciones específicas para los distintos tipos de AGS. **Nivel 3.**

**Recomendación:** No hay pruebas suficientes sobre indicadores de riesgo cardiovascular para apoyar diferentes recomendaciones sobre AGS específicos. **Grado D.**

#### Ingesta deseable de AGS

**Evidencia:** Excepto si se sustituyen por AGP o AGM, la reducción de AGS de la dieta carece de efecto sobre el riesgo cardiovascular y de diabetes. **Nivel 2++**

**Recomendación:** Con los datos actuales no es oportuno establecer un umbral preciso de ingesta recomendada de AGS en la población española, pero se recomienda reducir el consumo de alimentos que los contienen en exceso, como la mantequilla, así como de alimentos que, además de AGS, pueden contener compuestos nocivos, como la mantequilla y algunas carnes procesadas. **Grado B.**

### ÁCIDOS GRASOS TRANS

#### Evidencia científica de sus efectos sobre la salud

**Evidencias:** A partir de una ingesta del 2% de la energía, los AGT se relacionan con diversos factores de riesgo cardiovascular y contribuyen a aumentar el riesgo de ECC. **Nivel 1+.**

**Recomendación:** La ingesta de AGT debe ser lo más baja posible no debe superar el 1% de la energía total. En consecuencia, al establecer objetivos y recomendaciones de nutrientes, debe considerarse limitar la ingesta de AGT. **Grado B.**

#### Distinción entre AGT producidos por hidrogenación parcial industrialmente y de modo natural por las bacterias del rumen

**Evidencias:** La evidencia disponible es insuficiente para determinar si existe alguna diferencia entre los AGT de distintas fuentes (procedentes de rumiantes o de producción industrial) en relación al riesgo de ECC. **Nivel 1-.**

**Recomendaciones:** No se puede aconsejar la ingesta de AGT procedentes del rumen esperando efectos saludables por falta de evidencias suficientes. **Grado D.**

## ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS

### Evidencia científica de sus efectos sobre la salud

#### Enfermedades cardiovasculares

**Evidencias:** Las dietas ricas en AGM tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular. **Nivel 1+.**

**Recomendación:** Consumir AGM como fuente principal de grasa de la dieta en sustitución de los AGS o los CHO para mejorar el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular. **Grado A.**

#### Control glucémico y diabetes

**Evidencias:** Los resultados de los estudios que han evaluado el papel de los AGM sobre la sensibilidad a la insulina y el riesgo de diabetes son contradictorios, pero en general se ha encontrado un efecto beneficioso cuando sustituyen a los AGS o los HCO. **Nivel 2+.**

**Recomendación:** Consumir AGM en sustitución de AGS o CHO en el contexto de una dieta mediterránea para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de desarrollar diabetes. **Grado C.**

#### Cáncer

**Evidencias:** Los AGP n-6 no parecen tener ningún papel en la prevención del cáncer. Evidencia 2+.

**Recomendación:** No debe promoverse el consumo de AGP n-6 para prevenir el cáncer. **Grado B.**

**Ingesta deseable:** El rango de ingesta deseable de AGM, establecida por diferencia entre la ingesta de AGS y AGP, debe situarse entre el 12 y el 30% de la energía de la dieta (27-67 g/d). En base a los datos del estudio PREDIMED, la ingesta deseable de AGM para la población española es de un

20 a 25% de la energía diaria (45-55 g/d) y la fuente principal debe ser el aceite de oliva virgen.

## ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS n-6

### Evidencia científica de los efectos de los AGP n-6 sobre la salud

#### Factores de riesgo cardiovascular

**Evidencias:** Cuando sustituyen a dietas ricas en AGS o CHO, las dietas ricas en AGP n-6 tienen efecto hipocolesteromiante. **Nivel 1++**

**Recomendación:** Sustituir AGS o CHO por AGP n-6 para reducir el colesterol. **Grado A.**

#### Riesgo de enfermedades cardiovasculares

**Evidencia:** La ingesta de AGP n-6 es beneficiosa para el riesgo cardiovascular. **Nivel 1+.**

**Recomendación:** Aumentar la ingesta de AGP n-6 hasta un 10% de la energía diaria para reducir el riesgo cardiovascular. **Grado A.**

#### Protección de diabetes

**Evidencia:** La ingesta de AGP n-6 es beneficiosa para el riesgo de diabetes. **Nivel 2++.**

**Recomendación:** Aumentar la ingesta de AGP n-6 hasta un 10% de la energía diaria para reducir el riesgo de diabetes. **Grado B.**

#### Riesgo de cáncer

**Evidencias:** Los AGP n-6 no parecen tener ningún papel en la prevención del cáncer. Evidencia 2+.

**Recomendación:** No debe promoverse el consumo de AGP n-6 para prevenir el cáncer. **Grado B.**

**Ingesta deseable de AGP n-6**

La ingesta deseable de AGP n-6 totales para la población española se sitúa entre un 5 y un 10% de la energía diaria (10-20 g/d). Son recomendables todas las fuentes vegetales de AGP n-6 (semillas y aceites derivados, margarinas).

**ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS n-3****Evidencia científica de los efectos de los AGP n-3 de cadena larga sobre la salud****Enfermedades cardiovasculares**

**Evidencias:** Los estudios epidemiológicos indican de manera consistente una reducción de eventos cardiovasculares asociados al consumo de pescado y aceites de pescado ricos en EPA+DHA. **Nivel 2++.** Los resultados de estudios clínicos y metanálisis de los mismos son contradictorios. **Nivel 1-.**

**Recomendación:** Consumir pescado o marisco al menos 3 veces por semana, dos de ellas en forma de pescado azul, para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. **Grado C.**

**Factores de riesgo cardiovascular**

**Evidencias:** Hay evidencias claras de un efecto beneficioso dosis-dependiente de los AGP n-3 de cadena larga en la hipertrigliceridemia, un discreto efecto reductor de la presión arterial y posibles efectos beneficiosos en restenosis arterial post-angioplastia y sobre el ritmo cardíaco. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** Ingerir 2-4 g de aceite de pescado conteniendo EPA+DHA para reducir los triglicéridos en la hipertrigliceridemia grave resistente al tratamiento convencional. **Grado A.**

**Ingesta deseable:** La ingesta deseable de AGP n-3 de cadena larga para la población española se sitúa en un 0,1-1,0% de

la energía diaria (0,25-2,25 g), obtenidos a partir del consumo de pescado azul, preferentemente de pequeño tamaño (arenque, caballa, sardina, salmonete, etc.) para evitar la posible ingesta de contaminantes (mercurio y dioxinas) en grandes depredadores, como el atún y el pez espada.

**Evidencia científica de los efectos del ALA sobre la salud****Enfermedades cardiovasculares**

**Evidencias.** No hay ensayos clínicos aleatorizados con ALA en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y se ha publicado recientemente un metanálisis de estudios epidemiológicos indicando protección de la ECC fatal. **Nivel 2++.**

**Recomendación:** Aumentar la ingesta de ALA para reducir el riesgo de ECC fatal, preferentemente incrementando el consumo de nueces. **Grado C.**

**Factores de riesgo cardiovascular:**

**Evidencia:** Resultados de estudios clínicos poco fiables porque se efectuaron con alimentos naturales ricos en ALA, no con el ácido graso puro. **Nivel 1-.**

**Recomendaciones:** La evidencia existente no permite emitir recomendaciones sobre ingesta de ALA per se, separada del consumo de los alimentos que lo contienen. **Grado D.**

**Ingesta deseable:** La ingesta deseable de ALA para la población española se sitúa en un 0,5-1,0% de la energía diaria, obtenido preferentemente mediante el consumo de nueces, productos de soja y vegetales de hoja verde.

**GRASA TOTAL DE LA DIETA****Evidencia científica sobre dietas altas en grasa o hidratos de carbono y salud**

**Evidencias:** Las dietas altas en grasa total son inocuas y pueden ser beneficiosas para la salud mientras la mayor parte de la grasa sea monoinsaturada y poliinsaturada. **Nivel 1++.**

**Recomendación:** Puede consumirse una dieta alta en grasa total en vez de alta en CHO sin ningún peligro para la salud y con

posibilidad de mejorarla, siempre que se trate de grasas insaturadas de procedencia vegetal. **Grado A.**

**Ingesta deseable:** El rango de ingesta deseable de grasa total para la población española puede variar entre un 20% y un 40% de la energía diaria.

## 11. FINANCIACIÓN, AGRADECIMIENTOS

*Este documento de consenso se ha financiado gracias a la contribución de Unilever SA. según las condiciones establecidas por el contrato de colaboración firmado con la FESNAD. El Comité de redacción de este consenso quiere manifestar su agradecimiento, en primer lugar, a Unilever, que ha hecho posible la realización de este documento facilitando la logística necesaria para la adecuada labor del grupo de trabajo constituido. Los autores manifiestan que la entidad que financió el consenso no participó en el diseño, recolección, análisis o interpretación de los datos, respetando en todo momento la independencia de criterio de todos los miembros de dicho grupo, y que nunca se han visto afectados por los posibles intereses comerciales.*

## 12. REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336.
2. FAO. Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation. *FAO ISSN 1014-2916 FAO ISBN 978-92-5-30673361*. 2010: 1-166.
3. Sánchez Pozo A, Gil Hernández A. Metabolismo lipídico tisular. En: *Tratado de Nutrición. Bases Fisiológicas Y Bioquímicas de La Nutrición*. 2nd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010:277-301.
4. Ethinger S. Macronutrients: carbohydrates, proteins and lipids. In: Mahan LK S-SS, ed. *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy*. USA, Saund.; 2000:37-74.
5. Valenzuela Bonanome A, Uauy Dagach R. Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos. En: Gil A ed. *Tratado de Nutrición 2a Edición (Tomo I): Bases Fisiológicas Y Bioquímicas de La Nutrición*. Madrid. 2da ed. Madrid; 2010:303-320.
6. Gil Hernández A, Sanchez de Medina Contreras F. Comunicación intercelular: hormonas, eicosanoides y citoquinas. En Gil A, ed. *Tratado de Nutrición*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010:43-81.
7. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L. *Tablas de Composición de Alimentos*. 2ª ed. Madrid: Pirámide; 2009.
8. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1001-8.
9. Hulshof KF, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, et al. Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 143-57.
10. EFSA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J* 2010; 8(3)1461 2010: 1461.
11. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, et al. 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: 1146-55.
12. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the replacement of mixtures of saturated fatty acids (SFAs) as present in foods or diets with mixtures of monounsaturated fatty acids (MUFAs) and/or mixtures of polyunsaturated fatty. *EFSA J* 2011;9(4)2069 2011: 2069.
13. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to foods with reduced amounts of saturated fatty acids (SFAs) and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 620, 671, 4332) pursuant to Article 13(1) of Regulation. *EFSA J* 2011;9(4)2062 2011: 2062.
14. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1764-8.
15. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
16. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-46.
17. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;55:173-201.
18. Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;130:1568-78.
19. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 398-406.
20. Scarborough P, Rayner M, van Dis I, et al. Meta-analysis of effect of saturated fat intake on cardiovascular disease: overadjustment obscures true associations. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 458-9; author reply 459.
21. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort

- studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
22. Hu FB. Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1541-2.
  23. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1455-61.
  - 23a. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010;45:893-905
  24. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2010;91:46-63.
  25. German JB, Gibson RA, Krauss RM, *et al.* A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *Eur J Nutr* 2009;48:191-203.
  - 25a. Huth PJ, Park KM. Influence of Dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr* 2012; 3: 266-85,
  - 25b. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 2010; 45: 925-39.
  26. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, *et al.* Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 158-71.
  27. Aune D, Norat T, Romundstad P, *et al.* Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1066-83.
  - 27a. Gao D, Ning N, Wang C, *et al.* Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e73965.
  - 27b. Tong X, Dong J-Y, Wu Z-W, Li W, Qin L-Q. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1027-31.
  28. O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, *et al.* Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2013; 103: e31-42.
  - 28a. Patterson E, Larsson SC, Wolk A, Akesson A. Association between dairy food consumption and risk of myocardial infarction in women differs by type of dairy food. *J Nutr* 2013; 143: 74-9.
  29. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121: 2271-83.
  30. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, *et al.* Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1088-96.
  31. Rohrmann S, Overvad K, Bueno de Mesquita HB, *et al.* Meat consumption and mortality-results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med* 2013; 11: 63.
  32. Micha R, Michas G, Lajous M, *et al.* Processing of meats and cardiovascular risk: time to focus on preservatives. *BMC Med* 2013; 11: 136.
  33. Li D, Siriamornpun S, Wahlqvist ML, *et al.* Lean meat and heart health. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14: 113-9.
  34. Harika RK, Eilander A, Alsema M, *et al.* Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Ann Nutr Metab* 2013; 63: 229-38.
  35. Ortega Anta RM, González Rodríguez LG, Villalobos Cruz T, *et al.* Food sources and adequacy of intake of omega 3 and omega-6 fatty acids in a representative sample of Spanish adults. *Nutr Hosp* 2013; 28: 2236-45.
  36. Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
  37. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *Br J Nutr* 2012; 107 Suppl: S8-22.
  38. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, *et al.* Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American

Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidem. *Circulation* 2009; 119: 902-7.

39. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
40. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960-84.
41. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S120-43.
42. Lichtenstein AH. Dietary trans fatty acids and cardiovascular disease risk: Past and present. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:433.
43. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the presence of trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids. EFSA J 81. 2004:1-49. Available at: <http://www.efsa.europa.eu/it/scdocs/doc/s81.pdf>. Accessed September 23, 2014.
44. Stender S, Astrup A, Dyerberg J. A trans European Union difference in the decline in trans fatty acids in popular foods: a market basket investigation. *BMJ Open* 2012; 2(5): pii: e000859.
45. Burdaspal Pérez PA, Ledgarda Gómez TM, Corrales Ruyra ML, Delgado Cobos P. Análisis de la composición grasa de diversos alimentos comerciali - zados en España. *Rev del Com Científico de la AESAN, N° 11* 2010: 69-80.
46. Griguol V, Vicario I. Contenido en ácidos grasos Trans de las Margarinas. Evolución en las últimas décadas y tendencias actuales. *ALAN* 2005; 55: 367-374.
47. Riobó P, Breton I. Informe FESNAD sobre la ingesta de ácidos grasos Trans y su importancia en la salud España. *FESNAD* 2013: 1-20.
48. Hernandez Abascal N, Boatella Riera J. Contenidos de isómeros trans de los ácidos grasos en margarinas. *Grasas y aceites* 1988: 348-352.
49. Fernandez San Juan PM. Acidos grasos trans-insaturados: estudio de su contenido en margarinas y grasas comestibles. *Aliment Equipos y Tecnol* 1991; (Ene-Feb): 281-284.
50. Alonso L, Fraga MJ, Juárez M. Determination of trans fatty acids and fatty acid profiles in margarines marketed in Spain. *J Am Oil Chem Soc.* 2000; 77: 131-136.
51. Larqué E, Garaulet M, Perez Lamas F, et al. Composición en ácidos grasos de las margarinas de mayor consumo en España y su importancia nutricional. *Grasas y aceites* 2003: 65-70.
52. Valenzuela A. Acidos grasos con isomería trans. Situación de consumo en Latinoamérica y alternativas para su sustitución. *Rev Chil Nutr* 2008: 35:172-180.
53. Monge-Rojas R, Colón-Ramos U, Jacoby E, et al. Voluntary reduction of trans-fatty acids in Latin America and the Caribbean: current situation. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29: 126-9.
54. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-13.
55. Kiage JN, Merrill PD, Judd SE, et al, Intake of trans fat and incidence of stroke in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1071-6.
55. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nut* 2009; 63 Suppl 2: S5-21.
56. Kiage JN, Merrill PD, Robinson CJ, et al. Intake of trans fat and all-cause mortality in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1121-8.
57. Uauy R, Aro A, Clarke R, et al. WHO scientific update on trans fatty acids (TFA). *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S68-S75.
58. Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:335-44.
59. Aronis KN, Khan SM, Mantzoros CS. Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1093-9.
60. Risérus U. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:100-5.

61. Chajès V, Thiébaud ACM, Rotival M, *et al.* Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1312–20.
62. Thompson AK, Shaw DI, Minihane AM, Williams CM. Trans-fatty acids and cancer: the evidence reviewed. *Nutr Res Rev* 2008;21:174–88.
63. Gebauer SK, Chardigny JM, Jakobsen MU, *et al.* Effects of ruminant trans fatty acids on cardiovascular disease and cancer: a comprehensive review of epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Adv Nutr* 2011;2:332–54.
64. Gebauer SK, Psota TL, Kris-Etherton PM. The diversity of health effects of individual trans fatty acid isomers. *Lipids* 2007;42:787–99.
65. Lichtenstein AH, Erkkilä AT, Lamarche B, *et al.* 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.
66. Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:967–76.
67. Koh-Banerjee P, Chu N-F, Spiegelman D, *et al.* Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003;78:719–27.
68. Chardigny J-M, Destailats F, Malpuech-Brugère C, *et al.* Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:558–66.
69. Sjogren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, *et al.* Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 2004;134:1729–35.
70. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA, *et al.* Acute oral safety study of dairy fat rich in trans-10 C18:1 versus vaccenic plus conjugated linoleic acid in rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48:591–8.
71. Lock AL, Horne CAM, Bauman DE, Salter AM. Butter naturally enriched in conjugated linoleic acid and vaccenic acid alters tissue fatty acids and improves the plasma lipoprotein profile in cholesterol-fed hamsters. *J Nutr* 2005;135:1934–9.
72. Tyburczy C, Major C, Lock AL, *et al.* Individual trans octadecenoic acids and partially hydrogenated vegetable oil differentially affect hepatic lipid and lipoprotein metabolism in golden Syrian hamsters. *J Nutr* 2009;139:257–63.
73. Bendtsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:773–83.
74. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1132S–1136S.
75. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1203–11.
76. Onakpoya IJ, Posadzki PP, Watson LK, *et al.* The efficacy of long-term conjugated linoleic acid (CLA) supplementation on body composition in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr* 2012;51:127–34.
77. Downs SM, Thow AM, Leeder SR. The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence. *Bull World Health Organ* 2013;91:262–9H.
78. León C. Contenido en ácidos grasos trans en alimentos, niveles de ingesta e influencia sobre la salud. *VOX Paediatr* 2003;11:43–45.
79. Hodson L, Fielding BA. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? *Prog Lipid Res* 2013;52:15–42.
80. Ratnayake WMN, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab* 2009;55:8–43..
81. Gillingham LG, Harris-Janzen S, Jones PJH. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids* 2011;46:209–28.
82. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2012;4:1989–2007.

83. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011;59:176-86.
84. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1251-6.
85. Terés S, Barceló-Coblijn G, Benet M, et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13811-6.
86. Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev* 2009;22:18-38.
- 86a. Miura K, Stamler J, Brown IJ, et al.; INTERMAP Research Group. Relationship of dietary monounsaturated fatty acids to blood pressure: the International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure. *J Hypertens* 2013;31:1144-50.
87. Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
88. Warensjö E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:203-9.
89. Kastorini CM, Millionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.
90. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124:841-51.
91. Tierney AC, McMonagle J, Shaw DI, et al. Effects of dietary fat modification on insulin sensitivity and on other risk factors of the metabolic syndrome-LIPGENE: a European randomized dietary intervention study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:800-9.
92. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.
93. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:20-6.
94. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
95. Martínez-González MÁ, Toledo E, Arós F, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation* 2014;130:18-26.
96. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
97. Doménech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014;64:69-76.
98. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014;12:78.
99. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:284-94.
100. Ros E, Hu FB. Consumption of plant seeds and cardiovascular health: epidemiological and clinical trial evidence. *Circulation* 2013;128:553-65.
101. Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 2009;48:44-51.
102. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycemic control in patients with abnormal glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011;58:290-6.
103. Sala-Vila A, Cofán M, Mateo-Gallego R, et al. Inverse association between serum phospholipid oleic acid and insulin resistance in subjects with primary dyslipidaemia. *Clin Nutr* 2011;30:590-2.
104. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312-9.

105. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:577S-582S.
106. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78:617S-625S.
107. Beysen C, Karpe F, Fielding BA, et al. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia* 2002;45:1533-41.
108. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;77:605-11.
109. López S, Bermúdez B, Pacheco YM, et al. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008;88:638-44.
110. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, et al. Macronutrient intake and type 2 diabetes risk in middle-aged Australian women. Results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Public Health Nutr* 2014;17:1587-94.
111. Shadman Z, Khoshniat M, Poorsoltan N, et al. Association of high carbohydrate versus high fat diet with glycosylated hemoglobin in high calorie consuming type 2 diabetics. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12:27.
112. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:414-28.
113. Lee MM, Lin SS. Dietary fat and breast cancer. *Annu Rev Nutr* 2000;20:221-48.
114. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002;113:63S-70S.
115. Khodarahmi M, Azadbakht L. The association between different kinds of fat intake and breast cancer risk in women. *Int J Prev Med* 2014;5:6-15.
116. Hashim YZHY, Eng M, Gill CIR, et al. Components of olive oil and chemoprevention of colorectal cancer. *Nutr Rev* 2005;63:374-86.
117. Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, et al. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis* 2011;10: 127.
118. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010. *Curr Pharm Des* 2011;17:805-12.
119. Escrich E, Solanas M, Moral R, et al. Modulatory effects and molecular mechanisms of olive oil and other dietary lipids in breast cancer. *Curr Pharm Des* 2011;17:813-30.
120. Casaburi I, Puoci F, Chimento A, et al. Potential of olive oil phenols as chemopreventive and therapeutic agents against cancer: a review of in vitro studies. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:71-83.
121. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
122. Bistrian BR. Clinical aspects of essential fatty acid metabolism: Jonathan Rhoads Lecture. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:168-75.
123. Barceló-Coblijn G, Murphy EJ. Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Prog Lipid Res* 2009;48:355-74.
124. Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:161-8.
125. Uauy R, Hoffman DR, Mena P, et al. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003;143:S17-25.
126. Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc* 2000;59:3-15.
127. Zevenbergen H, de Bree A, Zeelenberg M, et al. Foods with a high fat quality are essential for healthy diets. *Ann Nutr Metab* 2009;54:15-24.
128. KGordon T. The diet-heart idea: outline of a history. *Am J Epidemiol* 1988;127:220-5.
129. Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957;273:959-66.
130. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, et al. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-83.
131. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and

polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202.

132. Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989;321:436-41.
133. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
134. Clarke R, Frost C, Collins R, *et al.* Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.
135. Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1029-41.
136. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, *et al.* Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1003-12.
137. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007;193:1-10.
138. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, *et al.* Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013;346:e8707.
139. Park S-Y, Kolonel LN, Henderson BE, *et al.* Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:216-28.
138. Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, *et al.* Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer* 2012;64:1131-42.
139. Woodhill JM, Palmer AJ, Leelarthaepin B, *et al.* Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1978;109:317-30.
140. Park S-Y, Kolonel LN, Henderson BE, *et al.* Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:216-28.
141. Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, *et al.* Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer* 2012;64:1131-42.
142. Murff HJ, Shu X-O, Li H, *et al.* Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011;128:1434-41.
143. Thiébaud ACM, Chajès V, Clavel-Chapelon F, *et al.* Unsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: epidemiological data review. *Bull Cancer* 2005;92:658-69.
144. Thiébaud ACM, Chajès V, Gerber M, *et al.* Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2009;124:924-31.
145. Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, *et al.* Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:516-25.
146. Murff HJ, Shu X-O, Li H, *et al.* A prospective study of dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2283-91.
147. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, *et al.* Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2011;129:1718-29.
148. Murff HJ, Shrubsole MJ, Cai Q, *et al.* Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk. *Am J Clin Nutr* 2012;95:703-12.
149. Chua ME, Sio MCD, Sorongon MC, *et al.* Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 Fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer* 2012;2012:826254.
150. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:674-88.
151. Harris WS. The omega-6/omega-3 ratio and cardiovascular disease risk: uses and abuses. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:453-9.

152. Dyerberg J, Bang HO, Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28:958-66.
153. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, *et al.* Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008;118:2702-9.
154. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, *et al.* An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
155. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:278-86.
156. Gabriel R, Alonso M, Segura A, *et al.* Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev española Cardiol* 2008;61:1030-40.
157. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, *et al.* Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:239-43.
158. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, *et al.* Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006;113:195-202.
159. Welch AA, Lund E, Amiano P, *et al.* Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 2002;5:1273-85.
160. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, *et al.* Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
161. Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol* 2012;23:554-9.
160. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-67.
161. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, *et al.* Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
162. Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol* 2012;23:554-9.
163. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
164. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
165. Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ, *et al.* Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
166. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
167. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.
168. Rauch B, Schiele R, Schneider S, *et al.* OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
169. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
170. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
171. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, *et al.* n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
172. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, *et al.* n-3 fatty acids in patients with multiple

cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-8.

173. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-18.
174. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, et al. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107:S201-13.
175. Kwak SM, Myung S-K, Lee YJ, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
176. Trikalinos TA, Moorthy D, Chung M, et al. Concordance of randomized and nonrandomized studies was unrelated to translational patterns of two nutrient-disease associations. *J Clin Epidemiol* 2012;65:16-29.
177. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
178. Casula M, Soranna D, Catapano AL, et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* 2013;14:243-51.
179. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:470-5.
180. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:52D-61D.
181. McLennan PL. Cardiac physiology and clinical efficacy of dietary fish oil clarified through cellular mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1333-56.
182. Thies F, Garry JMC, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:477-85.
183. De Goede J, Verschuren WMM, Boer JMA, et al. Alpha-linolenic acid intake and 10-year incidence of coronary heart disease and stroke in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands. *PLoS One* 2011;6:e17967.
184. Campos H, Baylin A, Willett WC. Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:339-45.
185. Mozaffarian D. Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Altern Ther Health Med* 2005;11:24-30.
186. Fretts AM, Mozaffarian D, Siscovick DS, et al. Associations of plasma phospholipid and dietary alpha linolenic acid with incident atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e003814.
187. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009;120:2315-21.
188. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004;134:2991-7.
189. West SG, Krick AL, Klein LC, et al. Effects of diets high in walnuts and flax oil on hemodynamic responses to stress and vascular endothelial function. *J Am Coll Nutr* 2010;29:595-603.
190. Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;90:56-63
191. Egert S, Kannenberg F, Somoza V, et al. Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans. *J Nutr* 2009;139:861-8.
192. SDe Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of

- the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–85.
193. De Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Clin Invest Med* 2006;29:154–8.
  194. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5–17.
  195. Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1262–73.
  196. Wu JHY, Micha R, Imamura F, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107:S214–27.
  197. Azrad M, Turgeon C, Demark-Wahnefried W. Current evidence linking polyunsaturated fatty acids with cancer risk and progression. *Front Oncol* 2013;3:224.
  198. Gerber M. Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. *Br J Nutr* 2012;107:S228–39.
  199. Sala-Vila A, Calder PC. Update on the relationship of fish intake with prostate, breast, and colorectal cancers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011;51:855–71.
  200. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 2004;134:919–22.
  201. Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int* 2011;107:1348–59.
  202. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol* 2005;44:277–81.
  203. Carayol M, Grosclaude P, Delpierre C. Prospective studies of dietary alpha-linolenic acid intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010;21:347–55.
  204. Carleton AJ, Sievenpiper JL, de Souza R, et al. Case-control and prospective studies of dietary  $\alpha$ -linolenic acid intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(5) pii: e002280.
  205. Simon JA, Chen Y-H, Bent S. The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1558S–1564S.
  206. Cimino S, Sortino G, Favilla V, et al. Polyphenols: key issues involved in chemoprevention of prostate cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:632959.
  207. Gathirua-Mwangi WG, Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:96–109.
  208. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3577–87.
  209. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr* 2012;142:592S–599S.
  210. Deckelbaum RJ, Calder PC, Harris WS, et al. Conclusions and recommendations from the symposium, Heart Healthy Omega-3s for Food: Stearidonic Acid (SDA) as a Sustainable Choice. *J Nutr* 2012;142:641S–643S.
  211. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999;43:127–30.
  212. European Commission: Core report Nutrition & Diet for Healthy Lifestyles in Europe Science & Policy Implications. *Health Consum Protection* 2000. Disponible: [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_determinants/life\\_style/nutrition/report01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/report01_en.pdf). Accessed October 8, 2014.
  213. Dietary reference intakes: energy, proteins, fats, and digestible carbohydrates. Disponible: <http://www.gr.nl/sites/default/files/0119ER.PDF>. Accessed October 20, 2014.
  214. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747–57.
  215. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Disponible: <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309085373>. Accessed October 20, 2014.
  216. International Society for the study of fatty acids and lipids. Intake of PUFA in Healthy Adults. Disponible: <http://www.issfal.org/statements/pufa-recommendations/>

- statement-3. Accessed October 8, 2014.
217. GOED. Global Recommendations for EPA and DHA Intake. Disponible: file:///C:/Users/Nancy/Downloads/Global%20Omega-3%20Intake%20Recommendations.pdf. Accessed October 20, 2014.
218. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, *et al.* Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
219. Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med* 2002;113 Suppl :47S-59S.
220. Connor WE, Connor SL. Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? The case for a low-fat, high-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 1997;337:562-3.
221. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337:1491-9.
222. Halton TL, Willett WC, Liu S, *et al.* Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991-2002.
223. Zarraga IGE, Schwarz ER. Impact of dietary patterns and interventions on cardiovascular health. *Circulation* 2006;114:961-73.
224. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000;71:412-33.
225. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, *et al.* The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:903-15.
226. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, *et al.* Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
227. Howard B V, Van Horn L, Hsia J, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295:655-66.
228. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
229. Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1500-11
230. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, *et al.* Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014;5:330S-6S.