

# EVIDENCIAS SOBRE LAS GRASAS EN LA DIETA Y ENFERMEDAD CORONARIA

Noé González Gallegos\*, Carmen Jiménez Ruiz\*, María Eugenia Milke Nájjar\*\*  
\*Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara (Colotlán, Jal., México)  
\*\*Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (Guadalajara, Jalisco)

E-mail: noe.gonzalez@cunorte.udg.mx



## Introducción

Con el fin de la segunda guerra mundial y las mejoras en las condiciones de higiene y la asistencia médica, el impacto de las enfermedades infecciosas sobre la salud pública de los países industrializados disminuyó, así los científicos se dieron cuenta del alarmante incremento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria. Ya entonces se habían observado grandes diferencias en la mortalidad por enfermedad coronaria entre los países, estableciéndose la hipótesis de que las mismas eran originadas por diferencias en los estilos de vida, incluyendo la dieta y más específicamente el consumo de grasa (1,2). En

los estudios en animales se implicaron al colesterol sérico y a la grasa saturada en el desarrollo de la aterosclerosis (3,4). Los primeros estudios de casos y controles mostraron que el colesterol sérico y más específicamente colesterol LDL estaba elevado en pacientes hospitalizados por infarto al miocardio (5,6). Estos hallazgos fueron los antecedentes para el nacimiento de la epidemiología cardiovascular, representada por el establecimiento del estudio longitudinal de Framingham que comenzó en el año de 1948 (7), con una población inicial de 5209 hombres y mujeres de entre 30 y 60 años de edad y que ahora va por su tercera generación de participantes; gran parte del conocimiento que tenemos sobre enfermedad del corazón y su relación con la dieta, el ejercicio y el uso de algunos medicamentos, ha sido gracias dicho estudio; aunque la estimación del riesgo a través de este, ha sido debatida, el trabajo es aceptado de manera general como excepcional en su alcance y duración, pero sobre todo, muy útil y uno de los más frecuentemente citados.

En los años setenta del siglo pasado, comenzaron los primeros estudios en esquimales del noroeste de Groenlandia, estos buscaban explicar la baja frecuencia de enfermedad isquémica o coronaria en esta población por el alto consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga presentes en su dieta rica en aceites marinos (8-11). Los estudios de aquel entonces, describieron poblaciones de esquimales de Groenlandia que en su ambiente cultural original mostraban concentraciones disminuidas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja y muy baja densidad en sangre y lipoproteínas de alta densidad incrementadas en los hombres; observaron que una de las diferencias más marcadas en esta población era el reemplazo del consumo de ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-6 por ácidos grasos n-3 en comparación con grupos de la misma etnia pero Daneses (12); precisamente se sentaron las bases para la investigación ulterior sobre el consumo de grasas poliinsaturadas y su relación con la disminución de la enfermedad coronaria isquémica. También en esa misma década, pero hacia sus finales, se aislaron los primeros fármacos usados para disminuir el colesterol y las lipoproteínas LDL en pacientes con hipercolesterolemia, con la aparición de las estatinas se logró un gran avance en la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria (13,14). Las estatinas actúan inhibiendo competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol. Se ha demostrado que reducen la mortalidad por arteriopatía coronaria, sin embargo, reducciones sustanciales en dicha mortalidad se logran cuando, además de mejorar el perfil de lípidos, se controlan otros factores de riesgo como la tensión arterial elevada (15-17) y los niveles de glucosa (en los pacientes con diabetes, por ejemplo).

La hipótesis de la dieta del corazón ha variado a lo largo de los años, al principio se creía que el factor dietético más importante en la mortalidad por enfermedad coronaria era la ingesta total de grasa, pues los primeros estudios metabólicos sugirieron que también la grasa vegetal incrementaba el colesterol sérico y los estudios ecológicos mostraban fuerte asociación entre la muerte por enfermedad coronaria y la ingesta total de grasa elevada. La dieta mediterránea era popular como medida para disminuir el riesgo cardiovascular y muchas de las recomendaciones que prevalecen hasta ahora evocan a la misma.

El propósito de la presente revisión, es sumar y discutir las evidencias generadas desde entonces y hasta la actualidad sobre el papel que la calidad de las grasas dietéticas juega como factor de riesgo, o como factor protector, en la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria.

### **Definición y clasificación de las grasas**

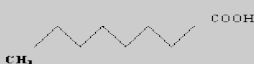
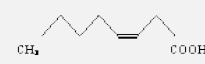
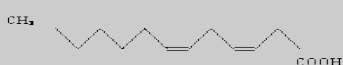
Aunque una definición exhaustiva y excluyente resulta difícil para los lípidos, nos referimos a sustancias no solubles en agua, extraíbles de las células y de los tejidos mediante solventes no polares (disolventes orgánicos como el alcohol, éter etílico, hexano, etcétera) (18). Cuando nos referimos a moléculas específicas de éstos compuestos les llamamos lípidos; cuando nos referimos a mezclas de lípidos contenidos en tejidos animales, o en los alimentos, es apropiado llamarlos grasas (19).

Según su capacidad para ser convertidos en jabones al ser expuestos a álcalis fuertes, los lípidos son saponificables y no saponificables; son saponificables los acilgliceroles, los fosfoglicéridos, los esfingolípidos y las ceras (20).

Los lípidos no saponificables o simples, son moléculas que contienen frecuentemente anillos cíclicos en su cadena, como es el caso del colesterol, las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y las hormonas esteroideas (21).

En los alimentos existen fundamentalmente tres tipos de lípidos: los triglicéridos, fosfolípidos y el colesterol. Químicamente existen diferentes componentes entre ellos, pero los tres muestran como componente común, los ácidos grasos (22).

**Tabla 1. Estructura química los ácidos grasos**

<p><i>Ácidos grasos saturados (AGS):</i> Tienen todos sus átomos de carbono ocupados.</p>	
<p><i>Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI):</i> Dos de sus átomos de carbono tienen cada uno un enlace <i>desocupado</i>, formándose así un doble enlace.</p>	
<p><i>Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI):</i> Más de dos de sus átomos de carbono tienen lugares <i>desocupados</i>, formándose así dos, tres o más dobles enlaces.</p>	

Los ácidos grasos tienen cadenas lineales con una longitud variable, frecuentemente entre 8 y 18 carbonos con diferentes grados de saturación (23).

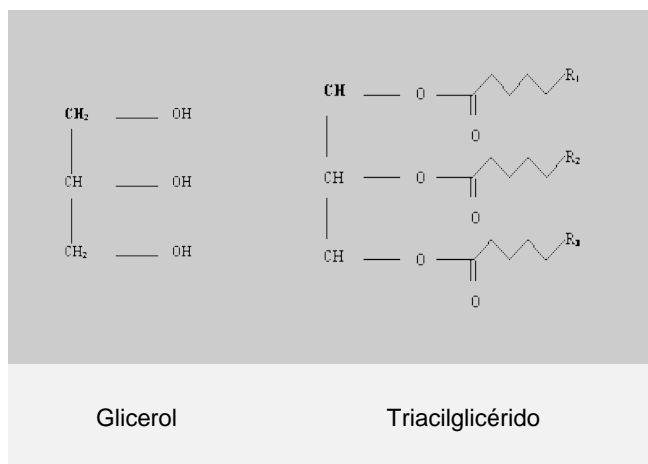
En términos generales, los lípidos saponificables mencionados antes, están formados por ácidos grasos combinados con otros compuestos que les dan estructura. Precisamente, cuando una molécula de AG se combina con una molécula de glicerol (poliol de tres carbonos) mediante uniones éster; se forman: mono, di o triacilglicéridos.

### **Los lípidos y la dieta**

Los triglicéridos conforman de manera casi exclusiva a los aceites y las grasas de la dieta (visibles o de depósito), conteniendo ácidos grasos de los tres tipos: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados; representan la mayor parte de lípidos en la dieta, llegando a alcanzar valores de hasta 98% de los lípidos totales (24).

Las grasas son sólidas a temperatura ambiente, dado que están compuestas principalmente por ácidos grasos saturados, cuya temperatura de fusión es más elevada que la ambiental. Los aceites por el contrario están constituidos en gran proporción por AGMI y AGPI, con un punto de fusión más bajo que el de los saturados son líquidos a temperatura ambiente.

**Tabla 2. Representación esquemática de un triglicérido**



### **Absorción y transporte de los lípidos**

Una vez absorbidos, y antes de ser liberados a la circulación, los lípidos de la dieta serán empaquetados en moléculas de naturaleza lipoproteica sintetizadas en el enterocito y denominadas quilomicrones, las cuales poseen un núcleo hidrófobo y una superficie hidrófila. Los ácidos grasos, los monoglicéridos, los lisofosfolípidos, el colesterol y las vitaminas liposolubles de la dieta son resintetizados a triacilglicéridos y fosfolípidos en las células de la mucosa intestinal antes de ser incorporados a los quilomicrones. Los quilomicrones son las partículas más grandes de entre todas las subclases de lipoproteínas. Su núcleo está constituido básicamente por los componentes no polares (triacilglicéridos y ésteres de colesterol) y la superficie, por los constituyentes más polares (fosfolípidos, apolipoproteínas, colesterol libre). Las vitaminas liposolubles se añaden al núcleo del quilomicrón. La apolipoproteína principal y más notable del quilomicrón es la apo B-48, de naturaleza hidrófoba. Los quilomicrones son liberados desde las células de la mucosa intestinal hacia el sistema linfático que los conduce a través de la vena cava superior hasta el hígado; durante este trayecto, la enzima lipoproteína lipasa, ubicada en el lecho capilar, hidroliza los triglicéridos para su distribución en los tejidos periféricos donde la grasa será oxidada, metabolizada y almacenada. Una vez desprendido de su componente de triacilglicéridos, el quilomicrón, llamado ahora remanente, es captado por el hígado para ser empleado directamente por este o incorporado a partículas lipoproteicas de origen hepático.

La lipoproteína de origen hepático, que transporta las grasas desde el hígado hacia los tejidos, es la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), que contiene triglicéridos constituidos por ácidos grasos provenientes de la *síntesis de novo* en el mismo hígado. La principal apolipoproteína es la apo B-100, aunque en la circulación también contienen apo E y C. Como la proporción de triglicéridos es relativamente menor a la del quilomicrón, las partículas de VLDL resultan ser más pequeñas que este. De manera similar a lo que le sucede al quilomicrón, los triglicéridos de las VLDL son hidrolizadas por la lipoproteína lipasa para que los ácidos grasos resultantes provean energía mediante su oxidación, para que sean utilizados en la síntesis de componentes estructurales (fosfolípidos) y bioactivos (tromboxanos y leucotrienos), o bien, para ser almacenados (triglicéridos). Los remanentes de VLDL pueden ser recaptados por el hígado, o permanecer en la circulación, siendo progresivamente reducidos de triacilglicéridos y convertidos en lipoproteínas de intermedia (IDL) o baja (LDL) densidad; ambos procesos determinados por acción de las enzimas lipasa hepática y lipoproteína lipasa. Además de perder lípidos, las VLDL pierden también las apo C y E, el producto final es un partícula rica en colesterol que contiene principalmente apo B-100 denominada LDL.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden ser captadas por el hígado a través de mecanismos mediados por receptores, con gran impacto sobre la regulación de la síntesis de colesterol, también puede ser tomada por un receptor depurador de los macrófagos, mecanismo que se incrementa con la oxidación o modificación de las LDL circulantes en el plasma.

El transporte reverso del colesterol, es decir, desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su excreción, metabolismo o almacenamiento, es llevado a cabo por lipoproteínas que tiene origen en el hígado, los tejidos periféricos y el intestino, se trata de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que son un grupo heterogéneo de

partículas con gran diversidad de composición en apolipoproteínas y en el tamaño, todas ellas contienen apo A-I y otras como las apo A-II, A-IV y C. Se ha documentado que estas apolipoproteínas protegen a otras lipoproteínas de la modificación oxidativa (25). La concentración de HDL es inversamente proporcional a la de triglicéridos y al riesgo de enfermedad cardiovascular (26).

### ***Efectos orgánicos de los ácidos grasos alimentarios***

Además de ser excelentes combustibles biológicos, los ácidos grasos alimentarios condicionarán la composición de la membrana, con lo cual repercuten en dos niveles; por un lado, afectarán las propiedades fisicoquímicas de la membrana, como la fluidez, permeabilidad y oxidación, lo que lleva a modificaciones funcionales más o menos deseables. Por otra parte, los AG de los fosfolípidos de membrana, son precursores de sustancias de gran importancia y diversidad funcional fisiológica, como son las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos. Dichas sustancias muestran funciones tan importantes como la agregación o antiagregación plaquetaria, la vasoconstricción o vasodilatación, respuestas de carácter inflamatorio o antiinflamatorio y, por lo general, muchas otras funciones en prácticamente todas las esferas del organismo (27).

### ***Grasa saturada***

Los ácidos grasos saturados se encuentran presentes en los alimentos de origen animal y en los aceites de procedencia vegetal de coco y de palma, empleados con gran frecuencia en productos de panadería y pastelería.

La grasa saturada está constituida en mayor proporción por ácidos grasos láurico, palmítico y esteárico, a los cuales se les atribuyen determinados efectos fisiopatológicos. Se ha reportado asociación entre la ingesta de ácidos grasos saturados e incidencia de enfermedad coronaria (28-33), la aterosclerosis y con determinados tipos de cáncer.

Aunque en general los AGS incrementan los niveles séricos de HDL y LDL, son los AGS de cadena larga (12-18 carbonos) los que muestran pequeños incrementos en el riesgo de enfermedad coronaria que no se presentan en los AGS de cadena corta (4-10 carbonos), ya que los primeros elevan las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL (34). Comparado con el ácido oleico, el ácido esteárico no muestra efectos sobre los niveles de colesterol. Los niveles de colesterol han sido relacionados con la ingesta de ácido mirístico, más que por la de láurico o palmítico, no obstante, las evidencias al respecto no son consistentes (35).

El ácido esteárico, muestra un escaso efecto sobre colesterol total y colesterol LDL al compararlo con los hidratos de carbono (36). Comparado con AGMI y AGPI, el esteárico disminuye HDL (37). Además, aumenta la concentración de lipoproteína lipasa A (38), activa el Factor VII de coagulación (39) y afecta la fibrinólisis (40). Dado que el ácido esteárico no afecta la relación LDL/HDL ni la de lipoproteínas apo B/apo AI, y además, comparte las fuentes alimentarias (carne de res y productos lácteos) con el resto de ácidos grasos saturados, no resulta justificado distinguirlo del resto de los AGS como recomendación dietética para reducir el riesgo coronario.

### ***Grasa insaturada***

#### **Ácidos grasos monoinsaturados**

La principal fuente no animal de grasas monoinsaturadas incluye los aceites de oliva y de canola, las nueces y el aguacate. El aceite de canola y las nueces son también fuente importante de grasas poliinsaturadas. Además, los aceites de origen vegetal líquidos, generalmente contienen una cantidad más alta de vitamina E, mientras que la grasa animal contiene pocos antioxidantes. El más abundante de los AGMI en la dieta es el ácido oleico, que muestra leve efecto protector contra enfermedad coronaria al sustituir, por ejemplo, el 5% de la energía proveniente de hidratos de carbono con el equivalente de energía a partir de AGMI (41).

Aunque los estudios ecológicos exponen una relación inversa entre el consumo de AGMI y las tasas de mortalidad general y por enfermedad coronaria (42); evidente por ejemplo en poblaciones mediterráneas que utilizan el aceite de oliva como principal fuente de grasa (43), la evidencia en estudios prospectivos no parece confirmar una asociación de la ingesta de AGMI, ni de su concentración sérica, con riesgo de enfermedad

coronaria (44-48). Algunos estudios, incluso, reportaron mayor riesgo (49,50), en dos de ellos el riesgo fue mayor para jóvenes pero no para personas mayores (51,52).

Con todo, la desaturación endógena de AGS a AGMI, sumada al hecho de que ambos comparten fuentes alimentarias en dietas altas en AGS y ácidos grasos *trans*, a partir de productos lácteos, carne, aves y aceites vegetales parcialmente hidrogenados, podrían estar encubriendo la asociación entre los AGMI y el riesgo coronario. Por ello, en el estudio de salud de las enfermeras, al ajustar por ingesta de otros tipos de grasa, el consumo de AGMI resultó inversamente asociado con riesgo de enfermedad coronaria, aunque la asociación fue más débil que para las grasas poliinsaturadas (53).

Los AGMI presentan un efecto sobre el perfil lipídico muy favorable, su ingesta aumenta la concentración de lipoproteínas HDL sin afectar las LDL (54). El reemplazo de hidratos de carbono con AGMI puede mejorar la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina en personas con diabetes mellitus (55). Además, los AGMI resisten la modificación oxidativa (56).

### **Ácidos grasos poliinsaturados**

Son de especial importancia los AGPI esenciales, cuya síntesis el organismo humano no es capaz de realizar. Estos AGPI esenciales son el ácido linoleico, precursor de la familia n-6 y el ácido alfa-linolénico, origen de la familia n-3. También son conocidos como familias  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, lo que indica la posición del carbono con la primera doble ligadura cuando se enumera a partir del último (carbono metilo). El organismo humano biotransforma estos dos ácidos grasos esenciales a través de series continuadas de elongaciones y desaturaciones en compuestos de 20 y 22 carbonos con múltiples insaturaciones, para finalmente dar origen a compuestos con funciones altamente especializadas como son las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos (57,58). Dichas funciones son muy diversas, tales como la estimulación de la contracción del músculo liso del útero, bronquios y otros órganos; la modulación de la respuesta inflamatoria y de los procesos de coagulación sanguínea, entre otras (59, 60). Las familias de lípidos poliinsaturados tienen funciones complementarias; así, mientras los derivados de la familia n-6 muestran efectos proinflamatorios, los de la familia n-3 tienen efectos antiinflamatorios. Es este balance el determinante en el papel que dichos lípidos tienen como factor de riesgo o de protección frente a la enfermedad cardiovascular.

En varios estudios de cohortes prospectivas se ha encontrado que la ingesta de AGPI se asocia a menor incidencia de enfermedad coronaria o enfermedad cardiovascular (61-66); este decremento en el riesgo parece estar mediado por su impacto sobre el perfil de lípidos poliinsaturados en sangre, que sin embargo, contra las concentraciones de LDL, colesterol HDL y triglicéridos, los primeros, muestran poca asociación.

Aun así, la ingesta de AGPI y sus concentraciones séricas, fueron inversamente proporcionales con la mortalidad general, lo que sugiere que la ingesta dietética de AGPI y más específicamente, del ácido linoleico, puede tener un papel cardioprotector sustancial también reflejado sobre todas las causas de muerte (67).

En el estudio de la Salud de las Enfermeras el reemplazo del 5% de la ingesta de energía a partir de hidratos de carbono con la correspondiente cantidad a partir de AGPI se asoció con una reducción muy significativa del riesgo para enfermedad cardiovascular del 48% (68).

### **Ácidos grasos de la serie n-6**

El más predominante en la dieta occidental, derivado de fuentes vegetales, es el ácido linoleico, un ácido graso esencial de 18 carbonos y dos dobles enlaces, uno de ellos en el carbono 6. Existe aún menos información disponible sobre la relación que existe entre la ingesta de ácido linoleico y la enfermedad cardiovascular que la existente para la ingesta total de AGPI. El ácido linoleico disminuye la concentración de LDL con efectos mínimos sobre el colesterol HDL (69). Los aceites vegetales ricos en ácido linoleico muestran fuertes efectos en la disminución de colesterol (70). Los estudios de intervención que utilizaron dietas ricas en grasas poliinsaturadas mostraron mejor efectividad en la reducción del colesterol sérico y la enfermedad coronaria, en contraposición a las dietas bajas en grasa y ricas en hidratos de carbono (71).

Mediante algunos estudios experimentales o *in vitro*, al ácido linoleico y otros ácidos grasos n-6 se les han atribuido efectos proinflamatorios, protrombóticos (72,73) y como promotores de la resistencia a la insulina (74). No obstante, en una revisión de la evidencia, el ácido linoleico parece tener propiedades antitrombóticas (75), disminuir las arritmias (76,77) y mejorar la sensibilidad de la insulina (78-80).

Pocos estudios prospectivos sostienen el rol protector del ácido linoleico en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular; sin embargo, se ha demostrado que en poblaciones de hombres de mediana edad con alto consumo del mismo, la mortalidad por enfermedad cardiovascular es hasta un 61% más baja (81). El ácido linoleico presenta fuerte asociación inversa con la enfermedad coronaria en hombres y mujeres (82,83). Como en la dieta occidental al menos el 90% de la ingesta de los AGPI es en forma de ácido linoleico, no resulta sorprendente que la asociación inversa entre este último con la enfermedad coronaria sea similar que para la ingesta total de AGPI's. Las advertencias sobre que el excesivo consumo de ácidos grasos n-6 (niveles comúnmente consumidos en la mayoría de países occidentales) puede aumentar el riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (84) no son apoyadas por la literatura científica (85-91); por el contrario, la evidencia indica que ingestas por encima de los límites superiores, como las observadas en Israel, Estados Unidos y Escandinavia, pueden disminuir sustancialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular y la posibilidad de diabetes tipo 2 (92).

En general, los hallazgos sugieren que las proporciones séricas de ácido linoleico disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares; así mismo, en estudios de casos y controles y de cohortes se encontró que la concentración de ácido linoleico sérico se asocia inversamente con el riesgo de enfermedad coronaria (93-96) e infarto (97).

### Ácidos grasos de la serie n-3

Los ácidos grasos n-3 están presentes casi de manera exclusiva en el pescado. Aunque actualmente podemos encontrarlos en diversos alimentos que los han adicionado a su composición, como es el caso de la leche enriquecida. En función de su contenido graso los pescados comestibles pueden clasificarse en tres grupos (98):

a. *Pescados magros*: conocidos también como blancos, contiene menos de 1% de grasa, representando un valor calórico de entre 50 y 80 kcal/100g; son el bacalao, róbalo, lenguado y gallo.

b. *Pescados semigrasos o semimagros*: contienen entre 2 y 7% de grasa. Los más usuales son la trucha, merluza, caballa y boquerón.

c. *Pescados grasos o azules*: Contienen entre 8 y 15% de grasa, con 80 a 160 kcal/100g. Los más representativos son el salmón, arenque, atún, bonito, anguila y sardina.

### Ácido $\alpha$ -linolénico

El ácido alfa-linolénico es un ácido graso esencial de 18 carbonos y tres dobles ligaduras, una de las cuales se encuentra en el carbono número 3 (n-3), es común en los aceites de canola y de soya y en algunas nueces. Un meta-análisis publicado por Brouwer sugiere una asociación inversa no significativa entre la ingesta de ácido  $\alpha$ -linolénico y la enfermedad coronaria en hombres y mujeres, pero sí una asociación significativa positiva con el cáncer de próstata (7399). Un reporte más reciente sugirió una modesta disminución del riesgo de enfermedad coronaria en hombres con ingestas de ácido  $\alpha$ -linolénico por arriba de la media (100).

El ácido alfa-linolénico (C18:3n3) puede ser elongado y desaturado a eicosapentaenoico (EPA; C20:5n3) y docosahexaenoico (DHA; C22:6n3) en el organismo humano, aun cuando la eficacia de esta conversión haya sido discutible (101). Por ello, se ha sugerido que el ácido  $\alpha$ -linolénico puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria particularmente en personas con un consumo habitual bajo de pescado y de ácidos grasos n-3 de cadena larga (102).

Los estudios prospectivos que han utilizado el ácido  $\alpha$ -linolénico sérico como biomarcador de la ingesta no han reportado asociación significativa entre los niveles séricos del ácido  $\alpha$ -linolénico y el riesgo coronario (103-106). En un estudio de casos y controles anidado, la proporción sérica del ácido  $\alpha$ -linolénico estuvo inversamente asociada con infarto (107).

En general, los datos de los estudios prospectivos sobre la asociación entre el ácido  $\alpha$ -linolénico dietético y los efectos cardiovasculares, son menos consistentes y más débiles que para el ácido linoleico. Los hallazgos sin embargo, sugieren una asociación inversa del ácido  $\alpha$ -linolénico con riesgo cardiovascular.

## Ácidos grasos n-3 de cadena larga

Los ácidos grasos n-3 de cadena larga son mayoritariamente derivados de la grasa del pescado en la dieta. La evidencia sobre el beneficio cardiovascular de los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) es más fuerte que la existente al respecto para el ácido graso  $\alpha$ -linolénico de origen vegetal (108). Los posibles beneficios descritos para los ácidos grasos EPA y DHA incluyen efectos antiarrítmicos, modulación de la función autonómica, disminución de la agregación plaquetaria, vasodilatación, disminución de la presión sanguínea, efectos antiinflamatorios, estabilización de la placa de ateroma y disminución de los triglicéridos (109).

Varios estudios prospectivos han demostrado que el consumo de ácidos grasos n-3 de cadena larga disminuye el riesgo coronario. Existe una relación inversa entre la ingesta de pescado y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria (110), una porción de pescado por semana se asocia a una reducción de enfermedad coronaria del 15%, dos veces por semana reduce el riesgo de muerte por enfermedad coronaria un 36% (IC 95% = 20-50%) y 5 ó más porciones por semana reducen el riesgo en 40% (111,112).

La mayoría de los estudios han mostrado una reducción en el riesgo de enfermedad coronaria fatal, los datos para eventos coronarios no fatales son menos consistentes (113). Aunque los beneficios del consumo de pescado sobre los eventos cardiovasculares se observan claramente en sujetos que consume al menos ocho raciones a la semana comparados contra aquellos que lo consumen sólo una, el beneficio potencial de ingestas muy altas es aun controversial.

Las controversias incluyen aquellos hallazgos de asociaciones inversas no significativas en poblaciones con bajo riesgo de enfermedad coronaria (114,115). Por otro lado, en personas con diabetes, cuyo riesgo cardiovascular está definitivamente aumentado, sí se ha reportado efecto protector significativo (116,117). Se han encontrado además diferencias por género, en las mujeres la asociación es más fuerte (118).

El tipo de pescado (magro, semigraso o graso) y la forma de preparación (fritos en aceites que contienen grasa saturada o *trans*) pueden ser factores confusores en la evaluación de la relación entre su consumo y el riesgo cardiovascular. El mercurio contenido en el pescado puede jugar también un papel importante al respecto (119). Los cuestionarios alimentarios frecuentemente utilizados pueden no contemplar dichos factores de manera adecuada (120,121).

Los niveles altos de EPA y DHA en los tejidos han sido asociados con bajo riesgo para todos los tipos de enfermedad coronaria (122,123). Sin embargo, la asociación podría ser más fuerte para acontecimientos fatales que para eventos no fatales, que son compatibles con los resultados basados en la ingesta dietética (124-126). El riesgo de infarto al miocardio ha sido asociado con EPA y DHA séricos en algunos estudios (127-129) pero no en todos (130,131). Además, sujetos con enfermedad coronaria quienes tienen elevados niveles de EPA y DHA séricos tienen un menor riesgo de muerte súbita cardiaca (132-134). No es posible establecer si el género modifica la asociación entre los biomarcadores de ácidos grasos n-3 de cadena larga con enfermedad coronaria, pues la mayoría de los datos provienen de cohortes que incluyeron sólo hombres (135-140). Algunos estudios incluyeron hombres y mujeres (141-143), pero no reportaron los resultados separados por género. En un estudio reciente con individuos sanos, ni la suplementación con aceite de pescado ni la ingesta de ácido alfa linolénico tuvieron efectos inmediatos pronunciados sobre el perfil de riesgo cardiovascular, pero el aceite de pescado disminuyó las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en sujetos con concentraciones basales bajas (144).

Existe menos información disponible sobre el consumo de de pescado y el riesgo de infarto, especialmente con respecto a diferentes subtipos de infarto. Sin embargo, la mayoría de los reportes sugieren una reducción en el riesgo (145). La ingesta de pescado de al menos una vez por mes ha sido asociada con menor riesgo de infarto comparado con aquellos que consumen menos de esto, especialmente de infarto isquémico. La asociación entre la ingesta de aceite de pescado fue inversa con el riesgo de infarto en mujeres pero no en hombres (146). La ingesta total de pescado no estuvo asociada con el riesgo de infarto en hombres o mujeres. Los hallazgos sostienen el papel de los ácidos grasos n-3 de cadena larga en la modificación del riesgo de infarto.

Los datos que utilizan los niveles de EPA y DHA como biomarcadores de la ingesta dietética con respecto al riesgo de infarto son muy limitados. Un reciente estudio de una cohorte sueca ha reportado que la suma de EPA y DHA en eritrocitos no se asoció con el riesgo de infarto (147). Sin embargo, estudios grandes y bien diseñados mostraron beneficios significativos de los ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad coronaria instaurada (148-150). No obstante otros estudios no han reportado resultados positivos (151-153).

## **Relación AGPI/AGS**

Varios estudios han mostrado un fuerte asociación de la relación AGPI/AGS con un bajo riesgo de enfermedad cardiovascular. Ajustado por edad, hábito de fumar, ingesta total de grasa, ácidos grasos *trans*, proteína, energía total y otras variables no dietéticas, el riesgo relativo de enfermedad coronaria fue de 0.79 (IC 95% = 0.70-0.89) por cada 0.2 unidades de incremento en esta relación (154); lo que sugiere que el reemplazo de los AGS con AGPI en la dieta disminuirá la enfermedad cardiovascular (155-158). Los cambios que han ocurrido en la dieta durante los últimos treinta años ha sido sobre la reducción de AGS y su reemplazo con AGPI (159,160). El aparente efecto protector que tiene el incremento de la relación AGPI/AGS sustenta estos cambios en la dieta como medida de prevención de la enfermedad cardiovascular.

## **Ácidos grasos *trans* (AGT)**

La discusión sobre las implicaciones que sobre la salud tiene este isómero geométrico de los ácidos grasos, amerita una revisión aparte; no obstante, mencionaremos algunas de estas. Los ácidos grasos con por lo menos una doble ligadura en configuración *trans* se encuentran de manera natural o pueden producirse de manera industrial por medio del calentamiento de aceites vegetales en presencia de catalizadores metálicos y de hidrógeno. Mediante la hidrogenación parcial de aceites vegetales se obtienen grasas sólidas a temperatura ambiente con propiedades de gran interés en la industria alimentaria como mejor consistencia, palatabilidad y mayor vida de anaquel del producto, se utilizan como ingrediente en panadería, repostería y producción de galletas. Se encuentran comúnmente en la comida rápida frita, botanas margarinas y otras grasas untables. Las grasas saturadas ingeridas por los rumiantes son parcialmente hidrogenadas por bacterias en el rumen, por lo cual los productos derivados de éstos contienen pequeñas proporciones de grasas *trans*. En las grasas industrializadas el AGT más abundante es el ácido eláídico; en los rumiantes son el ácido vaccénico y el ácido linoleico conjugado. El AGT presenta uno de los más altos riesgos de enfermedad cardiovascular, incluso mayor al de los AGS (161-163). Su consumo produce un aumento del colesterol LDL y una disminución del HDL (164); modifica además otros factores también determinantes en el riesgo cardiovascular y la función de las arterias, incluyendo la enfermedad coronaria, aumentando la concentración de Triglicéridos, lipoproteína Lp(a) y fracciones densas y pequeñas de LDL (165). Los AGT afectan la función de los canales iónicos (166), además compiten con los AGPI por las mismas enzimas que los elongan y desaturan para producir sus moléculas funcionales. Recientemente la industria alimentaria de los países desarrollados ha hecho un gran esfuerzo por reducir el contenido de AGT en algunos de sus productos, en México ha comenzado a suceder lo mismo.

## **Conclusiones**

Las evidencias indican la mayor importancia que tiene el tipo de grasas en la dieta que la cantidad total de las mismas. La ingesta dietética de ácidos grasos saturados y *trans* incrementan el riesgo cardiovascular, mientras la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados parece tener un efecto cardioprotector. Los hallazgos al respecto sustentan las recomendaciones acerca de elegir una dieta baja en grasas saturadas, baja en colesterol y moderada en grasa total. Debe promoverse un suficiente consumo de ácidos grasos n-3 y n-6, incluso por encima de un balance específico entre éstos. Los AGPI n-3 han mostrado efectos positivos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, particularmente en poblaciones con alto riesgo y con ingestas de pescado y de aceite de pescado bajas. Especialmente, el ácido  $\alpha$ -linolénico ha mostrado disminuir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, con lo que disminuye el riesgo cardiovascular, pero con un pobre efecto en LDL y HDL. Se ha sugerido que un balance de n-6/n-3 de 5:1 ó 10:1 tienen efectos positivos sobre la inflamación crónica, la reactividad vascular y la agregación plaquetaria, todos ellos mecanismos que aumentan el riesgo cardiovascular. Aunque los expertos sugieren que por encima de enfatizar un balance adecuado de n-6/n-3, se debe más bien sugerir el reemplazo de AGS y *trans* con ambos AGPI (167); en México, este balance se encuentra en una relación de 36:1, por lo cual, es recomendable promover el aumento en el consumo de los ácidos grasos  $\alpha$ -linolénico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico como medida de prevención del riesgo.

Muchos organismos internacionales como la Asociación Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología han encontrado en las evidencias, pruebas suficientemente fuertes para hacer públicas sus recomendaciones sobre el incremento de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria. Las guías dietéticas de la AHA recomiendan sustituir el consumo de ácidos grasos saturados y *trans* por ácidos grasos insaturados de aceites vegetales, pescado, y nueces.

Las ingesta total de grasa recomendada es de 25 a 35% de la energía total. Para reducir el riesgo cardiovascular se recomienda que los AGPI n-6 representen el 5 a 8% y los AGPI n-3 del 1 al 2% también de la ingesta



energética total, los ácidos grasos saturados debe ser menos del 10% y la diferencia será cubierta por los AGMI (168,169).

Dada la creencia ampliamente difundida de que las grasas son malas, serán necesarios grandes esfuerzos en educación con el objetivo de comunicar al público el mensaje nutricional acerca de los efectos sobre la salud de los diferentes tipos de grasa, así como en traducir las recomendaciones actuales en prácticas dietéticas.

### **Resumen**

La relación que existe entre la calidad de la grasa dietética y la enfermedad cardiovascular representa la base de las hipótesis sobre la dieta del corazón. Las recomendaciones actuales enfatizan la importancia de la calidad de la grasa por encima de la cantidad total ingerida. El propósito de este ensayo es analizar las evidencias sobre la asociación entre la ingesta de grasa y la enfermedad cardiovascular. Los ácidos grasos saturados y los ácidos grasos *trans* han mostrado incrementar el riesgo cardiovascular en varios estudios. Los ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3 se han asociado con menor riesgo cardiovascular. Dentro de estos, el ácido linoleico muestra disminución del riesgo cardiovascular, mientras los ácidos grasos de cadena larga n-3 (eicosapentaenoico y docosahexaenoico), están especialmente asociados con disminución del riesgo para eventos coronarios fatales. El papel del ácido  $\alpha$ -linolénico es menos claro.

*Palabras claves: enfermedad coronaria, ácidos grasos, dieta*

### **Abstract**

Relation that exists between the quality of the dietetic fat and the cardiovascular disease represents the base of the hypotheses on the diet of the heart. The current recommendations emphasize the importance of the quality of the fat over the total ingested quantity. The aim of this paper is to analyze the evidences on the association between the ingestion of fat and the cardiovascular disease. The saturated and *trans* fatty acids have increased cardiovascular risk in several studies. Both n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids have been associated with lower cardiovascular disease. Within these, the linoleic acid shows cardiovascular diminution of risk, while the long chain n-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic), are associated with diminution specially of risk for coronary fatal events.

*Key words: cardiovascular disease, fatty acids, diet*

### **Referencias**

1. Page, I.H. 1954. Atherosclerosis; an introduction. *Circulation* Vol. 10, No.1:1-27
2. Keys, A. 1995. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* Vol.61, Supl. 6:1321S-1323S.
3. Ignatowski, A.I. 1909 Über die wirkung der tierschen einweisse auf der aorta. *Virchow's Arch Pathol Anat* Vol. 198.: 248.
4. Anitschkow, N. and S Chaladow 1913. Über experimentelle cholesterol-insteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat* Vol. 24.: 1-9.
5. Gofman, J.W., F Lindgren, H Elliot, W Mantz, J Hewitt and B Strisower 1950. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* Vol. 111.: 166-171.
6. Page, I.H., *Op. cit*
- 7 Kannel, W.B. and T Gordon 1970. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. US Government Printing Office. Washington (DC).
8. Bang, H.O. and J Dyerberg 1972. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta Med Scand Vol. 192.: 85-94.

9. Dyerberg, J., HO Bang, N Hjerne 1975. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. Am J Clin Nutr Vol. 28, No. 9.: 958-966.
10. Bang, H.O., J Dyerberg and N Hjørne 1976. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand Vol. 200 No.1-2.: 69-73.
11. Dyerberg, J., HO Bang and N Hjerne 1977. Plasma cholesterol concentration in Caucasian Danes and Greenland West-coast Eskimos. Dan Med Bull Vol. 24, No. 2.: 52-5.
12. Bang, H.O., J Dyerberg and HM Sinclair 1980. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. Am J Clin Nutr Vol. 33, No. 12.: 2657-61.
13. Fey, R.E. 1998. Statins for prevention of stroke. Lancet Vol. 352,: 144-5.
14. Laufs, U., F Custodis and M Böhm 2006. HMG-CoA reductase inhibitors in chronic heart failure: potential mechanisms of benefit and risk. Drugs Vol. 66, No. 2.: 145-54.
15. MacMahon, S., R Peto, J Cutler, R Collins, P Sorlie, J Neaton, T Abbott, J Godwin, A Dyer and J Stamler 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet Vol. 31, No. 335(8692).: 765-74.
16. Collins, R., R Peto, S MacMahon, P Hebert, NH Fiebach, KA Eberlein, J Godwin, N Gixilbash, JO Taylor and CH Hennekens 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet Vol. 335.: 827-38.
17. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group 1998. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Lancet Vol. 352,:1801-7.
18. Lehninger, A.L., DL Nelson and MM Cox 1993. Principles of biochemistry. 2a ed. Worth Publishers Inc. New York.
19. *Idem.*
20. *Idem.*
21. *Idem.*
22. Linder, M.C. 1985. Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. EUNSA. Pamplona.
23. Akoh, C.C. and DB Min, eds 2002. Foods lipids: chemistry, nutrition and biotechnology, 2a ed. Marcel Dekker Inc. New York.
24. Jungerman, K. and H Möhler, 1984. Bioquímica. Pirámide. Madrid.
25. Bonnefont-Rousselot, D., P Therond, JL Beaudoux, J Peynet, A Legrand and J Delattre 1999. High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. Clin Chem Lab Med Vol. 37.: 939-48.
26. Lamarche, B., S Rashid and GF Lewis 1999. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. Clin Chim Acta Vol. 286,:145-61.
27. Mataix, J. 2002. Nutrición y alimentación humana. Ergón Creación. Majadahonda.
28. McGee, D.L., DM Reed, K Yano, A Kagan and J Tilloston 1984. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. Am J Epidemiol Vol. 119.: 667-76.

29. Kushi, L.H., RA Lew, FJ Stare, CR Ellison, M Lozy, G Bourke, et al 1985. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart study. *New Engl J Med* Vol. 312,: 811-8.
30. Posner, B.M., JL Cobb, AJ Belanger, LA Cupples, RB D'Agostino and J Stokes 1991. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* Vol. 151,: 1181-7.
31. Goldbourt, U., S Yaari and JH Medalie 1993. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* Vol. 82,: 100-21.
32. Esrey, K.L., L Joseph and SA Grover 1996. Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J Clin Epidemiol* Vol. 49,: 211-6.
33. Mann, J.I., PN Appleby, TJ Key and M Thorogood 1997. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart* Vol. 78,: 450-5.
34. Kris-Etherton, P. and S Yu 1997 Individual fatty acids on plasma lipids and lipoproteins: human Studies. *Am J Clin Nutr* Vol. 65, Supl. 5.: 1628S-1644S.
35. Temme, E., RP Mensik and G Hornstra 1996. Comparison of the effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men. *Am J Clin Nutr* Vol. 63,: 897-903.
36. Yu, S., J Derr, TD Etherton and P Kris-Etherton 1995. Plasma cholesterol predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr* Vol. 61, No. 5.: 1129-39.
37. *Idem*.
38. Aro, A., M Jauhiainen, R Partanen, I Salminen and M Mutanen 1997. Stearic acid, trans fatty acids, and Dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein (a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* Vol. 65,: 1419-26.
39. Mitropoulos, K.A., GJ Miller, JC Martin, BEA Reeves and J Cooper 1994. Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration. *Arterioscler Thromb* Vol. 14,: 214-22.
40. Ferguson, J.C., N Mackay and GP McNicol 1970. Effect of feeding fat on fibrinolysis, Stypven time, and platelet aggregation in Africans, Asians, and Europeans. *J Clin Pathol* Vol. 23,: 580-5.
41. Hu, F.B., MJ Stampfer, JE Manson, E Rimm, GA Colditz, BA Rosner, et al 1997. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *New Engl J Med* Vol. 337,: 1491-9.
42. Jacobs, D., G Blackburn, M Higin, D Reed, H Iso, G McMillan, et al 1992. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation* Vol. 86,: 1046-60.
43. Grundy, S.M., D Bilheimer, H Blackburn, WV Brown, POJ Kwiterovich, F Mattson, et al 1982. Rationale of the diet-heart statement of the American Heart Association. Report of Nutrition Committee. *Circulation* Vol. 65,: 839A-854A.
44. Pietinen, P., A Ascherio, P Korkonen, AM Hartman, WC Willet, D Albanes, et al 1997. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* Vol. 145,: 876-87.
45. Jacobsen, M.U., K Overvad, J Dyerberg, M Schroll and BL Heitmann 2004. Dietary fat and risk of coronary heart disease: possible effect modification by gender and age. *Am J Epidemiol* Vol. 160,: 141-9.

46. Öhrvall, M., L Berglund, I Salminen, H Lithell, A Aro and B Vessby 1996. The serum cholesterol ester fatty acid composition but not the serum concentration of alpha tocopherol predicts the development of myocardial infarction in 50-year-old men: 19 years follow-up. *Atherosclerosis* Vol. 127,: 65-71.
47. Wang, L., AR Folsom and JH Eckfeldt, 2003. Plasma fatty acid composition and incidence of coronary heart disease in middle aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* Vol. 13,: 256-66.
48. Albert, C.M., H Campos, MJ Stampfer, PM Ridker, JE Manson, WC Willet, et al 2002. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *New Engl J Med* Vol. 346, No. 15.: 1113-8.
49. Esrey, K.L., *et. al., Op. cit.*
50. Xu, J., S Eilat-Adar, C Loria, U Goldbourt, BV Howard, RR Fabsitz, et al, 2006. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr* Vol. 84,: 894-902.
51. Posner, B.M., *et. al., Op. cit.*
52. Esrey, K.L., *et. al., Op. cit.*
53. Pietinen, P., *et. al., Op. cit.*
54. Mensink, R.P. and MB Katan, 1992. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler and Thromb* Vol. 12,: 911-9.
55. Garg, A., SM Grundy and M Koffer, 1992. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet cell function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care* Vol. 15,: 1572-80.
56. Parthasarathy, S., JC Khoo, E Miller, J Barnett, JL Witztum and D Steinberg, 1990. Low density lipoproteins rich in oleic acid is protected against oxidative modification: Implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* Vol. 87,: 3894-8.
57. Freese, R., M Mutanen, LM Valsta and I Salminen, 1994. Comparison of the effects of two diets rich in monounsaturated PUFAs differing in their linoleic/ $\alpha$ -linolenic acid ratio on platelet aggregation. *Thromb Haemost* Vol. 71,: 73-7.
58. James, M.J., RA Gibson and LG Cleland, 2000. Dietary polyunsaturated PUFAs and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* Vol. 71,: 343S-348S.
59. Shaikh, S.R. and M Edidin, 2006. Polyunsaturated fatty acids, membrane organization, T cells, and antigen presentation. *Am J Clin Nutr* Vol. 84,: 1277-89.
60. Freese, R., *et. al., Op. cit.*
61. Kushi, L.H., *et. al., Op. cit.*
62. Goldbourt, U., *et. al., Op. cit.*
63. Hu, F.B. *et. al., Op. cit.*
64. Laaksonen, D.E., K Nyssönen, L Niskanen, TH Rissanen and JT Salonen, 2005. Dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids predict cardiovascular mortality in middle-aged men. *Arch Intern Med* Vol. 165,: 193-9.
65. Shekelle, R.B., AM Shyrock, O Paul, M Lepper, J Stambler, S Liu, et al, 1981. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric Study. *New Engl J Med* Vol. 304,: 65-70.

66. Dolecek, T.A., 1992. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* Vol. 200,; 177-82.
67. Hu, F.B., *et. al., Op. cit.*
68. *Idem.*
69. Charnock, J.S., K Sundram, MY Abeywardena, PL McLennan and DT Tan. 1991. Dietary fats and oils in cardiac arrhythmia in rats. *Am J Clin Nutr* Vol. 53,; 1047S-9S.
70. Grundy, S.M., *et. al., Op. cit.*
71. Sacks, F. 1994. Dietary fats and coronary heart disease. Overview. *J Cardiovasc Risk* Vol. 1,; 3-8.
72. Calder, P.C. 2001. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* Vol. 36,; 1007-24.
73. Lahoz, C., R Alonso, JM Ordovas, A Lopez-Farre, M De Oya and P Mata 1997. Effects of dietary fat saturation on eicosanoid production, platelet aggregation and blood pressure. *Eur J Clin Invest* Vol. 27,; 780-7.
74. Storlien, L.H., AD Kriketos, AB Jenkins, LA Baur, DA Pan, LC Tapsell, et al, 1997. Does dietary fat influence insulin action? *Ann NY Acad Sci* Vol. 827,; 287-301.
75. Knapp, H.R. 1997. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* Vol. 65,; 1687S-1698S.
76. Abeywardena, M.Y., PL McLennan and JS Charnock, 1991. Differential effects of dietary fish oil on myocardial prostaglandin 12 and thromboxane A2 production. *Am Physiol* Vol. 260,; H379-85.
77. Charnock, J.S., *et. al., Op. cit.*
78. Laaksonen, D.E., TA Lakka, HM Lakka, K Nyysönen, T Rissanen, LK Niskanen, et al, 2002. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabetic Med* Vol. 19,; 456-64.
79. Lovejoy, J. and M DiGiorolamo, 1992. Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. *Am J Clin Nutr* Vol. 55,; 1174-9.
80. Lovejoy, J.C. 1999. Dietary fatty acids and insulin resistance. *Curr Atheroscler* Vol. 1,; 215-20.
81. Laaksonen, D.E., *et. al., Op. cit.*
82. Goldbourt, U., *et. al., Op. cit.*
83. Ascherio, A. 2002. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med* Vol. 113,; 9-12.
84. Berry, E.M. 2001. Who's afraid of n-6 polyunsaturated fatty acids? Methodological considerations for assessing whether they are harmful. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* Vol. 11,; 181-8.
85. Goldbourt, U., *et. al., Op. cit.*
86. Hu, F.B., *et. al., Op. cit.*
87. Öhrvall, M., *et. al., Op. cit.*

88. Laaksonen, D.E., *et al.*, *Op. cit.*
89. Ascherio, A., *Op. cit.*
90. Vessby, B., A Aro, E Skarfors, L Berglund, I Salminen and H Lithell, 1994. The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* Vol. 43,: 1353-7.
91. Salmeron, J., FB Hu, JE Manson, MJ Stampfer, GA Colditz, EB Rimm, et al. 2001. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* Vol. 73,: 1019-26.
92. Salmeron, J., FB Hu, JE Manson, et al. 2001. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* Vol. 73,: 1019-26.
93. Öhrvall, M., *et al.*, *Op. cit.*
94. Wang, L., *et al.*, *Op. cit.*
95. Miettinen, T.A., V Naukkarinen, JK Huttunen, S Mattila and T Kumlin. 1982. Fatty-acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *R Med J (Clin Res Ed)* Vol. 285,: 993-6.
96. Salonen, J.T., R Salonen, I Penttilä, J Herranen, M Jauhiainen, M Kantola, et al. 1985. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *Am J Cardiol* Vol. 56,: 226-31.
97. Iso, H., S Sato, U Umemura, M Kud, K Koike, A Kitamura, et al. 2002. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke* Vol. 33,: 2086-93.
98. Anderson, L., M Dibble, H Mitchell and I Ryberger. 1997. *Nutrición humana. Principios y aplicaciones.* Universidad Autónoma de Barcelona. Bellaterra.
99. Brouwer, I.A., MB Katan and PL Zock. 2004. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduce risk of fatal coronary heart disease, but increase prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* Vol. 134,: 919-22.
100. Mozaffarian, D., A Ascherio, FB Hu, MJ Stampfer, WC Willet, DS Siscovick, et al. 2005. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* Vol. 111,: 157-64.
101. Williams, C.M. and G Burdge. 2006. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc* Vol. 65,: 42-50.
102. Mozaffarian, D., *et al.*, *Op. cit.*
103. Öhrvall, M., *et al.*, *Op. cit.*
104. Törnwall, M.E., I Salminen, A Aro, P Pietinen, J Haukka, D Albanes, et al. 1996. Effect of serum and dietary fatty acids on the short-term risk of acute myocardial infarction in male smokers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* Vol. 6,: 73-80.
105. Simon, J.A., ML Hodgkins, WS Browner, JM Neuhaus, JT Bernert and SB Hulley, 1995. Serum fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* Vol. 142,: 469-76.
106. Lemaitre, R.N., IB King, D Mozaffarian, LH Kuller, RP Tracy and DS Siscovick, 2003. n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the cardiovascular health study. *Am J Clin Nutr* Vol. 77,: 319-25.
107. Simon, J.A., J Fong, JT Bernert and WS Browner 1995. Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke* Vol. 26,: 778-82.

108. Lee, J.H., JH O'Keefe, CJ Lavie, R Marchioli and WS Harris, 2008. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* Vol. 83, No. 3: 324-32.

109. *Idem.*

110. He, K., Y Song, ML Daviglius, K Liu, L Van Horn, AR Dyer, et al. 2004. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* Vol. 109,: 2705-11.

111. *Idem.*

112. Mozaffarian, D., RN Lemaitre, LH Kuller, GL Burke, RP Tracy and DS Siscovick, 2003. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the cardiovascular health study. *Circulation* Vol. 107,: 1372-7.

113. Iso, H., M Kobayashi, J Ishihara, S Sasaki, K Okada, Y Kita, et al. 2006. Intake of fish and n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort. *Circulation* Vol. 113,: 195-202.

114. Osler, M., AH Andreasen and S Hoidrup, 2003. No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary hearth disease in middle-aged, Danish adults. *J Clin Epidemiol* Vol. 56,: 274-9.

115. Folsom, A.R. and Z Demissie, 2004. Fish intake, marine omega-3 fatty acids, ad mortality in a cohort of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* Vol. 160,: 1005-10.

116. Hu, F.B., E Cho, KM Rexrode, CM Albert and JE Manson 2003. Fish and long-chain  $\omega$ -3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* Vol. 107,: 1852-7.

117. Erkkilä, A.T., AH Lichtenstein, D Mozaffarian and DM Herrington, 2004. Fish intake is associated with reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* Vol. 80,: 626-32.

118. Järvinen, R., P Kenkt, H Rissanen and A Reunanen 2006. Intake of fish and long-chain n-3 fatty acids an the risk of coronary heart mortality in men and women. *Br J Nutr* Vol. 95,:824-9.

119. Rissanen, T., S Voutilainen, K Nyysönen, TA Lakka and JT Salonene 2000. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* Vol. 102,: 2677-9.

120. Mozaffarian, D., *et. al., Op. cit.*

121. Osler, M., *et. al., Op. cit.*

122. Simon, J.A., *et. al., Op. cit.*

123. Lee, J.H., *et. al., Op. cit.*

124. Albert, C.M., *et. al., Op. cit.*

125. Lemaitre, R.N., *et. al., Op. cit.*

126. Harris, W.S., WC Poston and CK Haddock, 200. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* Vol. 193,: 1-10.

127. Miettinen, T.A., *et. al., Op. cit.*

128. Rissanen, T., *et al.*, *Op. cit.*
129. Hallgren, C.G., G Hallmans, JH Jansson, SL Marklund, F Huhtasaari, A Schutz, et al. 2001. Markers of high fish intake are associated with decrease risk of a first myocardial infarction. *Br J Nutr* Vol. 86,: 397-404.
130. Öhrvall, M., *et al.*, *Op. cit.*
131. Törnwall, M.E., *et al.*, *Op. cit.*
132. Albert, C.M., *et al.*, *Op. cit.*
133. Erkkilä, A.T., SLehto, K Pyörälä and MIJ Uusitupa 2003. n-3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* Vol. 78.:65-71.
134. Siscovick, D.S., TE Raghunathan, I King, S Weinmann, KG Wicklund, J Albright, et al. 1995. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* Vol. 274, No. 17.: 1363-7.
135. Albert, C.M., *et al.*, *Op. cit.*
136. Miettinen, T.A., *et al.*, *Op. cit.*
137. Törnwall, M.E., *et al.*, *Op. cit.*
138. Simon, J.A., *et al.*, *Op. cit.*
139. Rissanen, T., *et al.*, *Op. cit.*
140. Lichtenstein, A.H., LJ Appel, M Brands, M Carnethon, S Daniels, HA Franch, et al. 2006. Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Vol. 26,: 2186-91.
141. Wang, L., *et al.*, *Op. cit.*
142. Lemaitre, R.N., *et al.*, *Op. cit.*
143. Hallgren, C.G., *et al.*, *Op. cit.*
144. Damsgaard, C., H Frokiaer, AD Andersen and L Lauritzen, 2008. Fish oil in combination with high or low intakes of linoleic acid lowers plasma triacylglycerols but does not affect other cardiovascular risk markers in healthy men. *J Nutr* Vol. 138, No.6.: 1061-6.
145. He, K., Y Song, ML Daviglius, K Liu, L Van Horn, AR Dyer, et al. 2004. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* Vol. 35,: 1538-42.
146. Myint, P.K., AA Welch, SA Bingham, RN Luben, NJ Wareham, NE Day, et al. 2006. Habitual fish consumption and risk of incident stroke: the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Public Health Nutr* Vol. 9,: 882-88.
147. Wennberg, M., IA Bergdahl, B Stegmayr, G Hallmans, T Lundh, S Skerfving, et al. 2007. Fish intake, mercury, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke in Northern Sweden. *Br J Nutr* Vol. 98,: 1038-45.
148. Burr, M.L., AM Fehily, JF Gilbert, S Rogers, RM Holliday, PM Sweetnam, et al. 1989. Effects of changes in fat, fish, and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* Vol. 2, No. 8666.: 757-61.



149. Marchioli, R., F Barzi, E Bomba, C Chieffo, D Di Gregorio, R Di Mascio, et al. 2002. GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo ITaliano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)- Prevenzione. *Circulation* Vol. 105, No.16.: 1897-903.
150. Yokoyama, M., H Origasa, M Matsuzaki, Y Matsuzawa, Y Saito, Y Ishikawa, et al. 2007. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patient (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* Vol. 369, No. 9567.: 1090-8.
151. Ness, A.R., J Hughes, PC Elwood, E Whitley, GD Smith and ML Burr, 2002. The long-term effect of dietary advice in en with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr* Vol. 56, No. 6.: 512-8.
152. Burr, M.L., PA Ashfield-Watt, FD Dunstan, M Fehily, P Breay, T Ashton, et al. 2003. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* Vol. 57, no. 2.: 193-200.
153. Nilsen, D.W., G Albrektsen, K Landmark, S Moen, T Aarmland and L Woie 2001. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* Vol. 74, No. 1.: 50-6.
154. Hu, F.B., MJ Stampfer, JE Manson, A Ascherio, GA Colditz, FE Speizer, CH Hennekens, and WC Willet 1999. Dietary saturated fat and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* Vol 70,: 1001-8.
155. Goldbourn, U., *et. al., Op. cit.*
156. Hu, F.B., *et. al., Op. cit.*
157. Laaksonen, D.E.,*et. al., Op. cit.*
158. Shekelle, R.B., *et. al., Op. cit.*
159. Hu, F.B., *et. al., Op. cit.*
160. Pietinen, P., E Vartianen, R Seppänen, A Ar and P Puska, 1996. Changes in diet in Finland from 1972 to 1992: impact on coronary disease risk. *Prev Med* Vol. 25,: 243-50.
161. Mensik, R.P., MB Katan, 1990. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol in healthy subjects. *N Engl J Med* Vol. 323,: 439-45.
162. Zaloga, G.P., KA Harvey, W Stillwel and R Siddiqui, 2006. Trans fatty acids and coronary heart disease. *Nutr Clin Pract* Vol. 21,: 505-12.
163. Fernandez, M.L. and KL West. 2005. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J Nutr* Vol. 135,: 2075-8.
164. Mensik, R.P., *et. al., Op. cit.*
165. Katan, B.M., RP Mensik and PL Zock, 1995. Trans fatty acids and their effect in lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* Vol. 15,: 473-493.
166. Mozaffarian, D. 2006. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl* Vol. 7, No. 2.: 29-32

167. Hu, F.B. and WC Willet, 2002. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA Vol. 288,: 2569-2578.

168. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 2002. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Energy Requirements (EER) for Men and Women 30 Years of Age. National Academies. Washington.

169. Villalpando, S., I Ramírez, D Bernal y V De la Cruz, 2007. Grasas, dieta y salud. Tablas de composición de ácidos grasos de alimentos frecuentes en la dieta mexicana. Instituto Nacional de Salud Pública. México.