

Componentes bioactivos de la grasa láctea

Manuela Juárez y Javier Fontecha

Departamento de Ciencia y Tecnología de Productos Lácteos

Instituto del Frío (CSIC). C/ Jose Antonio Novais, 10. 28040 Madrid

Tel: +34 91 549 2300. Fax: +34 91 549 3627

E-mail: mjuarez@if.csic.es; jfontecha@if.csic.es

1. Introducción

Históricamente la grasa láctea ha sido uno de los constituyentes más importantes de la leche en cuanto a su valor nutricional, a la aptitud tecnológica y palatabilidad que aporta a los productos lácteos. Sin embargo, como consecuencia de su contenido en ácidos grasos saturados y colesterol, se ha castigado a la grasa láctea hasta situarla al mismo nivel que otras grasas de origen animal, observándose año tras año una disminución continuada en la tendencia de consumo de este producto.

No obstante, con las herramientas de investigación disponibles, en las últimas décadas se ha documentado la presencia en grasa láctea de distintos compuestos lipídicos que ejercen una importante actividad biológica. Entre los componentes lipídicos y ácidos grasos bioactivos presentes cabe destacar el ácido **butírico**, el ácido **linoleico conjugado** (CLA), constituyentes de la membrana del glóbulo de grasa como **esfingolípidos**, vitaminas liposolubles, etc. Estos compuestos ofrecen una potencial aplicación comercial en el desarrollo de alimentos funcionales, encaminados a la promoción de la salud humana y/o en la prevención de enfermedades.

Con vistas a potenciar la actividad y por tanto los beneficios del consumo de estos componentes, se están llevando a cabo estudios dirigidos a incrementar su contenido de forma natural en productos lácteos enriquecidos, o bien su aislamiento para posterior utilización como ingredientes funcionales. El conocimiento en profundidad de

los mecanismos que regulan los contenidos de estos componentes con actividad biológica y el efecto potencialmente beneficioso de su consumo, es esencial para incrementar el valor añadido de estos productos.

Los lípidos en la leche están presentes en forma de glóbulos, con un núcleo hidrofóbico, que consiste principalmente en triglicéridos, rodeado por una membrana compuesta mayoritariamente por fosfolípidos y glicoproteínas. La biodisponibilidad de estos nutrientes se ve favorecida por su elevada digestibilidad. Los lípidos en la leche son además los transportadores de importantes vitaminas liposolubles como la vitamina A, D, E y K, así como carotenoides.

2. Composición en ácidos grasos.

Durante décadas, las investigaciones realizadas en grasa láctea tienen relación principalmente con su contenido en ácidos grasos, por ser estos los componentes más abundantes de la fracción lipídica. No obstante, son también los que presentan una mayor variabilidad, ya que como es conocido, el perfil de ácidos grasos puede sufrir importantes variaciones como consecuencia de la dieta del ganado.

En cuanto a su composición, la grasa láctea es muy compleja, con cerca de 400 ácidos grasos diferentes, de 4 a 26 átomos de carbono, aunque solo un número próximo a 30 está en una proporción superior al 0,1% y el resto están presentes en cantidad de trazas. Los ácidos grasos, saturados (AGS) o insaturados (con uno a cuatro dobles enlaces), son mayoritariamente de número par de átomos de carbono aunque también se encuentran AGS con número impar, aproximadamente un 2% y una proporción similar de AGS de cadena metil-ramificada de número par e impar de átomos de carbono. La tabla 1 recoge los principales ácidos grasos de la leche de vaca. En la leche de las distintas especies más difundidas para consumo hay diferencias notables en el contenido de algunos ácidos grasos, que influyen en el gusto de los productos elaborados (tal como el

queso). En esta línea destaca el contenido en los ácidos caprílico y cáprico que puede ser 2-3 veces mayor en las leches de oveja y cabra.

Tabla 1. Valores medios de los contenidos en ácidos grasos mayoritarios de la grasa de leche (% total de ácidos grasos) †

Ácido graso	Valor medio
Butírico (C _{4:0})	3.9
Caproico (C _{6:0})	2.5
Caprílico (C _{8:0})	1.5
Cáprico (C _{10:0})	3.2
Decenoico (C _{10:1})	0.2
Laúrico (C _{12:0})	3.6
Tridecanoico (C _{13:0})	0.2
Mirístico (C _{14:0})	11.1
<i>iso</i> Pentadecanoico (iC _{15:0})	0.4
<i>anteiso</i> Pentadecanoico (aiC _{15:0})	0.4
Miristoleico (C _{14:1})	0.8
Pentadecanoico (C _{15:0})	1.2
<i>iso</i> Palmítico (iC _{16:0})	0.4
Palmítico (C ₁₆)	27.9
<i>iso</i> Heptadecanoico (iC _{17:0})	0.5
<i>anteiso</i> Heptadecanoico (aiC _{17:0})	0.5
Palmitoleico (C _{16:1})	1.5
Heptadecanoico (C _{17:0})	0.6
Heptadecenoico (C _{17:1})	0.4
Estearico (C _{18:0})	12.2
Oleico* (C _{18:1})	17.2
<i>trans</i> Octadecenoico (C _{18:1})	3.9
Linoleico* (C _{18:2})	1.4
Eicosanoico (C _{20:0})	0.4
Linolénico* (C _{18:3})	1.0
Linoleico conjugado * (C _{18:2})	1.1

* Todos los isómeros

†McGibbon y Taylor (2006).

El alto contenido en AGS de la grasa de leche (~65%) (Tabla 1), la ha situado entre las primeras de la lista a ser sustituida o eliminada de las recomendaciones dietéticas en las sociedades industrializadas, al relacionar su consumo con el aumento de colesterol total y otros marcadores plasmáticos de enfermedades cardiovasculares (ej. LDL-colesterol). No obstante, conviene indicar que solo un tercio de los ácidos grasos presentes en la leche, correspondiente a la concentración de los AGS C12, C14 y C16, podrían considerarse desfavorables, si se produce un consumo excesivo (Legrand,

2008). Estudios realizados para determinar el efecto de estos AGS de manera independiente, frente al que se considera el mejor indicador de enfermedad cardiovascular (CVD), colesterol total/HDL-colesterol, se ha documentado que el C12 se comporta de manera significativamente positiva, disminuyendo dicho indicador, el C14 también muestra una tendencia hacia su disminución y el C16 lo aumenta (Mensink y col., 2003; Steijns, 2008). Una explicación a las discrepancias encontradas entre los diferentes estudios, frente a los marcadores de CVD, es debida al uso de fórmulas que incorporan grasas sintéticas, con ácidos grasos esterificados al azar. En contraste, en la grasa láctea, la distribución de los ácidos grasos en los triglicéridos (TG) es relativamente constante y característica. La mayoría de los AGS se localizan en la posición *sn-2* del TG (principalmente el ácido palmítico, C16:0), los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se encuentran mayoritariamente en posición *sn-3*, el esteárico y oleico en *sn-1* y *sn-3* (Jensen, 2002). La acción de las lipasas lingual, gástrica y pancreática, estereoespecíficas de los enlaces *sn-1* y *sn-3*, contribuye a la liberación de AGCC. Estudios realizados con los monoglicéridos derivados *sn-2*, indican que se acomplejan con el calcio de la leche, lo que permite que su absorción se produzca de una manera mas eficaz (Mensink, 2005). Por otra parte, la exclusiva presencia en grasa láctea de AGS de cadena corta, butírico (C4), caproico (C6) y de cadena media, caprílico (C8) y cáprico (C10), que constituyen del 8 al 12 % del total, no tienen efecto sobre los niveles del colesterol en sangre (Parodi, 2004). Además, la presencia de estos AGCC, supone un elevado contenido en TG de cadena corta y media, lo que favorece su punto de fusión más bajo. Estas diferentes propiedades químicas y físicas, frente a otras grasas animales saturadas, afectan de manera positiva su digestibilidad y favorece su biodisponibilidad. El ácido esteárico (C18) con una media del 12%, es considerado neutro desde la perspectiva de la salud humana, aunque sin duda es tan efectivo para reducir el colesterol plasmático como el ácido oleico (C18:1), también presente en grasa láctea en concentraciones altas, del 15 al

23%. Es de interés, asimismo, considerar la importante presencia de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) linoleico (C18:2), y α -linolénico (C18:3), con un 1,5% y 1% respectivamente, de reconocido efecto positivo para la salud cardiovascular. Por último, señalar que la grasa láctea es la principal fuente de CLA de nuestra dieta, considerado como un potente agente anticancerígeno natural (Parodi, 2008).

La grasa de leche tiene además ácidos metil-ramificados, sobre todo la leche de cabra, cuya relevancia se debe fundamentalmente a sus propiedades anticancerígenas descritas en cultivos de células tumorales, su influencia en el punto de fusión de la grasa láctea y por su utilidad en estudios clínicos como marcadores del consumo humano de grasa láctea, al no encontrarse en otras grasas animales (Vlaeminck y col., 2006).

Por todo ello, en los últimos años se han realizado investigaciones que han dado lugar a un número creciente de publicaciones, encaminadas a reconsiderar la significativa actividad biológica de los ácidos grasos presentes en la leche, en relación con la salud humana (Parodi, 2004; IDF, 2005; German y Dillar, 2006; Akaln y col., 2006; IDF, 2007; Steijns, 2008; Lecerf, 2008).

2.1. Ácidos grasos de cadena corta y media.

Como se ha indicado anteriormente, de todos los alimentos y matrices lipídicas alimentarias, la grasa láctea es la única que contiene concentraciones substanciales de ácidos grasos de cadena corta y media (C4 a C10). Los TG de estos ácidos grasos de la dieta se hidrolizan en nuestro organismo y se absorben desde el intestino al sistema circulatorio sin resíntesis de TG. Son además, empleados como fuente de energía rápida, por lo que tienen baja tendencia a acumularse en tejido adiposo (Molkentin, 2000). El principal exponente de esta fracción es el ácido butírico (C4:0), ya que constituye entre un 2-5 % del total de ácidos grasos aunque en leche humana representa un contenido muy inferior, aproximadamente un 0,4%. Este ácido se ha

descrito como un agente antitumoral por inhibir el crecimiento y la diferenciación de células tumorales prostáticas (Maier y col., 2000), mamarias (Coradini y col., 1997) y colónicas (Wolter y Stein, 2002), así como por favorecer su apoptosis en animales de experimentación. (Hassig y col., 1997; German, 1999). El ácido butírico parece además actuar de forma sinérgica con otros componentes de la dieta como resveratrol y retinol entre otros (Wolter y Stein, 2002) o fármacos específicos utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia (incluida la aspirina, Menzel y col., 2002), por lo que no serían necesarias concentraciones plasmáticas muy elevadas para proporcionar un efecto beneficioso (Parodi, 2004).

En nuestro organismo el ácido butírico (junto con acético y propiónico) se obtiene de la fermentación de la fibra de la dieta por la microflora del colon. El efecto potencialmente positivo que frente al cáncer de colon tiene el consumo de fibra dietética, parece relacionarse con la presencia y formación del ácido butírico.

Al igual que el ácido butírico, el ácido caproico, caprílico y cáprico (C6, C8 y C10) se encuentran casi exclusivamente en la grasa láctea en concentraciones entre 1 y 3 % cada uno, en leche de vaca, aunque en leche humana se encuentran entre 0.1 y 0.3 %. En leches de oveja y cabra los niveles pueden llegar a ser más del doble que en leche de vaca. Para estos ácidos se han descrito actividades antibacterianas y antiviricas tanto en ensayos *in vitro* como en animales de experimentación. Se ha demostrado en estudios con niños de 1-2 años que al ser alimentados con leche entera, sufrían 5 veces menos trastornos gastrointestinales que los alimentados con leche de reducido contenido en grasa. De ellos cabe destacar la monocaprina (monoglicérido del ácido cáprico, obtenido de la digestión del TG) por su actividad anti HIV (Thormar y col., 1994; Hilmarsson y col., 2006).

2.2. Ácido linoleico conjugado (CLA).

El CLA es una mezcla de isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico, que se encuentran de forma predominante en productos derivados de rumiantes. Se forman debido a los procesos de biohidrogenación bacteriana de los AGPI de la dieta por los microorganismos presentes en el rúmen. El contenido de CLA en la leche varía considerablemente, pero puede constituir alrededor del 0,6% del total de ácidos grasos. El isómero *cis*-9, *trans*-11 C18:2 es el más abundante y representa aproximadamente el 75% del total de CLA. Otros isómeros del CLA, están presentes en pequeñas cantidades, como el *trans*-7, *cis*-9 C18:2 (5-10%) y *trans*-10, *cis*-12 C18:2 (0,2%), presentan diferentes efectos biológicos. Desde los primeros estudios que demostraban el efecto anticancerígeno del CLA, por la inhibición de tumores epiteliales en animales de experimentación (Ha y col., 1987), el CLA y en particular el isómero mayoritario *cis*-9, *trans*-11 C18:2 denominado ácido ruménico (RA), ha constituido el objetivo de multitud de estudios que determinan sus propiedades bioquímicas y fisiológicas (Parodi, 2008). Destacan los resultados de estudios *in vitro* y en modelos animales que sugieren que el RA es responsable de procesos antiaterogénicos y anticancerígenos, así como un gran número de otros efectos potencialmente beneficiosos para la salud humana (Ip y col., 2003; Parodi, 2004; Battacharya y col., 2006; Yurawecz y col., 2006). La información disponible sobre los efectos del CLA en el metabolismo de células cancerígenas en cultivo, así como su actividad anti-proliferativa y pro-apoptótica (Ochoa y col, 2004), hacen del CLA un potencial agente muy interesante para una posible terapia del cáncer. Así, un reciente estudio prospectivo sugiere que una ingesta elevada de CLA mediante el consumo de productos lácteos con alto contenido en grasa, puede reducir el riesgo de cáncer colorectal (Larsson y col., 2005).

Son muchos los posibles mecanismos metabólicos implicados en esta actividad anticancerígena del CLA. Se ha sugerido que el CLA compite con el ácido

araquidónico (C20:4) en la reacción de la ciclooxigenasa, lo que reduce la concentración de prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 (Akahoshi y col., 2004). El CLA puede suprimir la expresión de genes de la ciclooxigenasa y reducir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF-alfa e interleukina en animales (Akahoshi y col., 2004). El CLA también parece activar los factores de transcripción PPARs, reducir el paso inicial en la activación del NF-kappa B y por tanto reducir las citoquinas, moléculas de adhesión, y de otros tipos de moléculas inducidas por estrés (Cheng y col., 2004).

Como se ha indicado, además del isómero mayoritario RA, otros isómeros de CLA se han asociado con diversos procesos metabólicos relacionados con la salud. Así el *trans*-10, *cis*-12 C18:2, ha alcanzado una gran relevancia por promover la pérdida de peso corporal (Belury, 2002; Pariza, 2004), aunque podría ser también el causante de la disminución en los niveles de glucosa e incrementos de resistencia a insulina plasmática (Riserus 2002; Khanal y Dhiman, 2004). El *cis*-9 *cis*-11 C18:2 ha sido ensayado en cultivos celulares de cáncer de mama y parece comportarse como un agente bloqueador de estrógeno humano, mientras que el *trans*-9 *trans*-11 C18:2 parece ejercer un potente efecto inhibitor del crecimiento de células de cáncer de colon.

Aunque los estudios en humanos no son muy abundantes, en los últimos años se están realizando ensayos clínicos utilizando mezclas de isómeros de CLA. Así, Tricon y col. (2004) han demostrado que la incorporación a la dieta de personas sanas de una mezcla de isómeros de CLA (*cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12) afecta de forma positiva a la relación de los lípidos plasmáticos, especialmente el isómero *cis*-9, *trans*-11, que causa una reducción significativa en la concentración de colesterol total y de TG. El papel del isómero *trans*-10, *cis*-12 en los ensayos realizados no parece ser tan positivo para los indicadores plasmáticos de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en este ámbito, se necesita investigación adicional.

2.3. Ácidos Grasos Trans. Ácido Vacénico (TVA).

El ácido vacénico (*trans*-11 C18:1) (TVA) es el principal isómero *trans* presente en grasa láctea, alcanzando más del 60% del total de isómeros *trans*. Su concentración en la grasa total puede variar entre el 2-5 %, cuando el rumiante consume pastos frescos o suplementos ricos en AGPI, y en torno al 1-2% en estabulación con dieta de pienso. Como se ha demostrado por Kay y col. (2004) aproximadamente el 90% del isómero *cis*-9, *trans*-11 CLA de la grasa de leche se produce por vía endógena en la glándula mamaria, con la participación de la delta-9-desaturasa a partir del TVA, su precursor fisiológico. Se ha documentado además que esa conversión puede darse también en células de roedores (Santora y col., 2000), cerdos (Glaser y col., 2002) y humanas (Turpeinen y col., 2002).

Los ácidos grasos *trans* producidos industrialmente a partir de aceites vegetales y de pescado parcialmente hidrogenados, han demostrado en conjunto aumentar el riesgo de enfermedades coronarias, ya que tienen influencia adversa sobre la relación de LDL/HDL (Lichtenstein y col., 2003; Mensink & Katan 1990; Ascherio y col., 1999). El perfil de estos isómeros de ácidos *trans* tiene una distribución tipo "gaus" con niveles altos de los isómeros *trans*-9, *trans*-10 y *trans*-11, muy diferente del perfil presente en la grasa de leche. No obstante, algunos trabajos han cuestionado si el TVA tiene esos mismos efectos adversos. Así, Meijer y col. (2001) encontró que TVA fue más perjudicial para el riesgo cardiovascular que el ácido eláidico (*trans*-9 C18:1) debido a que provocaba un mayor aumento de la relación LDL/HDL. Además, Clifton y col. (2004) demostraron que el TVA actúa como marcador independiente del infarto de miocardio. En contraste con estos resultados, se ha demostrado más recientemente que los ácidos *trans* de origen animal no dan lugar a un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (Willett y col., 2006; Willett y Mozaffarian, 2008) y que además el consumo medio en una dieta europea es bajo, con una contribución de alrededor del 0.7% del total energético. En esta misma línea, Tricon y col. (2006), demostraron que un

aumento de la concentración de TVA y *cis-9, trans-11* CLA en la grasa láctea no se relaciona con efectos perjudiciales en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. Por todo ello, sigue siendo necesario la realización de más estudios para aclarar los efectos que sobre los lípidos sanguíneos producen los distintos isómeros *trans*-C18:1 (IDF, 2005).

La utilización de suplementos ricos en AGPI en la dieta del ganado, es una de las estrategias que ha resultado ser eficaz destinada a elevar el contenido de ácidos grasos insaturados y la concentración de CLA así como de su precursor fisiológico, TVA, en la grasa de leche, sin modificar el resto de los ácidos *trans*-monoinsaturados (Fuente y Juárez 2004; Luna y col., 2005; Jenkins y McGuire 2006).

3. Colesterol lácteo.

La grasa láctea es una de las fuentes de colesterol de la dieta, con un contenido medio de 260-270 mg/100g de grasa. Tras varias décadas de controversia sobre el colesterol de los alimentos y su relación con CVD, actualmente los estudios clínicos coinciden en señalar, que la absorción del colesterol de la dieta (colesterol exógeno) es muy ineficiente. Es decir, el consumo de alimentos ricos en colesterol no presenta efectos significativos sobre la relación de lipoproteínas plasmáticas LDL y HDL, cuyo nivel entre otros factores, depende principalmente de la composición en ácidos grasos de los lípidos de la dieta (McNamara, 2000). Conviene resaltar que además de la dieta, hay numerosos factores implicados en la regulación de los niveles de colesterol en suero sanguíneo, entre los que la tensión nerviosa, actividad física y el estado emocional, juegan el papel más relevante (Cooper y col., 1992).

Sin embargo, algunos nutricionistas y en particular muchos consumidores (influidos por ciertos tipos de publicidad), demandan productos libres de colesterol, lo que fuerza a los fabricantes a producir alimentos que contengan tan poco colesterol como sea posible.

Con este fin, en algunas legislaciones se obliga a que el contenido en colesterol figure en la información nutricional de los alimentos.

4. Fosfolípidos

La membrana del glóbulo graso de la leche esta compuesta de los lípidos y proteínas de las células epiteliales de la glándula mamaria de la que proceden, e incluyen cantidades significativas de fosfolípidos (PLs) y colesterol. Aunque los PLs constituyen un porcentaje pequeño de los lípidos totales (0,5-1% en leche de vaca y 0,3% en leche humana) se encuentran altamente implicados en el metabolismo celular debido a su carácter lipofílico e hidrofílico. Entre los PLs presentes en el glóbulo graso, destacan la fosfatidilcolina (PC) 35%, fosfatidiletanolamina (PE) 30%, esfingomiélin (SM) 25%, fosfatidilinositol (PI) 5% y fosfatidilserina (PS) 3% (Christie, 1995; Jensen, 2002).

Entre las actividades biológicas descritas para los PLs destacan su carácter antioxidante (Frede y col., 1990; Saito e Ishihara, 1997), propiedades antimicrobianas y antivirales (van Hooijdonk y col., 2000), así como efectos protectores frente a la úlcera gástrica (Kivinen y col., 1992). Estudios recientes han demostrado que los PLs parecen desarrollar importantes funciones como agentes activos frente al cáncer de colon, frente a patógenos gastrointestinales y frente a enfermedades como Alzheimer, depresión y estrés (Spitsberg, 2005). Parecen además tener un efecto nutricional positivo en la reducción del riesgo de CVD (Pfeuffer y Schrezenmeir 2001). Todo ello ha permitido considerar la membrana del glóbulo graso como un potencial nutraceutico.

El suero de mantequilla, también denominado mazada, es particularmente rico en PLs. La lipasa pancreática hidroliza los PLs de la dieta en lisofosfolípidos y ácidos grasos. Algunas de estas lisoformas de PLs se han descrito como altamente bioactivas, ya que inducen, mediante procesos surfactantes, la lisis de bacterias Gram-positivas. Estos

efectos líticos han sido comprobados con PC, PE y sus lisoformas tanto en cultivos celulares como en ratas alimentadas con mazada en polvo (Sprong y col., 1999). Además, se ha ensayado con éxito la inhibición del crecimiento de *L. monocytogenes* en ratas infectadas, mediante la aplicación de PC.

Entre los PLs, destacan por su importancia los esfingolípidos, que incluyen a esfingomielinas, cerebrósidos, globósidos y gangliósidos así como a sus productos de digestión (ceramidas y esfingosinas). Todos ellos son moléculas de elevada actividad, con importantes efectos en la regulación celular y en los indicadores plasmáticos ya que reducen el nivel de LDL y elevan HDL-colesterol en suero (Kobayashi y col., 1997). Son además componentes fundamentales en el mantenimiento de la estructura de la membrana (generan “microdominios”), que modulan el comportamiento de algunos receptores, como los del factor de crecimiento, y sirven como centros de unión para algunos microorganismos, toxinas microbianas y virus (Vesper y col., 1999). Hay evidencia experimental de que el consumo de esfingolípidos inhibe los estados tempranos de cáncer de colon, en ratones (Schmelz y col., 2000). Además los productos de digestión de los esfingolípidos (ceramidas y otras esfingo formas) son sustancias muy activas que regulan el crecimiento celular su diferenciación y apoptosis, procesos que se pierden en células tumorales (Merrill y col., 2001). Todos estos resultados avalan a los esfingolípidos como componentes con una elevada actividad funcional en alimentos.

Las esfingomielinas, que destacan por su localización en las membranas de las células plamáticas y del tejido nervioso, representan un tercio de los PLs de leche bovina (Pfeuffer y Schrezenmeir, 2001) y un 38% de leche humana (Motouri y col., 2003). Aunque ya se había descrito que la esfingomielina de la leche parecía estar relacionada con la regulación de la absorción de colesterol por las membranas de células intestinales (Chen y col., 1992), más recientemente se ha comprobado que cuando la esfingomielina es incluida en la dieta incluso al 0,1 %, reduce

significativamente la absorción de colesterol en ratones (Eckhardt y col., 2002). Los inmediatos precursores de esfingomielinas y glicoesfingolípidos, las ceramidas, se han propuesto como importantes agentes mediadores de las señales en cascada en procesos de apoptosis, proliferación y respuestas de estrés celular (Hannun y Obeid, 2002; Spiegel y Milstien, 2002).

No obstante, es conveniente indicar que la fracción de PLs no está suficientemente estudiada y que en la industria alimentaria se utiliza mayoritariamente como emulsionante, formando complejos con proteínas (McCrae, 1999).

5. Grasa láctea y enfermedades cardiovasculares

En la actualidad, las recomendaciones dietéticas reconocen la contribución de la leche y los productos lácteos a una dieta saludable, ya que su consumo implica elevar los niveles de múltiples nutrientes (calcio, potasio, magnesio, zinc, riboflavina, vitamina A, folato, vitamina D y proteínas de elevada calidad nutricional), no obstante, se hace hincapié en recomendar el consumo preferente de productos lácteos desnatados o con reducido contenido en grasa. Por otra parte, las autoridades sanitarias de los países industrializados, aseguran que existe una relación clara entre el consumo de grasas saturadas y colesterol, con las enfermedades crónicas coronarias y la obesidad (FAO/WHO, 2003). Estas recomendaciones están basadas fundamentalmente en los trabajos realizados hace 50 años que asumían que una dieta rica en grasas saturadas y colesterol eran los factores únicos para aumentar el colesterol sérico implicado en el desarrollo de aterosclerosis (Keys y col., 1957). La hipótesis “dieta-corazón”, desarrollada en esos momentos para evitar el avance de las CVD y que coloquialmente ha llegado hasta nuestros días como hipótesis lipídica, se basa en que las plaquetas y las arterias humanas contienen colesterol, por lo que dietas ricas en colesterol incrementarían el colesterol sérico (CS) desencadenando enfermedades cardiovasculares. Las grasas animales, entre las que se encuentra la

grasa láctea, debían ser consideradas factores aterogénicos muy potentes y se recomendaba evitar en lo posible su consumo. En este contexto, se iniciaron relevantes estudios encuadrados en la denominada epidemiología cardiovascular, representada por el “Estudio Framingham” y el “Estudio de los Siete Países”, entre otros (Kannel y col., 1970; Keys y col., 1980). Las conclusiones obtenidas de los resultados de estos estudios junto con los trabajos clínicos y epidemiológicos desarrollados durante las últimas décadas, complementados por los avances analíticos, han permitido empezar a comprender el metabolismo de los lípidos de la dieta y su papel en la salud, lo que ha puesto en duda las hipótesis lipídicas anteriormente citadas. Hoy en día, es bien conocido que el organismo de un individuo sano cuenta con mecanismos de regulación del colesterol sérico muy finos, donde una ligera señal de aumento detiene su producción en el hígado, por lo que el colesterol sérico se afecta de forma muy limitada por el nivel de colesterol de la dieta. Por otra parte, se reconoce la importancia de utilizar las relaciones entre los indicadores de CVD. La relación “HDL-colesterol/LDL-colesterol” o bien “HDL-colesterol/colesterol total” pueden ser utilizadas con éxito como indicadores de riesgo CVD. El consumo de AGS produce un incremento tanto de LDL- como de HDL-colesterol por lo que la relación HDL-colesterol/LDL-colesterol no sufre grandes alteraciones. No obstante, el consumo de ácidos grasos *trans* presentes en aceites vegetales hidrogenados, disminuye significativamente la relación HDL/LDL-colesterol (Maijala, 2000). En lo que respecta a la grasa láctea, no existe ninguna evidencia científica clara en cuanto a la incidencia negativa del conjunto de los AGS, ni tampoco se ha podido demostrar fehacientemente una correlación positiva entre el consumo de leche y productos lácteos y el incremento de CVD. Sin embargo, el mensaje de consumir productos con reducido contenido en grasa sigue vigente, con el consiguiente descenso en el consumo de leche entera en las poblaciones industrializadas y el desarrollo de productos lácteos donde su grasa ha sido sustituida por aceites vegetales o de

pescado. No obstante, algunos autores de reconocido prestigio mantienen que una dieta baja en grasa saturada no es la mejor para evitar CVD (German y Dillard 2004; Ravnskov, 1999). Estos autores inciden en la importancia metabólica de incorporar en la ingesta todos los tipos de AG (AGS, AGMI, AGPI), ya que todos forman parte esencial de nuestros tejidos, órganos y membranas celulares y han sugerido el papel de los AGS como fuente energética preferente del corazón. Además, ha sido demostrado que en circunstancias de bajo aporte de AGS en la dieta o dietas ricas en carbohidratos, el organismo sintetiza de novo, a partir de los carbohidratos, los AG que necesita, siendo el ácido palmítico (C16:0) el que se sintetiza en mayor medida. Este tipo de dietas provocan un aumento muy importante en el indicador de riesgo cardiovascular colesterol total/HDL-colesterol (Mensink y col., 2003) y un incremento en el contenido de TG en plasma (Dreon y col., 1999; Krauss y col., 2006), y disminución de concentraciones de HDL, con resultado final de resistencia a la insulina (Howard y col., 1998) y alteración del metabolismo de lipoproteínas (Berneis y Krauss, 2002).

6. Consideraciones finales

La complejidad de la estructura y la diversidad de funciones de los ácidos grasos sigue siendo poco conocida. Entre las conclusiones obtenidas después de más de 50 años de estudios epidemiológicos, figura que muchas de las enfermedades CVD relacionadas con la dieta son debidas a componentes multifactoriales, donde además del excesivo consumo en grasas saturadas, existen numerosos factores implicados, como el consumo de carbohidratos de elevado índice glicérico, ausencia de ejercicio, elevada presión arterial, homocisteína, proteína-C-reactiva, componente hereditario, estrés oxidativo, tabaquismo, obesidad y diabetes. Todos estos factores van a contribuir en mayor o menor medida a nuestra salud, dependiendo además de la predisposición genética del individuo particular. La genómica nutricional, nutrigenética

y nutrigenómica, que estudia la interacción entre los alimentos y sus componentes con el genoma de los individuos, será clave en el desarrollo de ingredientes o alimentos funcionales en el futuro.

Es importante reconocer que las grasas alimentarias y la grasa láctea en particular, desempeñan una función altamente conveniente y valiosa en nuestra dieta habitual, no solo por la estructura y palatabilidad que aportan a los alimentos, sino también desde el punto de vista nutricional y metabólico. Conviene además recordar la importancia de los múltiples compuestos bioactivos presentes en la fracción lipídica de la leche y por tanto indicar que estas propiedades no deben ser olvidadas en los intentos realizados por las industrias al desarrollar nuevos productos lácteos “nutricionalmente mejorados” basados en la eliminación y/o sustitución de la grasa láctea.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por diferentes proyectos de investigación: CYTED N° XI.24; ALIBIRD S-0505/AGR/000153 de la Comunidad de Madrid y CONSOLIDER Ingenio 2010 (FUN-C-FOOD):CSD 2007-00063.

Referencias

- Akahoshi, A., Koba, K., Ichinose, F., Kaneko, M., Shimoda, A., Nonaka, K., Yamasaki, M., Iwata, T., Yamauchi, Y., Tsutsumi, K., Sugano, M. (2004). Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. *Lipids*. 39:25-30.
- Akalin, S., Gönç, S. y Ünal G. (2006). Functional Properties of Bioactive Components of Milk Fat in Metabolism. *Pakistan Journal of Nutrition*. 5: 194-197.
- Ascherio, A., Katan, MB., Zock, P.L., Stampfer, M.J., Willett, W.C. (1999). Trans fatty acids and coronary heart disease. *New England Journal Medicine*. 340:1994-8.
- Battacharaya, A., Banu, J., Rahman, M., Causey J., y Fernandes, G. (2006). Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *Journal of Nutrition and Biochemistry*. 17: 789-810.
- Belury, M.A. (2002). Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Annual Reviews of Nutrition*. 22: 505-531.
- Berneis, K. K., & Krauss, R. M. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of Lipid Research*. 43: 1363–1379.
- Chen, H., Born, E., Mathur, S.N., Johlin, F.C., Field, F.J. (1992). Sphingomyelin content of intestinal cell membranes regulates cholesterol absorption. Evidence for pancreatic and intestinal cell sphingomyelinase activity. *Biochemical Journal*. 286: 771-777
- Cheng, W.L., Lii, C.K., Chen, H.W., Lin, T.H., Liu, K.L. (2004). Contribution of conjugated linoleic acid to the suppression of inflammatory responses through the regulation of the NF-kappaB pathway. *Journal Agricultural Food Chemistry*. 52:71-8.
- Christie, W.W. (1995). P.F. Fox (Ed.), *Advanced Dairy Chemistry-2: Lipids*, Chapman and Hall, London. 1.-28.
- Clifton, P.M., Keogh, J.B., Noakes, M. (2004). Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. *Journal of Nutrition*. 134:874-9
- Cooper, D. A. (2004) Carotenoids in health and disease: recent scientific evaluations, research recommendations and the consumer. *Journal of Nutrition*. 134: 221S-224S.
- Cooper, G.R., Myers, G.L., Smith, S.J. & Schlant, R.C. (1992). Blood lipid measurements-variations and practical utility. *Journal of the American Medical Association*, 267: 1652-1660.

- Coradini, D., Biffi, A., Costa, A., Pellizzaro, C., Pirronello, E., Di Fronzo, G. (1997) Effect of sodium butyrate on human breast cancer cell lines. *Cell Proliferation*. 30: 149-159.
- Dreon D.M., Fernstrom H.A., Williams P.T., Krauss RM. (1999). A very-low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *American Journal of Clinical Nutrition*. 69: 411-418
- Eckhardt, M., Fewou, S.N., Ackermann, I. & Gieselmann, V. (2002) N-glycosylation is required for full enzymic activity of the murine galactosylceramide sulphotransferase. *Biochemical Journal*. 368: 317–324.
- FAO/WHO Joint FAO/WHO Expert Consultation. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organization*. Geneva, Switzerland. WHO technical report series 916: 3–108.
- Frede, E., Precht, D., Timmen, H. (1990). Lipide: Fettsäuren, Fette und Fettbegleitstoffe einschließlich fettlöslicher Vitamine. *Kompendum zur milchwirtschaftlichen Chemie*. 57-78.
- Fuente de la, M.A., Juárez, M. (2004). El ácido linoleico conjugado en la leche y los productos lácteos. *Alimentacion, nutricion y salud*. 11:101-113
- German, J.B.(1999).Butyric acid: a role in cancer prevention. *Nutrition Bulletin*. 24:293-9
- German, J.B., Dillard C.J. (2004).Saturated fats: what dietary intake?. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80:550 –559.
- German J.B., Dillard, C.J. (2006). Composition, Structure and Absorption of Milk Lipids: A Source of Energy, Fat-Soluble Nutrients and Bioactive Molecules. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 46(1): 57-92.
- Glaser, K.R., Wenk, C., Scheeder, M.R. (2002). Effects of feeding pigs increasing levels of C 18:1 trans fatty acids on fatty acid composition of backfat and intramuscular fat as well as backfat firmness. *Archiv für Tierernährung*. 56:117-30.
- Gofman, J.W., Lindgren, F., Elliot, H., Mantz, W., Hewitt, J., Strisower, B. (1950). The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*. 111:166–71.
- Ha, Y. L., Grimm, N. K., Pariza, M. W. (1987) Anticarcinogens from fried ground beef: heat altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*. 8: 1881-1887.
- Hannun, Y. A., Obeid, L. M. (2002). The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. *Journal Biological Chemistry*. 277: 25487-25850.

- Hassig, C.A., Tong, J.K., Schreiber, S.L. (1997). Fiber-derived butyrate and the prevention of colon cancer. *Chemistry & Biology*. 4:783–789.
- He, K., Song, Y., Daviglius, M.L., Liu K., Van Horn, L., Dyer, A.R. (2004). Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 109:2705–11.
- Howard, C.J., Collins, R.A., Sopp, P., Brooke, G.P., Kwong, L.S., Parsons, K.R., Weynants, V., Letesson, J.J., Bembridge, G.P. (1998). T-cell responses and the influence of dendritic cells in cattle. *Adv. Veterinary Science*. 41: 275–288.
- IDF-International Dairy Federation (2005). Trans fatty acid: Scientific Progress and labelling. *Bulletin of International Dairy Federation* 393. Brussels. Belgium.
- IDF-International Dairy Federation (2007) The health benefits of milk and dairy products. *Bulletin International Dairy Federation*, 417. Brussels. Belgium.
- Ip, M. M., Masso-Welch, P. A., Ip, C. (2003). Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of stroma and the epithelium. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 8: 103-108.
- Jenkins, T.C. y McGuire, M. A. (2006). Major Advances in Nutrition: Impact on Milk Composition. *Journal of Dairy Science*. 89:1302–1310.
- Jensen, R.G. (2002). The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *Journal of Dairy Science*, 85: 295-350.
- Kannel, W.B., Gordon, T. (1970). The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. *Washington (DC): US Government*.
- Kay, J.K., Mackle, T.R., Auldist, M.J., Thomson, N.A., Bauman, D.E. (2004) Endogenous synthesis of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid in dairy cows fed fresh pasture. *Journal of Dairy Science*. 87:369-78.
- Keys, A., Anderson, J.T., Grande, F. (1957). Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet*. 273:959–66.
- Keys, A. (1980). Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press. 1-381
- Khanal, R.C., Dhiman, T.R. (2004). Biosynthesis of conjugated linoleic acid (CLA): A review. *Pakistan Journal of Nutrition*. 3:72-81.
- Kivinen, A., Salminen, S., Homer, D., Vapaatalo, H. (1992). Gastroprotective effect of milk phospholipids, butter serum lipids and butter serum on ethanol and acetylsalicylic acid induced ulcers in rats. *Milchwissenschaft*. 47: 573-575.
- Kivinen, A., Tarpila, S., Salminen, S., Vapaatalo, H. (1992). Gastroprotection with milk phospholipids: a first human study. *Milchwissenschaft*. 47: 694-696.

- Kobayashi, T., Shimizugawa, T., Osakabe, T., Watanabe, S., Okuyama H. (1997). A long-term feeding of sphingolipids affected the level of plasma cholesterol and hepatic triacylglycerol but not tissue phospholipids and sphingolipids. *Nutrition Research*. 17: 111–4.
- Krauss, R.M., Blanche, P.J., Rawlings, R.S., Fernstrom, H.S. y Williams, P. T. (2006). Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 83: 1025–1031.
- Kritchevsky, D. (1998). History of recommendations to the public about dietary fat. *Journal of Nutrition*. 128:449–52.
- Larsson, S.C., Bergkvist, L., Wolk, A. (2005). High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. 82:894-900.
- Lecerf, J.M. (2008). Acides gras et maladies cardiovasculaires. *Sciences des Aliments*. 28:53-67.
- Legrand, P. (2008). Intérêt nutritionnel des principaux acides gras des lipides laitiers. *Sciences des Aliments*. 28:34-43.
- Lichtenstein, A.H., Erkkila, A.T., Lamarche, B., Schwab, U.S., Jalbert, S.M., Ausman, L.M. (2003). Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 171:97-107.
- Luna, P., Fontecha, J., Juárez, M. A., y De la Fuente, M. A. (2005). Changes in the milk and cheese fat composition of ewes fed commercial supplements containing linseed with special reference to the CLA content and isomer composition. *Lipids*. 40: 445–454.
- Maier, S., Reich, E., Martin, R., Bachem, M., Altug, V., Hautman, R. E., Gschwend, J. E. (2000) Tributyrin induces differentiation, growth arrest and apoptosis in androgen-sensitive and androgen-resistant human prostate cancer cell lines. *International Journal of Cancer*. 88: 245-251.
- Maijala, K. (2000). Cow milk and human development and well-being. *Livestock Production Science*. 65: 1–18
- McGibbon y Taylor (2006). En: *Advanced Dairy Chemistry*, Vol. 2, Lipids, 3ª Ed, Fox, P.F. y McSweeney Eds, Springer: New York, pp.1-42.
- McCrae, C.H. (1999). Heat stability of milk emulsions: phospholipid–protein interactions. *International Dairy Journal*. 9: 227–231.

- McNamara, D.J. (2000). Dietary cholesterol and atherosclerosis. *Biochemica and Biophysica Acta*. 15529: 310-320.
- Meijer, G.W., van Tol, A., van Berkel, T.J., Weststrate, J.A. (2001). Effect of dietary elaidic versus vaccenic acid on blood and liver lipids in the hamster. *Atherosclerosis*, 157:31-40.
- Mensink, R.P., Katan, M.B. (1990). Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *New England Journal of Medicine*. 323:439-45.
- Mensink, R. P. (2005). Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids*. 40: 1201–1205.
- Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D. M., & Katan, M. B. (2003). 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. *American Journal of Clinical Nutrition*. 77: 1146–1155.
- Menzel, T., Schaubert, J., Kreth, F., Kudlich, T., Melcher, R., Gostner, A. y Scheppach, W. (2002). Butyrate and aspirin in combination have an enhanced effect on apoptosis in human colorectal cancer cells. *European Journal of Cancer Prevention*. 11: 271-281.
- Merrill, B.J., Gat, U., DasGupta, R. y Fuchs, E. (2001). TCF3 and LEF1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Development*. 15:1688-1705
- Molkentin, J. (2000). Occurrence and biochemical characteristics of natural bioactive substances in bovine milk lipids. *British Journal of Nutrition*. 84:47-53
- Motouri, M. Matsuyama, H. Yamamura, J. Tanaka, M. Aoe, S. (2003). Milk Sphingomyelin Accelerates Enzymatic and Morphological Maturation of the Intestine in Artificially Reared Rats. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 36:241–247.
- Hilmarsson, H., Larusson, L.V. y Thormar, H. (2006) Virucidal effect of lipids on visna virus, a lentivirus related to HIV. *Archives of virology*. 151: 1217-1224.
- Ochoa, J.J., Farquharson, A.J., Grant, I., Moffat, L.E., Heys, S.D., Wahle, K.W. (2004). Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers. *Carcinogenesis*. 25:1185-91.
- Pariza, M.W., Park, Y. y Cook, M.W. (2001). The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Progress in Lipid Research*, 40: 283-298.

- Parodi, P.W. (2004). Milk fat in human nutrition. *Australian Journal of Dairy Technology*. 59: 3-59.
- Parodi, P.W. (2008). Milk lipids: their role as potential anti-cancer agents. *Sciences des Aliments*. 28:44-52.
- Pfeuffer, M. y Schrezenmeir, J. (2001). Dietary sphingolipids: Metabolism and potential health implications. *Bulletin IDF*. 363: 47-51.
- Ravnskov, U. (1999). The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Clinical Epidemiology*. 51:443– 460.
- Riserus, U., Brismar, K., Arner, P., Vessby, B. (2002). Treatment with dietary trans- 10 cis- 12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 25:1516-1521.
- Saito, H., y Ishihara, K. (1997). Antioxidant activity and active sites of phospholipids as antioxidants. *Journal American Oil Chemistry Society*. 74:1531–1536.
- Santora, J., Palmquist, D., Rorhrig, K.L. (2000). Vaccenic acid is desaturated to conjugated linoleic acid in mice. *Journal of Nutrition*. 130:208-15.
- Schmelz, E.M. (2000). Dietary sphingomyelin and other sphingolipids in health and disease. *Nutrition Bulletin*. 25: 135–139
- Spiegel, S., Milstien, S. (2002). Sphingosine 1-phosphate: A key cell signaling molecule. *Journal of Biological Chemistry*. 277:25851–2584.
- Spitsberg, V.L. (2005). Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *Journal of Dairy Science*. 88: 2289–2294.
- Steijns, J.M. (2008). Dairy products and health: Focus on their constituents or on the matrix?. *International Dairy Journal*. 18: 425–435.
- Sprong, R.E, Hulstein, M.F., Van der Meer, R. (1999). High intake of milk fat inhibits intestinal colonization of listeria but not of salmonella in rats. *Journal of Nutrition*. 129: 1382-1389.
- Thormar, H., Isaacs, E.E., Kim, K.S., Brown, H.R. (1994). Interaction of visna virus and other enveloped viruses by free fatty acids and monoglycerides. *Annals of New York Academy of Science*. 724:465-71.
- Tricon, S., Burdge, G.C., Kew, S., Banerjee, T., Russell, J.J., Jones, E.L., Grimble, R.F., Williams, C.M., Yaqoob, P., Calder, P.C. (2004). Opposing effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80:614-20.

- Tricon, S., Burdge, G. C., Williams, C., Calder, P., & Yaqoob, P. (2005). The effects of conjugated linoleic acid on human health-related outcomes. *Proceedings of the Nutrition Society*. 64: 171-182.
- Tricon, S., Burdge, G. C., Jones, E. L., Russell, J. J., El-Khazen, S., Moretti, E. (2006). Effects of dairy products naturally enriched with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 83: 744-753.
- Turpeinen, A.M., Mutanen, M., Aro, A., Salminen, I., Basu, S., Palmquist, D.L., Griinari J.M. (2002). Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *American Journal Clinical Nutrition*. 76:504-10.
- Van Hooijdonk, A. C., Kussendrager, K. D., Steijns, J. M. (2000) In vivo antimicrobial and antiviral activity of components in bovine milk and colostrum involved in non-specific defence. *British Journal of Nutrition*. 84: S127-S134.
- Vesper, H., Schmelz, E.M., Nikolova-Karakashian, M.N., Dillehay, D.L., Lynch, D.V., Merrill, AH. (1999). Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. *Journal of Nutrition*. 129: 1239-1250.

