

Revisiones

Los ácidos grasos y el colesterol de la dieta son los principales determinantes de las enfermedades cardiovasculares. En los últimos 25 años hemos cambiado nuestro patrón alimentario tradicional hacia una dieta con mayor contenido total de grasa, pero de peor calidad nutricional, lo que repercutirá negativamente en el futuro sobre nuestro estado de salud.

En esta revisión se repasa los conocimientos actuales que se tienen acerca de los diferentes ácidos grasos y del colesterol de la dieta sobre el riesgo cardiovascular. La diferente acción hipercolesterolemizante y trombogénica de los ácidos grasos saturados ha recobrado interés por la irrupción en el mercado de alimentos elaborados con aceites tropicales (coco, palma, palmiste) muy ricos en grasas saturadas. Algo parecido ha sucedido con el empleo de aceites parcial o totalmente hidrogenados en la elaboración de numerosos alimentos preparados (repostería, panadería, cereales de desayuno, cremas de untar, aperitivos, congelados precocinados, etc.), que se ofertan ante la demanda creciente del consumidor por este tipo de productos. La hidrogenación de las grasas genera la formación de ácidos grasos *trans*, cuya acción sobre el metabolismo de los lípidos es más perjudicial que la grasa saturada: no sólo incrementa las concentraciones del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), sino que disminuye las de alta densidad (cHDL), aumenta las concentraciones de triglicéridos, fibrinógeno y de la lipoproteína (a).

En el otro lado de la balanza todavía existe un consumo elevado de grasas insaturadas, en especial de ácidos grasos monoinsaturados procedentes del aceite de oliva. Además de su conocida acción neutral sobre el metabolismo lipídico, es probable que gran parte de sus efectos beneficiosos residan en los componentes minoritarios del aceite de oliva (compuestos fenólicos) cuyos efectos beneficiosos sobre el desarrollo de la arteriosclerosis van más allá que su notable acción antioxidante. Entre la grasa poliinsaturada, el consumo de ácidos grasos ω -3, procedente del pescado o de los alimentos con elevado contenido en α -linolénico (nueces, aceite de soja, lino o borraja), su acción principal guarda relación con la capacidad antiarrítmica responsable de la disminución de los episodios de muerte súbita. Sin embargo, la acción preventiva de estos ácidos grasos sobre nuevos episodios cardiovasculares todavía es controvertida.

Las acciones del colesterol dietético sobre el riesgo cardiovascular son menores de lo que cabría esperar porque su absorción depende de varios factores, no sólo dietéticos (p. ej., interferencia con fitosteroles), sino también de factores genéticos implicados en la absorción o transporte del colesterol, como los genotipos de la apoproteína E.

La tecnología industrial está buscando nuevas combinaciones de ácidos grasos que atiendan a la demanda de nuevos alimentos por parte de los consumidores. Frente a las dudas que pueden surgir bajo un etiquetado de "aceite vegetal", como sinónimo de grasa saludable, podemos seleccionar todavía patrones alimentarios saludables, basados en alimentos procedentes de la tierra –verduras y frutas frescas, cereales y legumbres, frutos secos, aceite de oliva...– y reducir el consumo de carnes grasas, lácteos enteros, azúcares refinados, productos de repostería y alimentos precocinados congelados.

Palabras clave: Ácidos grasos. Colesterol. Ácidos grasos *trans*. Ácidos grasos ω -3. Aceite de oliva. Enfermedad cardiovascular.

Enfermedad cardiovascular y grasas: "amigo o villano"

M.A. RUBIO

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.*

CARDIOVASCULAR DISEASE AND FATS: FRIEND O FOE

Dietary fatty acids and cholesterol are the main determinants of cardiovascular disease. In the last 25 years our traditional dietary pattern has tended to include higher total fat content and lower nutritional quality, which will have negative effects on our state of health.

In this review, we provide an overview of current knowledge on the influence of different dietary fatty acids and cholesterol on cardiovascular risk. There has been renewed interest in the different hypercholesterolemic and thrombogenic actions of saturated fatty acids because of the irruption on the market of foods prepared with tropical oils (coconut, palm, kernel), which are very rich in saturated fat. Partial or completely hydrogenated fats are also involved in the preparation of numerous prepared foods (confectionery, bread and cakes, breakfast cereals, spreads, snacks, frozen dishes, etc.) because of consumers' growing demand for these types of product. Hydrogenated fats generate the formation of trans fatty acids, whose action on lipid metabolism is more harmful than that of saturated fat: they not only increase concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) but also diminish concentrations of high density lipoprotein cholesterol (HDLc) and increase concentrations of triglycerides, fibrinogen and Lp(a).

At the other end of the spectrum, consumption of unsaturated fats, mainly monounsaturated fatty acids from olive oil, remains high. In addition to their well-known neutral action on lipid metabolism, many of their beneficial effects probably reside in the minority components of olive oil (phenolic compounds). The beneficial effects of these compounds on the development of arteriosclerosis go beyond their remarkable antioxidant action. Among the polyunsaturated fats, ω -3 fatty acids, derived from fish or from foods with a high α -linolenic acid content (nuts, soy, linseed or borraja oils) have mainly antiarrhythmic effects, which are responsible for the decrease in episodes of sudden cardiac death. However, the preventive effects of these fatty acids on new cardiovascular events remain controversial.

The actions of dietary cholesterol on cardiovascular risks are lower than expected because their absorption depends on several factors. Some of these factors are dietary (interference with phytosterols, for example) but genetic factors, such as the apoprotein E genotype, are also involved in the absorption or transport of cholesterol.

Industrial biotechnology is looking for new combinations of fatty acids that would meet consumers' demand for new foods. Despite the doubts that can arise when faced with a label of *vegetable oil*, as a synonym for healthy fat, we can still select healthy dietary patterns, based on foods produced by the soil: fresh fruit and vegetables, cereals and pulses, tree nuts and olive oil. We can also reduce our intake of fatty meats, whole dairy products, refined sugars, confectionery, and frozen dishes.

Key words: Fatty acids. Cholesterol. Trans fatty acids. ω -3 fatty acids. Olive oil. Cardiovascular disease.

Correspondencia: Dr. M.A. Rubio.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.
Correo electrónico: marubio@futurnet.es

Manuscrito recibido el 27-09-2001; aceptado para su publicación el 25-02-2002.

El interés y la atención de los investigadores en referencia a la relación entre la dieta y las enfermedades crónicas no se remonta más allá de 1950. A principios de los años cuarenta Gregorio Marañón decía "en principio la naturaleza de las grasas, desde el punto de vista alimentario, no tiene gran importancia. Que las grasas sean suministradas por tal o cual aceite y grasa animal, por la manteca, los huevos, etc., importa poco con tal que su cantidad sea suficiente"¹. Estos comentarios traducen el escaso papel que se les daba entonces a las grasas de la dieta como factor nutricional relacionado con diferentes enfermedades.

La mayor parte de las investigaciones experimentales, tanto clínicas como epidemiológicas, que se han centrado en los factores dietéticos, en particular en la grasa de la dieta, lo han hecho en referencia a las enfermedades cardiovasculares. La relación entre la grasa y otras enfermedades crónicas, como el cáncer o la obesidad, ha sido y sigue siendo un objeto de debate²⁻⁷. En esta revisión nos centraremos en la relación entre la grasa de la dieta y las enfermedades cardiovasculares, donde la asociación es, desde el punto de vista clínico, más consistente.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA INGESTIÓN DE GRASAS Y LA ENFERMEDAD CORONARIA

Después de la Segunda Guerra Mundial, se observó que la incidencia de mortalidad por enfermedad coronaria aumentaba de manera preocupante. Esto motivó que se iniciaran estudios epidemiológicos encaminados a demostrar cuáles eran los factores de riesgo relacionados con este problema. En 1964, el Proyecto Internacional de Arteriosclerosis analizó la incidencia de esta enfermedad en 23.000 autopsias de sujetos entre 10 y 69 años, de 14 países diferentes, lo que evidencia una estrecha correlación entre el porcentaje de calorías procedentes de la grasa y la aparición de placas de ateroma en las arterias coronarias⁸.

Basándose en los datos anteriores, Keys dirigió un estudio prospectivo sobre enfermedad coronaria, conocido como el estudio de los Siete Países (antigua Yugoslavia, Grecia, Italia, Holanda, Finlandia, Japón y Estados Unidos)⁹. Se siguieron a 12.763 varones de 40 a 59 años, pertenecientes a 16 cohortes poblacionales de dichos países. Este conocido estudio puso de manifiesto una estrecha correlación entre la ingestión de grasa saturada y colesterol de la dieta con las concentraciones plasmáticas de colesterol y con la incidencia de enfermedad coronaria, tras 5, 10 y 15 años de seguimiento^{10,11}. La relación entre la proporción de grasa saturada y grasa monoinsaturada se reveló como la variante más determinante de mortalidad coronaria y mortalidad global. Las poblaciones de los países de la cuenca del Mediterráneo, así como Japón, presentaban las menores tasas de enfermedad coronaria en

comparación con las de EE.UU. y Finlandia^{10,11}. Veinticinco años después de haberse iniciado este estudio, la prevalencia de enfermedad coronaria había aumentado de forma paralela a las concentraciones de colesterol en todas las poblaciones, excepto en la japonesa¹¹. El tipo de grasa y el consumo de otras sustancias, como flavonoides y vitaminas antioxidantes, se constituyeron como novedosos factores dietéticos relevantes en la incidencia de enfermedad coronaria¹². Otros estudios epidemiológicos realizados en las décadas de los años sesenta y setenta han reforzado esta clara evidencia de la relación entre grasa saturada y colesterol de la dieta y la enfermedad coronaria¹³⁻¹⁷.

En las dos últimas décadas hemos aprendido mucho acerca de la influencia de los diferentes tipos de grasa y su relación con las concentraciones de colesterol plasmático y la incidencia de enfermedades cardio-vasculares. Pero también sabemos que existen otros elementos de la dieta, como flavonoides y ciertas vitaminas, que ejercen una acción antioxidante tan importante que son capaces de variar las tasas de enfermedades cardiovasculares, aunque las concentraciones de colesterol en plasma sean inadecuadamente elevadas. Se han publicado algunas revisiones recientes sobre el papel de los antioxidantes y la enfermedad cardiovascular¹⁸⁻²⁰, así que nos centraremos en las implicaciones que tiene la ingestión de diferentes tipos de grasa sobre el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular.

ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

La influencia de los ácidos grasos saturados de cadenas de diferente longitud en las concentraciones del colesterol plasmático tiene un referente obligado en los experimentos llevados a cabo por Francisco Grande Covián en las décadas de los cincuenta y sesenta^{21,22}, investigaciones que más tarde confirmaron otros autores²³⁻²⁷. El efecto neto de la ingestión de ácidos grasos saturados produce un incremento en las concentraciones de colesterol total y del cLDL, debido a una disminución en la presencia de receptores de LDL en la superficie celular²⁸. Los efectos de los ácidos grasos saturados no sólo se circunscriben al metabolismo lipídico sino que también ejercen una actividad protrombótica y alteran la función endotelial²⁸⁻³⁰. Pero no todos los ácidos grasos saturados ejercen la misma influencia sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Los ácidos grasos de cadena media, como los ácidos caprílico (C8:0) y cáprico (C10:0), forman triglicéridos de cadena media que no precisan transportarse en el seno de las lipoproteínas (como sucede con los ácidos grasos de cadena larga), sino que atraviesan la mucosa intestinal y se dirigen al hígado por vía portal. Por este motivo se pensaba que su ingestión no produciría elevaciones de las concentraciones de colesterol. Aunque no ha podido constatar un efecto hiperco-

TABLA 1. Composición en diferentes ácidos grasos de grasas alimentarias ricas en grasa saturada (g/100 g)

Alimento	Sat	MI	PI	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3
Aceite de coco	86,5	5,8	1,8	44,6	16,8	8,2	2,8	5,8	1,8	0
Aceite de palmiste	81,5	11,4	1,6	47	16,4	8,1	2,8	11,4	1,6	0
Aceite de palma	49,3	37	9,3	0	1,0	43,5	4,3	36,6	9,1	0,2
Grasa de nuez Karité	46,6	44,0	5,2	1,3	0,1	4,4	38,8	43,5	4,9	0,3
Manteca de cacao	59,7	32,9	3,0	0	0	25,4	33,2	32,9	2,8	0,1
Grasa de vacuno	49,8	41,8	4,2	0,9	3,7	24,9	18,9	36	3,1	0,6
Grasa de cordero	47,3	40,6	7,8	0	0	21,5	19,8	37,6	5,5	2,3
Grasa de cerdo	39,2	45,1	11,2	0,2	1,3	23,8	13,5	41,2	10,2	1,0
Grasa de pollo	29,8	44,7	20,9	0	0	21,6	6,0	37,1	19,5	1,0
Grasa de pavo	29,4	42,9	23,1	0	0	20,6	6,2	35,9	21,2	1,4
Grasa de pato	33,2	49,3	12,9	0	0,7	24,7	7,8	44,2	12,0	1,0
Mantequilla	50,5	23,4	3,1	2,3	8,1	21,3	9,8	20,4	1,8	1,2

Sat: total de ácidos grasos saturados; MI: total de ácidos grasos monoinsaturados; PI: total de ácidos grasos poliinsaturados; C12:0: ácido láurico; C14:0: ácido mirístico; C16:0: ácido palmítico; C18:0: ácido esteárico; C18:1: ácido oleico; C18:2: ácido linoleico; C18:3: ácido α -linolénico.

lesterolemiante en algunos estudios^{28,31}, en otros se ha detectado que son capaces de incrementar las concentraciones de colesterol, pero en una proporción un 50% inferior a la que produciría una ingestión similar de ácido palmítico^{23,32}.

El ácido láurico (C12:0) se encuentra presente en los aceites tropicales de coco y palmiste, de uso frecuente en la industria de helados y repostería en general. El aceite de palmiste es utilizado como sucedáneo del chocolate para rellenar o cubrir diferentes galletas, bollos, etc. Aunque los datos iniciales atribuían al ácido láurico una acción similar al resto de los ácidos grasos saturados de cadena larga²², algunos estudios recientes confirman que el ácido láurico presenta una capacidad hipercolesterolemiante dos tercios inferior a la del palmítico y a la del mirístico^{24,33}.

El ácido mirístico (C14:0), que predomina en la grasa láctea, constituye el ácido graso saturado con mayor poder aterogénico y trombogénico³³⁻³⁵. Se considera que el mirístico tiene un efecto hipercolesterolemiante de 4 a 6 veces mayor que el palmítico³¹.

El ácido palmítico (C16:0), presente en el aceite de palma y en la mayor parte de la grasa animal, tiene un poder hipercolesterolemiante intermedio entre el ácido mirístico y el láurico^{31,36}. El aceite de palma se emplea ampliamente en la industria de la bollería, repostería, galletería, etc., por sus condiciones de manejabilidad (es sólido a temperatura ambiente) y bajo coste.

El ácido esteárico (C18:0) se encuentra en la manteca de cacao, la carne de vacuno y los productos lácteos enteros. En experimentos de laboratorio y clínicos se había constatado un efecto neutro de ácido esteárico sobre las lipoproteínas, similar al producido por los carbohidratos³⁷⁻³⁹, posiblemente por lenta desaturación a ácido oleico^{37,40}. Pero en la actualidad esta acción neutral en la dieta no ha quedado plenamente clarificada. Aunque se reconoce su nulo poder aterogénico cuando ha sido transformado en ácido oleico, puede ser nocivo en su fase prehepática. Se ha descrito que, al igual que otros ácidos grasos saturados, puede incrementar la activación del factor VII, aumentar las concentraciones de lipoproteína (a) (Lp[a]) y del fibrinógeno, factores todos ellos favorecedores de una si-

tuación protrombótica⁴¹⁻⁴⁴. El único estudio epidemiológico prospectivo en prevención primaria que analiza la relación entre el ácido esteárico y la enfermedad coronaria ha sido el realizado por Hu et al en más de 80.000 enfermeras americanas⁴⁵. En este estudio se encontró que por cada incremento del 1% de las calorías de la dieta en forma de ácido esteárico se incrementaba de forma significativa el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria en un 19%⁴⁵. Asimismo, cuando se examinó los factores de la dieta que influían en los cambios de las lesiones coronarias en el estudio de regresión de la arteriosclerosis de St. Thomas (estudio STARS), el ácido esteárico y los ácidos grasos *trans* se relacionaron significativamente con la progresión en las lesiones de las arterias coronarias⁴⁶. Aunque la ingestión de altas o bajas dosis de esteárico produzcan, en suma, una menor elevación del colesterol plasmático que el resto de los ácidos grasos saturados⁴⁷, debe tomarse con la misma cautela que cualquier otro alimento rico en grasa saturada.

El interés por estudiar la acción de determinados ácidos grasos ha servido para que, mediante técnicas de biotecnología, se puedan formular distintas grasas destinadas a la alimentación, combinando ciertos ácidos grasos que permitan compaginar la ductilidad de la grasa con una menor repercusión metabólica para el individuo. Un tipo de grasa producto de estas nuevas técnicas es la caprenina, introducida en los EE.UU. para la confección de productos de repostería o precocinados congelados. Es una grasa sólida a temperatura ambiente, que contiene un 45% de ácido behénico y un 50% de ácidos grasos de cadena media. El ácido behénico (C22:0) se encuentra de forma natural en los cacahuets, mientras que los ácidos grasos cáprico y caprílico son obtenidos a partir de los aceites de coco o palmiste. Comparando los efectos de la ingestión de caprenina respecto a una dieta control a base de mantequilla, o la del ácido behénico frente al ácido palmítico, no se observaron diferencias en la capacidad hipercolesterolemiante entre las distintas grasas^{48,49}. Por tanto, no deberían emplearse en la fabricación de triglicéridos manufacturados para su empleo en la industria alimentaria⁴⁹.

TABLA 2. Composición en diferentes ácidos grasos de alimentos ricos en grasa monoinsaturada (g/100g)

Alimento	Sat	MI	PI	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3
Aceite de oliva	13,5	73,7	8,4	0	0	11,0	2,2	72,5	7,9	0,6
Aceite de girasol rico en oleico	6,2	74,6	14,3	0	0	4,3	1,9	74,6	14,3	0
Aguacate	11,6	70,6	13,5	0	0	10,9	0,7	67,9	12,5	0,9
Aceite de almendras	8,2	69,9	17,4	0	0	7,0	2,0	69,4	17,4	0
Aceite de hueso albaricoque	6,3	60,0	29,3	0	0	6,5	1,7	58,5	29,3	0
Aceite de avellanas	7,4	78,0	10,2	0	0,1	5,8	0,5	77,8	10,1	0
Aceite de canola	7,1	58,9	29,6	0	1,0	4,0	1,8	56,1	20,3	9,3
Aceite de mostaza*	11,6	59,2	21,2	0	0,8	3,8	1,1	11,6	15,3	5,9
Aceite de cacahuete	16,9	46,2	32	0	0	9,5	2,2	44,8	32	0
Aceite de colza bajo en erúcico	6,6	57,2	31,5	0	0	4,3	1,1	51,6	22,0	9,5

Sat: total de ácidos grasos saturados; MI: total de ácidos grasos monoinsaturados; PI: total de ácidos grasos poliinsaturados; C12:0: ácido láurico; C14:0: ácido mirístico; C16:0: ácido palmítico; C18:0: ácido esteárico; C18:1: ácido oleico; C18:2: ácido linoleico; C18:3: ácido α -linolénico.

*El aceite de mostaza contiene como grasa monoinsaturada, además del ácido oleico, una cantidad apreciable de erúcico (C22:1); 41,2 g/100 g, y de ácido gadolínico (C20:1), 6,2 g/100g.

En la tabla 1 podemos observar la composición en diferentes ácidos grasos para los alimentos de consumo habitual con predominio de grasa saturada.

ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS (AGMI) CON CONFIGURACIÓN CIS

Los AGMI se encuentran representados por el ácido oleico (C18:1, n9), presente por excelencia en el aceite de oliva, pero también se encuentran en altas cantidades en otros aceites como el de canola (colza bajo en erúcico), girasol o maíz enriquecido en oleico; en los frutos secos, en el aguacate y en la grasa animal, en particular en los cerdos alimentados con bellotas (tabla 2). Este tipo de AGMI presenta una configuración *cis*, para diferenciarlos de los AGMI con configuración *trans*, producto del proceso de hidrogenación en la elaboración de las margarinas. Por su influencia decisiva sobre el riesgo cardiovascular será tratado en un epígrafe aparte.

Ya se demostró hace más de 30 años que el ácido oleico no ejercía ningún efecto sobre los lípidos plasmáticos²²⁻²⁴. Cuando se compara una dieta alta en AGMI respecto a una dieta occidental rica en grasa saturada, la dieta con AGMI disminuye de forma significativa las concentraciones de cLDL en torno al 10-14% y las de cHDL un 2-6%⁵⁰⁻⁵⁵. Si las dietas que se comparan son altas en AGMI frente a las dietas bajas en grasa (< 30% de la kcal totales diarias) y ricas en carbohidratos, las reducciones observadas en las concentraciones de cLDL respecto a una dieta occidental son similares, pero las concentraciones de cHDL son más elevadas en las dietas con mayor contenido en AGMI⁵⁶⁻⁵⁸. O dicho de otra manera, las dietas bajas en grasa (habitualmente entre el 20 y el 25%), a menudo muy restringidas en la ingestión de colesterol, se acompañan de reducción de las concentraciones de cHDL, en particular la subclase HDL₂⁵⁹. Parece ser que tanto las dietas bajas en grasa como las enriquecidas en AGMI son capaces de producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP)⁶⁰, que se

encarga de la transferencia de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las partículas de HDL y las de VLDL, IDL y LDL. Un aumento en la actividad CETP puede producir una elevación de las concentraciones de cLDL, considerándose, por tanto, su incremento un importante factor aterogénico⁶¹. En el estudio referido de Jansen et al⁶⁰, las dietas bajas en grasa y las ricas en AGMI descienden las concentraciones de CETP, pero sólo la que es baja en grasa redujo las concentraciones de cHDL.

Cuando se mantiene constante la proporción de carbohidratos y la grasa saturada es reemplazada por AGMI, se puede constatar, además, una disminución en las concentraciones de triglicéridos⁶². Todas estas acciones pueden observarse con diferentes fuentes de AGMI, no sólo con aceite de oliva, sino también con dieta a base de cacahuetes⁶², aguacate⁵⁴, aceite de girasol enriquecido en oleico⁶³, nueces de macadamia⁵⁵ y otros⁶⁴.

Uno de los aspectos más interesantes del consumo de los AGMI es su capacidad de resistencia a la oxidación de las partículas de LDL. Las dietas ricas en aceite de oliva son menos proclives a oxidar las partículas de LDL que cuando se consume grasas poliinsaturadas⁶⁵⁻⁶⁷ o carbohidratos⁶⁸. Sin embargo, la introducción en el mercado de aceites de semillas enriquecidos en oleico, no sólo emula las acciones sobre el perfil lipídico que se producen tras la ingestión de aceite de oliva⁶⁹ sino que también es capaz de producir una resistencia a la oxidación; en esta ocasión, como consecuencia de la elevada concentración de α -tocoferol que se añade a este tipo de aceite durante el proceso técnico de preparación⁶⁹. Este dato nos hace dirigir la atención hacia los componentes minoritarios de los aceites, que no sólo modulan la respuesta lipídica, sino que participan con mayor o menor acierto en la diferente capacidad antioxidante. Entre los componentes minoritarios del aceite de oliva se encuentran esteroides, tocoferoles, escualeno y compuestos fenólicos. A tenor de los resultados de diferentes estudios, no parece que el contenido en tocoferoles sea el principal responsable de la capacidad antioxidante del aceite de oliva^{69,70}, sino más bien la cantidad de los polifenos-

TABLA 3. Composición en diferentes ácidos grasos de alimentos ricos en grasa poliinsaturada (g/100g)

Alimento	Sat	MI	PI	C 12:0	C14:0	C 16:0	C 18:0	C 18:1	C 18:2	C 18:3
Aceite de girasol	13,1	31,8	50,0	0	0	5,6	6,0	31,6	49,7	0,3
Aceite de maíz	12,7	24,2	58,7	0	0	10,9	1,8	24,2	58,0	0,7
Aceite de soja	14,4	23,3	57,9	0	0	10,3	3,8	22,8	51,0	6,9
Aceite de germen trigo	18,8	15,1	61,7	0	0,1	16,6	0,5	14,6	54,8	6,9
Aceite de pepita uva	9,6	16,1	69,9	0	0	6,7	2,7	15,8	69,6	0,3
Aceite de algodón	25,9	17,8	51,9	0	0,8	22,7	2,3	17,0	51,5	0,2
Aceite de sésamo	14,2	39,7	41,7	0	0	8,9	4,8	39,3	41,3	0,3
Margarina girasol y soja	13,8	31,7	31,4	0,4	0,2	7,0	6,1	31,7	31,3	0,2

Sat: total de ácidos grasos saturados; MI: total de ácidos grasos monoinsaturados; PI: total de ácidos grasos poliinsaturados; C12:0: ácido láurico; C14:0: ácido mirístico; C16:0: ácido palmítico; C18:0: ácido esteárico; C18:1: ácido oleico; C18:2: ácido linoleico; C18:3: ácido α -linolénico.

les⁷¹⁻⁷⁵. Ésta depende de la variedad y del grado de madurez de la aceituna, de las condiciones del clima y del suelo, así como del tipo de aceite. Por ejemplo, el aceite refinado no contiene ningún compuesto polifenólico, mientras que el aceite de oliva virgen y el virgen extra son los que más variedad y cantidad tienen de estos compuestos⁷⁶. Entre las fracciones fenólicas del aceite de oliva virgen, los lignanos (acetoxipinoresinol y pinorresinol) y los secoiridoides constituyen los principales componentes^{77,78}, aunque la capacidad antioxidante está también presente en los fenoles más simples, como hidrotirosol, tirosol, oleuropeína y ácido cafeico^{79,80}.

Se ha demostrado que los AGMI, además de los beneficios sobre el perfil lipídico y su capacidad antioxidante, también protegen contra la trombogénesis. Aunque los datos son más limitados, se ha sugerido que los AGMI pueden disminuir la agregación plaquetaria^{79,80}, aumentar la fibrinólisis –disminuyendo la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)⁸¹– y reducir la capacidad endotelial de promover la adhesión de monocitos⁸², mejorando, en suma, la función endotelial, tanto en sujetos normolipémicos como hiperlipémicos⁸³.

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (AGPI)

Los dos tipos principales de AGPI son los de la serie ω -6 y ω -3. El ácido graso predominante de la serie ω -6 es el ácido linoleico (C18:2), que proviene principalmente de los aceites de semillas, aunque también las grasas animales contienen pequeñas cantidades. El ácido graso procedente del reino vegetal y representativo de la serie ω -3 es el ácido linolénico (C18:3) (ALA). Los aceites de soja, borraja, colza y linaza, así como las nueces y la verdolaga son fuentes importantes de ALA. Ambos tipos de AGPI se consideran que son ácidos grasos esenciales porque no se sintetizan en el organismo y deben ingerirse con los alimentos (tabla 3).

Los principales ácidos grasos ω -3 procedentes de la grasa de pescado son el ácido eicosapentanoico (C20:5) (EPA) y el ácido docosahexanoico (C22:6) (DHA). Juntos representan el 26% de los ácidos gra-

TABLA 4. Composición en diferentes ácidos grasos y colesterol de aceites de pescado (g/100 g)

	Aceite de hígado de bacalao	Aceite de caballa	Aceite de salmón	Aceite de sardina
Saturados	22,6	21,9	19,8	29,9
C12:0, láurico	0	0,15	0	0,1
C14:0, mirístico	3,6	7,2	3,2	6,5
C16:0, palmítico	10,6	11,7	9,8	16,6
C18:0, esteárico	2,8	0,8	4,4	3,9
Monoinsaturados	46,7	56,6	29,0	33,8
C16:1, palmitoleico	8,3	9,6	4,8	7,5
C18:1, oleico	20,6	11,9	17,0	14,7
C20:1, gadolínico	10,1	13,6	3,8	6,0
C22:1, erúxico	7,3	20,6	3,4	5,5
Poliinsaturados	22,5	15,6	40,3	31,9
C18:2, linoleico	0,9	1,1	1,5	2,0
C18:3, linolénico	0,9	0,7	1,1	1,3
C18:4, moróctico	0,9	2,3	2,8	3,0
C20:4, araquidónico	0,9	0,3	0,7	1,7
C20:5, eicosapentanoico	6,9	6,3	13,1	10,1
C22:5, docosapentanoico	0,9	0,6	3,0	1,9
C22:6, docosahexanoico	11,0	4,2	18,2	10,6
Colesterol (mg/100 g)	570	766	485	710

del pescado. El resto de los ácidos grasos del pescado incluyen mirístico, palmítico, esteárico, palmitoleico y oleico⁸⁴ (tabla 4).

Los AGPI son precursores de eicosanoides, como los troboxanos leucotrienos y las prostaglandinas. El ácido linoleico es precursor del ácido araquidónico, mientras que el ALA lo es del EPA (fig. 1). Los ácidos grasos ω -6 y ω -3 compiten por los mismos sistemas enzimáticos (Δ 5 y Δ 6 desaturasas) con una mayor competición en el ácido araquidónico (AA) y el EPA. Ambos son precursores de icosaanoides, estructuras de 20 átomos de carbono⁸⁵. El AA es precursor de los prostanooides de la serie 2 (prostanglandinas y tromboxanos) y de los leucotrienos de la serie 4, mientras que el EPA y el DHA son precursores de prostanooides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 (fig. 2). Las propiedades biológicas son diferentes; por ejemplo, las derivadas del EPA y el DHA presentan acciones anti-

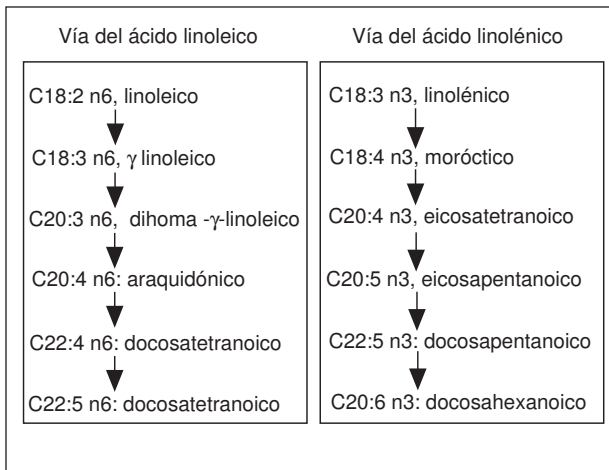


Fig. 1. Rutas metabólicas de los ácidos grasos ω-6 (vía del ácido linoleico) y de los ácidos grasos ω-3 (vía del ácido linoléico).

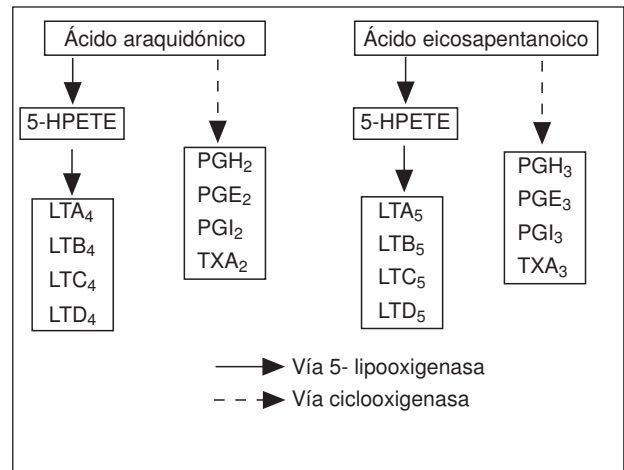


Fig. 2. Metabolismo oxidativo del ácido araquidónico y del ácido eicosapentanoico por acción de las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa. HPETE: ácido 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraicoico; HPEPE: ácido 5-hidroxi-eicosapentanoico; LT: leucotrienos; PG: prostaglandinas; TX: tromboxanos.

trombóticas, vasodilatadoras, antiqumiotácticas y antiinflamatorias, prácticamente todo lo contrario de lo que sucede con los metabolitos derivados del AA.

Ácido linoleico

Durante muchos años fue considerado el ácido graso "reductor del colesterol". Este concepto surgió de unos primeros estudios que demostraban que la sustitución de la grasa saturada de la dieta por otra rica en aceites de semillas (girasol, maíz, soja) disminuía de forma significativa los valores de colesterol²³. Estos trabajos fueron refrendados por Keys et al²² y Hegsted et al²⁴, que sugirieron que el ácido linoleico disminuía las concentraciones de colesterol en una proporción superior a la del aceite de oliva o de los carbohidratos, cuya acción se consideraba neutral. No fue hasta 1985, cuando Mattson y Grundy⁵¹ demostraron que la reducción en las concentraciones de cLDL no fueron superiores a las producidas por una cantidad similar de ácido oleico. Este trabajo fue muy criticado porque se utilizaban fórmulas líquidas, pero más tarde Mensink y Katan⁸⁶, empleando alimentos sólidos, llegaron a la misma conclusión. A partir de entonces diversos trabajos no han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las variaciones en las concentraciones de cLDL entre el consumo de AGMI y el de AGPI^{52,65,87-91}.

En contraste con los AGMI, altos porcentajes de ingestión de ácido linoleico, por encima del 10% de las calorías totales, reduce las concentraciones de cHDL^{51,52,92-94}, probablemente a causa de una disminución en la síntesis de la apoproteína A-I⁹²⁻⁹⁵. Aproximadamente, los valores de cHDL se reducen en un 1% por cada 2% del total de calorías de la dieta en que los AGPI sustituyen a la grasa saturada o a los AGMI^{51,52,92-94}. De acuerdo con las ecuaciones resultantes del metaanálisis de 27 estudios realizados con

ácidos grasos, por cada 10% de la energía en forma de grasa saturada que es reemplazada por AGMI se produce un descenso de 15 mg/dl en las concentraciones de cLDL, mientras que la sustitución por AGPI conlleva un descenso adicional de 3 mg/dl. El empleo de AGPI en lugar de AGMI, también induce una disminución adicional de 1 mg/dl en las concentraciones de cHDL²⁵. Estos resultados indican que los efectos reductores del colesterol atribuidos a los AGPI son menores de lo que se había pensado, de tal manera que AGMI y AGPI tienen efectos similares sobre las lipoproteínas plasmáticas.

Ácidos grasos EPA Y DHA

En los últimos años numerosos artículos han establecido algún tipo de relación entre la ingestión de ácidos grasos ω-3, bien en forma de pescado o cápsulas que contienen cantidades fijas de EPA y DHA, y la enfermedad cardiovascular. A raíz de las primeras observaciones acerca de la baja tasa de mortalidad entre los esquimales, cuya base de la alimentación son los animales marinos^{96,97}, diferentes estudios poblacionales han reflejado un efecto protector de la ingestión de pescado sobre la enfermedad coronaria⁹⁸⁻¹⁰⁵, pero no se confirma por igual en todos los estudios prospectivos¹⁰⁶⁻¹¹¹. La razón de estas diferencias estriban, por un lado, en los distintos tipos de diseño metodológico de los estudios y, por otro, por la cantidad de EPA y DHA ingerida por los participantes. Los metaanálisis señalan que la ingestión de pescado ejerce un moderado efecto protector sobre la enfermedad coronaria no más allá del 10%^{112,113}. Parece que el mayor efecto se obtiene en las poblaciones o entre las personas que no consumen o tienen una baja ingestión de este tipo de áci-

dos grasos, a partir de ingestiones mínimas (una vez a la semana; en otros casos una vez al mes) ya se obtienen beneficios^{106,114}. Además, parece existir un umbral a partir del cual una mayor ingestión de ácidos grasos ω -3 no comportaría un beneficio mayor. Esto podría explicar, al menos en parte, por qué no se encuentran asociaciones positivas con la enfermedad coronaria en poblaciones que consumen, como promedio, al menos una ración de pescado por semana¹⁰⁹.

Para reconocer la importancia de la ingestión de este tipo de ácidos grasos sobre la enfermedad cardiovascular se ha recurrido a estudios de intervención nutricional. Uno de los trabajos pioneros fue el desarrollado por Burr et al, y conocido como el Diet and Reinfarction Trial (DART)¹¹⁵. En este estudio de prevención secundaria, se asignaron dos grupos de intervención; en el primero se aconsejó una alimentación tradicional baja en grasa y en el segundo grupo se instruyó para que los pacientes consumieran de 2 a 4 raciones de pescado graso a la semana. Tras 2 años de seguimiento se observó una disminución del 29% en la mortalidad total en los sujetos que habían tomado pescado, sin que se hallaran diferencias en el perfil lipídico entre ambas poblaciones. Aunque no se apreció una disminución significativa en la incidencia de infartos no fatales, los autores resaltan que el grupo con menos mortalidad tuvo menos episodios de arritmias cardíacas. Estos datos son concordantes con los obtenidos en la cohorte prospectiva del US Physician's Health Study¹¹⁴. De un total de 20.551 varones, seguidos durante 11 años, la ingestión de pescado de al menos una vez a la semana, en comparación con aquellos que lo consumían menos de una vez al mes, se tradujo en una reducción del 50% de muerte súbita. En contraposición, el riesgo de infarto agudo de miocardio primario no demostró una asociación negativa con la ingestión de pescado¹¹⁴.

Estos resultados se han visto corroborados en un ensayo prospectivo a largo plazo en 11.324 pacientes supervivientes de infarto agudo de miocardio 3 meses antes de ser aleatorizados a recibir 850 mg de EPA/DHA, 300 mg de vitamina E o una combinación de ambos¹¹⁶. Tras 3,5 años de seguimiento se observaron reducciones del 20% en la mortalidad global, del 30% en mortalidad por enfermedad cardiovascular y del 45% de muerte súbita, sólo en los grupos que habían recibido ácidos grasos de ω -3 de forma aislada o en asociación con vitamina E. Al igual que en los trabajos precedentes, no se modificaron las tasas de infarto agudo de miocardio no fatal. Un hallazgo importante en este estudio es que la vitamina E no se asoció a cambios significativos en la evolución de los pacientes¹¹⁶.

Los resultados de estos amplios estudios prospectivos, así como otros¹¹⁷, parecen demostrar una nueva faceta de actuación por parte de los ácidos grasos ω -3 sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, es lo que la relaciona con una reducción en torno al 50% de los episodios de arritmias cardíacas o de muerte súbita¹¹⁸. Se ha sugerido que los ácidos grasos ω -3

pueden alterar la función electrofisiológica de manera que ejerzan una acción antiarrítmica, a través de la modulación de los canales del calcio, sodio y potasio¹¹⁹⁻¹²³.

Los resultados del empleo de ácidos grasos ω -3 sobre la progresión de lesiones ateromatosas en las coronarias es menos llamativa de lo que cabría esperar¹²⁴. Lo mismo sucede con los ensayos realizados con ω -3 en la prevención de las reestenosis tras un procedimiento de angioplastia. Los primeros trabajos parecían alentadores^{125,126}, pero con los resultados de estudios bien diseñados y mejor controlados no se ha podido confirmar la eficacia de tomar ácidos grasos ω -3 en la prevención de las reestenosis tras la angioplastia¹²⁷⁻¹³⁰. Por tanto, hoy día, no se considera que la ingestión de ácidos grasos ω -3 sea efectiva en estas situaciones.

Los efectos de la ingestión de ácidos grasos ω -3 procedentes del pescado y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) son también inconsistentes. Los efectos positivos se han apreciado más entre el colectivo de mujeres que de varones. En el estudio prospectivo de 80.000 enfermeras americanas tras 14 años de seguimiento, la ingestión de elevadas cantidades de ácidos grasos ω -3 (pescado 2-4 veces a la semana) se asocia con una reducción del 48% en el riesgo de infarto cerebral trombótico, pero no el de tipo hemorrágico¹³¹. Este efecto era más notorio entre las personas que no tomaban ácido acetilsalicílico. Entre los mecanismos propuestos por los autores figuran una acción de los ácidos grasos ω -3 sobre la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea, la menor formación de leucotrienos, la disminución del fibrinógeno o la disminución de los valores de presión arterial y de resistencia a la insulina¹³¹. Se han observado, en otros estudios longitudinales, efectos positivos de la ingestión de pescado en el desarrollo de ACV^{132,133}, pero no entre grupos de riesgo en varones^{107,116,134}.

Los efectos que tienen los ácidos grasos ω -3 procedentes del pescado se establecen en diferentes aspectos: el metabolismo de las lipoproteínas, la formación de eicosanoides y los mecanismos de regulación de la trombogénesis y la función endotelial (tabla 5). Varios estudios han demostrado que la ingestión de ácidos grasos ω -3 reduce las concentraciones de triglicéridos de una manera dependiente de la dosis, básicamente disminuyendo la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)¹³⁵⁻¹⁴⁰, porque no está claro que se incremente la actividad de la lipoproteinlipasa endotelial o de la lipasa hepática¹⁴¹. Esta última acción implicaría una mejoría de la lipemia posprandial que aparece de forma característica tras la ingestión de grasa¹⁴²⁻¹⁴⁵. Las concentraciones de cHDL se incrementan de forma paralela a la de la disminución de las concentraciones de triglicéridos, pero también motivado por una actividad reducida de la CETP¹⁴⁶. Sin embargo, se ha detectado que la ingestión de ácidos grasos ω -3 se acompaña de incrementos de las concentraciones de cLDL^{116,135,141}, aunque se desconoce la

TABLA 5. Influencia de la ingestión de ácidos grasos ω -3 en relación al riesgo cardiovascular

Metabolismo de lipoproteínas
Disminución de la síntesis de partículas de VLDL
Disminución de las concentraciones de triglicéridos
Aumento de las concentraciones de cHDL ₂
Disminución de las concentraciones de Lp(a)
Metabolismo de eicosanoides
Inhibición de la síntesis de TXA ₂
Disminución de la concentración de LTB ₄
Estimulación de la liberación de prostaciclina en combinación con la PGI ₂
Inhibición de la síntesis de AA
Acciones sobre la hemostasia
Disminución de las concentraciones de fibrinógeno
Disminución de la agregación plaquetaria
Aumento de la actividad de la proteína C
Disminución del factor von Willebrand
Disminución de la trombomodulina
Acciones sobre la pared vascular
Disminución de la adhesión de monocitos
Disminución de la expresión endotelial de moléculas de adhesión (VCAM-1, selectina-E, ICAM-1)
Estimulación del óxido nítrico
Disminución de las concentraciones de IL-6 e IL-8
Inhibición de la producción de PDGF
Reducción de la viscosidad sanguínea
Mejora la disfunción endotelial
Disminuye la presión arterial
Acción antiarrítmica

TX: tromboxano; PG: prostaglandina; LT: leucotrieno; AA: ácido araquidónico; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1; IL: interleucina; PDGF: platelet-derived growth factor.

importancia de estos cambios. Las partículas de LDL suelen ser más grandes, con disminución del contenido en fosfolípidos y de apoproteína B, aspectos que le caracterizarían como partículas poco aterogénicas¹⁴⁶⁻¹⁵⁰. Al mismo tiempo se produciría una disminución en la expresión de receptores de LDL hepático¹⁵¹. Tampoco se ha podido demostrar que la ingestión de ácidos grasos ω -3 implique una mayor tasa de oxidación que la ingestión de otras grasas poliinsaturadas^{152,153}. Por último, se ha sugerido que la ingestión a largo plazo de DHA/EPA se asocia a una disminución de las concentraciones de Lp(a)^{154,155}.

Las acciones de los ácidos grasos ω -3 sobre la pared vascular y la regulación de la hemostasia son muy extensas, lo cual precisaría una revisión específica del tema. Se ha descrito que los ácidos grasos ω -3 actúan como antiagregantes plaquetarios, producen alteraciones en el metabolismo de los eicosanoides, disminuyen la expresión de moléculas de adhesión vascular o regulan diferentes factores de crecimiento endoteliales o plaquetarios¹⁵⁶⁻¹⁷⁵ (tabla 5).

No existen recomendaciones acerca de la cantidad de ácidos grasos ω -3 que se debe ingerir diariamente, pero a la vista de las experiencias acumuladas, la ingestión de cantidades moderadas de ácidos grasos ω -3, entre 0,5 y 2,0 g de EPA y DHA, parece mostrarse segura y efectiva a largo plazo¹⁷⁶. Desde el punto de vista de salud pública, la ingestión de pescado o cápsulas que contengan ácidos grasos ω -3 estaría espe-

cialmente recomendada en pacientes con enfermedad coronaria, ya que al mejorar la función endotelial se beneficiarían de la disminución del riesgo de mortalidad y muerte súbita de origen coronario¹⁷⁷.

Ácido α -linolénico (ALA)

Se ha objetivado que la alta ingestión de ALA se correlaciona con las tasas más bajas de enfermedad coronaria, como sucede en las poblaciones de Creta y Japón. Algunas de las propiedades atribuidas a la ingestión de ácidos grasos ω -3 procedentes de la grasa del pescado son aplicables, en cierta medida, a los estudios realizados con ALA. Esto se debe a que el ALA sigue una ruta metabólica (fig. 1) hasta transformarse en EPA y DHA. Desde el punto de los ácidos grasos, al ser ambos de la serie ω -3, sus efectos son similares. Otra cuestión son los efectos adicionales que tiene la ingestión de alimentos ricos en ALA (que no del ácido graso en cuestión) sobre el riesgo cardiovascular. Desde el punto de vista nutricional, la ingestión de frutos secos, en especial nueces, ha sido una de las novedades más relevantes en los últimos 8 años, debido a la asociación inversa que se ha descrito entre el consumo de frutos secos y la protección de la enfermedad coronaria¹⁷⁸. En el estudio de los adventistas del séptimo día, cuando se comparaba el grupo que consumía frutos secos menos de una vez por semana con aquellos que los consumían entre una y cuatro veces por semana, estos últimos tenían un 22% de reducción en el riesgo de infarto agudo de miocardio, mientras que los que consumían más de cinco veces a la semana experimentaban una reducción del 51% del riesgo de enfermedad coronaria¹⁷⁹. Resultados similares se han obtenido en el estudio de salud de las mujeres del estado de Iowa^{180,181} y en el estudio prospectivo de las enfermeras americanas¹⁸². La ingestión de nueces en una proporción equivalente 20% de las calorías totales de la dieta redujo significativamente las concentraciones de colesterol total y de cLDL cuando se comparaba frente a una dieta baja en grasa en sujetos sanos normolipémicos¹⁸³. En pacientes con hipercolesterolemia, cuando las nueces sustituyen isocalóricamente a los AGMI (18% de la energía) en una alimentación con un contenido en grasa total del 35%, también se aprecian disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol total, cLDL y Lp(a)¹⁸⁴. Este trabajo, realizado en nuestro entorno, testifica además que la dieta que incluía nueces, no presentaba diferencias significativas en las tasas de oxidación de las partículas de LDL respecto a la dieta control con AGMI¹⁸⁴. No sólo las nueces, sino también otros frutos secos ejercen acciones favorables sobre el perfil lipídico¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Globalmente, las dietas que contienen frutos secos reducen las concentraciones de colesterol total en un 4-16% y las de cLDL en un 9-20%, sin modificaciones en las concentraciones de cHDL¹⁸⁹; pero los frutos secos pueden proteger de la enfermedad coronaria a través de otros mecanismos. Contienen una alta proporción de grasa insaturada, de vitaminas an-

tioxidantes (vitamina E), fibra, magnesio, arginina (precursor del óxido nítrico), cobre y ácido fólico que, entre otras, le confieren propiedades antiagregantes, vasodilatadoras y antiarrítmicas, aspectos ciertamente protectores frente a la enfermedad coronaria¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

Los efectos de la ingestión de ALA sobre la mortalidad cardiovascular se pusieron claramente de manifiesto en el Lyon Heart Study, donde más de 600 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio fueron asignados aleatoriamente a seguir con una dieta baja en grasa saturada y colesterol respecto a otra alimentación cuya grasa básica culinaria era una margarina enriquecida en ALA. Tras 5 años de seguimiento, se observó que el grupo experimental tenía un 70% menos de mortalidad por enfermedad coronaria, debido fundamentalmente a la presencia de menos episodios de arritmias cardíacas¹⁹². Aunque el estudio finalizó en 1993, un seguimiento posterior tras 46 meses demostraba que el riesgo combinado de mortalidad cardíaca y de infarto agudo de miocardio no fatal se redujo en un 72% en los pacientes con la dieta tipo mediterránea enriquecida con ALA¹⁹³.

Aunque no todos los estudios demuestran una asociación positiva entre la ingestión de ALA y enfermedad cardiovascular¹¹⁰, la mayoría de los aquí referidos, a base de frutos secos¹⁷⁸⁻¹⁸⁸ —así como otros trabajos que emplean, por ejemplo, aceite de mostaza¹⁹⁴ o aceite de soja¹⁹⁵—, ponen de manifiesto que un alto consumo de ALA, de diferentes fuentes, se asocia con una reducción del riesgo de enfermedad coronaria, aproximadamente en un 50%.

ÁCIDOS GRASOS TRANS

Los ácidos grasos *trans* son isómeros derivados fundamentalmente de los AGMI. Se encuentran de manera natural en los rumiantes (carne, leche y derivados), en forma de ácido *trans* vaccénico (C18:1 n11), pero la mayor parte se produce como resultado del proceso químico de la hidrogenación, base de la elaboración de las margarinas. El principal representante de este tipo de ácido graso es el ácido eláidico (ω -9 *trans* C18:1), que se encuentra en alimentos como la leche, la mantequilla, el sebo de vaca y en los productos elaborados con margarinas (pan, galletas, pastelería industrial, cremas de untar, aperitivos, cereales de desayuno y multitud de alimentos precocinados o fritos congelados)¹⁹⁶. Las tasas más elevadas de ingestión de ácidos grasos *trans* se produjeron en Holanda a principios de la década de los noventa, donde se consumían 10-15 g de este tipo de ácidos grasos al día¹⁹⁷ y cuya ingestión se relacionaba con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria¹⁹⁸. En 1995, un comité de expertos consideró que no existían evidencias suficientes como para iniciar medidas preventivas de salud pública; por tanto, se instó a que continuasen las investigaciones en este campo¹⁹⁹. Desde entonces se han publicado numerosos artículos reali-

zados de forma controlada, así como observaciones epidemiológicas que han confirmado los efectos adversos de los ácidos grasos *trans* sobre el riesgo cardiovascular.

Los estudios metabólicos demuestran que la ingestión de ácidos grasos *trans* elevan las concentraciones de cLDL en una proporción similar a como lo hacen las grasas saturadas, pero también disminuyen las concentraciones de cHDL¹⁹⁷. Como resultado el cociente cLDL:cHDL aumenta notablemente¹⁹⁷. Estos resultados han sido confirmados en varios estudios utilizando distintos porcentajes de *trans* o distintas fuentes de ácidos grasos²⁰⁰⁻²⁰⁹. Colectivamente, estos estudios proporcionan una estimación sobre la ingestión de ácidos grasos *trans* y del riesgo cardiovascular²¹⁰, de tal manera que un incremento del 2% de las calorías totales en forma de ácidos grasos *trans* comporta un aumento de 0,1 unidades del cociente c-LDL:c-HDL. Como el aumento en una unidad del cociente referido implica un incremento del 53% de riesgo de enfermedad cardiovascular, es fácil deducir la relevancia que una alta ingestión de este tipo de ácidos grasos tiene sobre la predicción de nuevos casos de enfermedad coronaria²¹¹.

También existe evidencia de que los ácidos grasos *trans* elevan las concentraciones de triglicéridos (3 mg/dl por cada 2% de las calorías)^{197,200-203,208} y las concentraciones de Lp(a) (0,5 mg/dl por cada 2% de las calorías en forma de *trans*)^{201-203,208,209,212,213}. Pocos componentes de la dieta afectan a las concentraciones de Lp(a), pero su efecto, en cualquier caso, es reducido, menor que cuando se compara con los defectos genéticos asociados a incrementos de Lp(a). Sin embargo, y a pesar de sus claros efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, no parece que afecten a diferentes componentes hemostáticos²¹⁴⁻²¹⁸.

Varios estudios epidemiológicos han analizado su relación con el riesgo cardiovascular. En el estudio de 16 cohortes de 7 países no sólo se constató una elevada correlación entre la mortalidad por enfermedad coronaria y la ingestión de grasa saturada ($r = 0,88$)²¹⁹, sino también con la ingestión de ácidos grasos *trans* ($r = 0,78$). En estudios transversales de casos y controles se ha encontrado una asociación positiva entre el elevado consumo de ácidos grasos *trans* y el riesgo de infarto de miocardio²²⁰. Cuando se compara los valores del quintil con la ingestión más elevada respecto al quintil de ingestión más baja, el RR es de 2,4; esta asociación es debida al consumo de aceites vegetales parcialmente hidrogenados. En otro estudio similar, el Scottish Heart Study²²¹, la comparación entre quintiles de ingestión de *trans* no demostró que fuesen significativas (RR de 1,26 en mujeres y 1,08 en varones).

Los estudios epidemiológicos que han analizado la relación entre los ácidos grasos *trans* y la enfermedad coronaria utilizando marcadores sanguíneos o tisulares no siempre han dado resultados consistentes, probablemente por el escaso número de sujetos partici-

pantes. Sólo en el estudio EURAMIC de casos y controles²²², que incluía a 671 varones con infarto de miocardio procedentes de 8 países europeos, aunque no se apreció relación alguna entre la ingestión de ácidos grasos *trans* y la enfermedad coronaria, cuando se analiza la muestra global, excluyendo a los dos centros españoles, que presentaban ingestiones muy bajas de ácidos grasos *trans*, los RR de los cuartiles tercero y cuarto, en comparación al primer cuartil, fueron 1,53 y 1,44, respectivamente. Aunque los resultados de este estudio han causado controversia, no proporcionan evidencias en contra de la relación entre la enfermedad coronaria y la ingestión de ácidos grasos *trans*^{222,223}. Más recientemente, otro estudio de casos y controles, donde también se evaluaban las concentraciones en el tejido adiposo de ácidos grasos *trans*, se encontró una asociación con infarto agudo de miocardio (RR, 2,81)¹¹¹.

La mayor evidencia epidemiológica que relaciona factores dietéticos con el riesgo de enfermedad coronaria ha sido proporcionada por 4 largos estudios prospectivos: el Health Professionals Follow-up Study²²⁴, the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study²²⁵, The Nurses' Health Study²²⁶ y el Zutphen Elderly Study²²⁷. Cada uno de estos estudios reporta un efecto adverso entre la ingestión de ácidos grasos *trans* y la enfermedad coronaria. El RR de enfermedad coronaria asociado con un aumento absoluto del 2% de las calorías totales fue de 1,36 en el estudio de los profesionales sanitarios²²⁴, de 1,14 en el estudio ATBC²²⁵, de 1,93 entre las enfermeras americanas²²⁶ y de 1,28 en el estudio de Zutphen²²⁷. En estos estudios los riesgos relativos de la ingestión de ácidos grasos saturados fueron inferiores a los obtenidos con la ingestión de *trans*. Así, por ejemplo, en el estudio de las enfermeras americanas, la sustitución de un 5% de las calorías de grasa saturada por grasa insaturada se asociaba con una disminución del 42% del riesgo de enfermedad coronaria, mientras que la sustitución del 2% de la ingestión energética a partir de ácidos grasos *trans* por ácidos grasos con configuración *cis* comportaba una disminución del 53% del riesgo de enfermedad coronaria²²⁶.

Muy recientemente, un estudio longitudinal realizado con las enfermeras americanas ha documentado una asociación positiva entre la ingestión de ácidos grasos *trans* y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2²²⁸. En este estudio, cada incremento de un 2% de las calorías totales en forma de ácidos grasos *trans*, el RR de diabetes aumentó un 39%. Los autores especulan que los efectos de los ácidos grasos *trans* no son suficientes en sí mismos para generar la aparición de diabetes, pero que en presencia de una resistencia a la insulina subyacente existiría una mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad²²⁸.

La ingestión de ácidos grasos *trans* ha ido disminuyendo en los últimos años, en especial en Europa, representando el 0,5-2,1% de la ingestión energética²²⁹,

una proporción inferior a la de EE.UU., que se encuentra en el 2,6%²³⁰. Conscientes de los efectos nocivos de los ácidos grasos *trans*, algunos países han disminuido las concentraciones de este tipo de ácidos grasos en las margarinas de uso culinario habitual²³¹; sin embargo, muchos de los alimentos habituales de la denominada comida rápida contienen altas concentraciones de ácidos grasos *trans*. Los bollos o alimentos precocinados pueden contener una elevada tasa de *trans* y, sin embargo, no existe aún una regulación que obligue a indicar en la etiqueta la cantidad de ácidos *trans* que contienen. Así, por ejemplo, la ingestión de un *donut* en un desayuno (3,2 g de *trans*) y una ración de patatas fritas precocinadas congeladas en la comida (6,8 g de *trans*) añaden 10 g de ácidos grasos *trans* a una alimentación que puede suponer el 5% de las calorías de una dieta de 1.800 kcal^{232,233}. En conclusión, desde un punto de vista preventivo cardiovascular la ingestión de ácidos grasos *trans* en productos manufacturados debe desaconsejarse. Por otro lado, los esfuerzos deberían encaminarse a que la industria elabore grasas hidrogenadas con menor contenido en ácidos grasos *trans* (pero sin que lleve implícito un aumento de la grasa saturada) y que las autoridades sanitarias regulen una normativa para que figure en el etiquetado de los alimentos el contenido en ácidos grasos *trans*²³⁴.

Por último, no está del todo claro si todos los ácidos grasos *trans* son igualmente nocivos para la salud. En el caso de los procedentes de los rumiantes (ácido *trans* vaccénico)²³⁵ no hay datos metabólicos que demuestren su efecto perjudicial. Esto se debe a que es difícil diferenciar los efectos de la grasa saturada y de los ácidos grasos *trans* cuando se toma grasa procedente de los rumiantes. Curiosamente, el ácido *trans* vaccénico es desaturado a ácido linoleico conjugado (CLA), mientras que los isómeros como el elaidico no siguen esta vía. El CLA ha despertado actualmente mucho interés por su potencial acción anticarcinogénica y antiaterogénica²³⁶. Por tanto, el papel de los ácidos grasos *trans* en nutrición humana y su relación con la prevención de ciertas enfermedades no ha cerrado aún su último capítulo^{237,238}.

COLESTEROL

La homeostasis general del colesterol en el organismo se mantiene merced al equilibrio entre las entradas (absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena del colesterol) y las salidas (excreción de ácidos biliares y colesterol). El colesterol disponible en el intestino procede de la dieta (200-500 mg/día) o de la bilis (600-1.000 mg/día). Del colesterol de la dieta sólo se absorbe un promedio del 50% (aunque con una variabilidad extrema entre el 20-80%) y la cantidad restante se elimina por las heces en forma de esteroides neutros. La mayor res-

TABLA 6. Ecuaciones predictivas para estimar los cambios en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y lipoproteínas (mg/dl), en respuesta a cambios en la ingestión de ácidos grasos y colesterol

Keys et al ²²	$\Delta CT = 1,35 (2 \Delta S - \Delta P) + 1,52 \Delta Z$
Hegsted et al ²⁴	$\Delta CT = 2,16 \Delta S - 1,65 \Delta P + 0,067 \Delta C - 0,53$
Mensink y Katan ²⁵	$\Delta CT = 1,51 \Delta S - 0,12 \Delta M - 0,60 \Delta P$
	$\Delta cLDL = 1,28 \Delta S - 0,24 \Delta M - 0,55 \Delta P$
	$\Delta cHDL = 0,47 \Delta S + 0,34 \Delta M + 0,28 \Delta P$
Hegsted et al ²⁴⁵	$\Delta CT = 2,10 \Delta S - 1,16 \Delta P + 0,067 \Delta C$
	$\Delta cLDL = 1,74 \Delta S - 0,77 \Delta P + 0,44 \Delta C$
	$\Delta cHDL = 0,43 \Delta S + 0,10 \Delta M + 0,22 \Delta P + 0,18 \Delta C$
Yu et al ³⁹	$\Delta CT = 2,02 \Delta (C12:0 - C16:0) - 0,03 \Delta C18:0 - 0,48 \Delta M - 0,96 \Delta P$
	$\Delta cLDL = 1,46 \Delta (C12:0 - C16:0) + 0,07 \Delta C18:0 - 0,6 \Delta M - 0,96 \Delta P$
	$\Delta cHDL = 0,62 \Delta (C12:0 - C16:0) - 0,016 \Delta C18:0 + 0,39 \Delta M + 0,24 \Delta P$

Δ : variación (aumento o disminución); CT: incrementos del colesterol total; cLDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad; S: % de energía procedente de la ingestión de grasa saturada/día; M: % de energía procedente de la ingestión de grasa monoinsaturada/día; P: % de energía procedente de la ingestión de grasa poliinsaturada/día; Z: raíz cuadrada de la ingestión de colesterol (mg/1.000 kcal); C: ingestión de colesterol (mg/día) en la ecuación de Hegsted et al²⁴ y en mg/1.000 kcal en la ecuación de Hegsted et al²⁴⁵; C12:0-C16:0: suma de los ácidos grasos láurico, mirístico y palmítico; C18:0: ácido esteárico. Para convertir en unidades internacionales, multiplicar el resultado final obtenido por 0,02586.

puesta hipercolesterolemia a la ingestión de colesterol dietético se produce cuando la ingestión previa de colesterol se aproxima a cero, pero apenas se incrementa cuando la ingestión de colesterol se encuentra en condiciones habituales por encima de los 400 mg/día²³⁹. Estas variaciones ya fueron objeto de una observación detallada a principios de la década de los cincuenta por Keys et al²⁴⁰, en la que se objetivaba cómo la ausencia de ingestión de colesterol (con una dieta a base de frutas y arroz) era la única manera de reducir drásticamente las concentraciones de colesterol plasmático, mientras que reducciones moderadas, alrededor de 200 mg/día, no se traducían en cambios significativos. También los autores describieron la gran variabilidad que existía en la respuesta individual a diferentes cantidades ingeridas de colesterol²⁴⁰. En esta capacidad limitante en la absorción intestinal del colesterol intervienen multitud de factores genéticos, fisiológicos, y también de la propia interacción con otros nutrientes de la dieta (fibra, fitosteroles, esteroides marinos, cantidad de grasa de la dieta, etc.)²⁴¹. En conjunto, podemos decir que la absorción del colesterol libre encuentra más dificultades en la absorción intestinal que la producida tras la ingestión de triglicéridos. Por ello, diferentes estudios metabólicos han demostrado que la ingestión de colesterol (en general, añadiendo yemas de huevo en las dietas que se evalúan) produce un incremento moderado en la colesterolemia en comparación con el que produce la ingestión de ácidos grasos saturados o ácidos grasos *trans*^{242,243}.

Diferentes metaanálisis sobre el tema ponen de manifiesto que por cada 100 mg de colesterol que se in-

cluye o se extrae de una dieta, el colesterol total se incrementa entre 2 y 6 mg/dl, y el cociente colesterol total/c-HDL aumenta en 0,02 unidades^{239,243-246}. Por otra parte, otros estudios prospectivos tampoco han conseguido demostrar una relación clara y definitiva entre el colesterol de la dieta y el riesgo cardiovascular^{16,224,226,247}. La ingestión de huevos, como fuente principal de colesterol, no ha demostrado en definitiva una relación negativa con el riesgo cardiovascular²⁴⁸. Se estima que el consumo adicional de un huevo diario (200 mg de colesterol) aumenta el cociente colesterol total/c-HDL en 0,04 unidades, lo que se traduce en un incremento del riesgo de enfermedad coronaria aproximadamente de un 2,1%²⁴⁶. Los huevos, junto con el marisco, son los alimentos que contienen una mayor proporción de colesterol, pero con muy escasa cantidad de grasa saturada. No sucede lo mismo con la mayoría de los productos animales que contienen tanto grasa saturada como colesterol. No parece que existan suficientes razones científicas para desaconsejar o limitar su ingestión de una manera tan rigurosa como hasta ahora se ha planteado^{241,248,249}.

ESTEROLES Y ESTANOLES

Los esteroides de las plantas (β -sitosterol, campesterol y estigmasterol) y sus derivados saturados, los estanoles (sitostanol y campestanol), son los esteroides equivalentes al colesterol de los animales. Debido a su similitud estructural con el colesterol, desplazan al colesterol de las micelas en el interior del intestino, lo que produce una disminución de la absorción del colesterol procedente de la dieta y, como consecuencia, esta acción se traduce en una disminución de las concentraciones de cLDL. Se estima que la absorción de los esteroides vegetales es alrededor del 10% y la del sitostanol inferior al 5%²⁵⁰. Asumiendo que la absorción intestinal eficiente de colesterol se encuentra alrededor del 50%, la administración de margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles reduce la absorción del colesterol entre un 26 y un 36%²⁵¹. En un reciente metaanálisis de todos los estudios aleatorios, doble ciego, se concluye que una ingestión diaria de 2 g de esteroides o estanoles vegetales, ingeridos habitualmente en forma de margarinas enriquecidas en fitosteroides, contribuye a reducir las concentraciones de cLDL entre el 9 y el 14%²⁵². Este efecto se puede apreciar no sólo en poblaciones de normolipémicos sino también en sujetos con hipercolesterolemia²⁵³⁻²⁵⁶ e incluso en poblaciones de niños²⁵⁷. En general, diferentes estudios han confirmado que la reducción en las concentraciones de esta lipoproteína se produce en la misma magnitud tanto si se ingiere esteroides como estanoles^{253,258-261}. Al igual que sucede con la ingestión de colesterol, existe también un umbral máximo para la acción de esteroides y estanoles, de tal manera que por encima de 2 g diarios no suele producirse una disminución adicional de cLDL^{252,254,261,262}. Además, se ha

comprobado que los estanoles y esteroides permanecen en la luz intestinal durante varias horas, por lo que la disminución en las concentraciones de cLDL son similares administrando una única dosis de fitosteroides o de forma fraccionada a lo largo del día^{262,263}.

Uno de los aspectos más controvertidos que quedan por dilucidar es la acción que estos esteroides y estanoles ejercen sobre la absorción de las vitaminas liposolubles. La mayoría de los estudios analizados encuentra una disminución en las concentraciones de α -carotenos, β -carotenos y licopenos, pero no del retinol^{253,257,262,264-266}. Estos decrementos se mantienen incluso tras haber realizado los correspondientes ajustes estandarizados a las lipoproteínas encargadas de su transporte. No sucede lo mismo con las concentraciones de vitamina E ajustadas^{257,259,260,264,265}, vitamina D^{254,260,264,265} o vitamina K^{254,259}, ya que no se modifican sus concentraciones tras la ingestión de fitosteroides. No obstante, si la ingestión de carotenos es adecuada es bastante improbable que la administración de fitoesteroides afecte a sus concentraciones plasmáticas²⁶⁶.

ECUACIONES PREDICTIVAS DE CAMBIOS EN EL COLESTEROL PLASMÁTICO EN FUNCIÓN DE LA INGESTIÓN DE GRASAS

A partir de diferentes estudios metabólicos que analizan la respuesta lipídica a la ingestión de diferentes ácidos grasos y colesterol, se ha podido realizar diferentes ecuaciones que intentan aproximar, de una manera global, los efectos que estos nutrientes tienen sobre las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas (tabla 6). La ecuación más conocida es la elaborada por Keys²², en la que ya se establecía que los ácidos grasos saturados elevan el colesterol plasmático dos veces más que los AGPI, y por encima también del incremento producido por la ingestión del colesterol. En la misma dirección apuntan también las ecuaciones de Hegsted et al, tanto en su ecuación inicial²⁴ como la revisada años más tarde²⁴⁵. En ambas ecuaciones los ácidos grasos saturados son los principales determinantes del colesterol plasmático, mientras que los AGMI y los carbohidratos tienen una acción neutral. De nuevo, la ingestión de AGPI disminuye activamente las concentraciones de colesterol plasmático. Cuando se analizan otras lipoproteínas, (p. ej., cHDL y cLDL), así como triglicéridos, se ha podido constatar, a partir de resultados de metaanálisis que los ácidos grasos saturados elevan el cLDL cuando sustituyen a los carbohidratos, pero el efecto disminuye al aumentar la insaturación²⁵. La sustitución de los carbohidratos por grasa, independientemente de su naturaleza, disminuye las concentraciones de triglicéridos. La extrapolación de estos datos a poblaciones requiere tener en cuenta los efectos de la dieta sobre el peso corporal, puesto que las dietas ricas en grasas insaturadas pierden sus efectos favorables sobre el perfil lipídico si promueven obesidad²⁵.

Por último, como se ha reconocido que diferentes ácidos grasos saturados ejercen una acción distinta sobre el perfil lipídico, otros autores realizan ecuaciones predictivas en función de la ingestión de los ácidos grasos saturados con mayor carga aterogénica (láurico, mirístico y palmítico), e igualando las acciones del ácido esteárico a la de los AGMI que cumplen un papel mínimo en la respuesta de los lípidos analizados^{26,39}.

Un reciente metaanálisis de 395 estudios metabólicos²⁴³ ratifica los resultados de los análisis de regresión analizados hasta la fecha, y confirma que esos resultados no se afectan por diseños experimentales, edad, sexo, peso, ingestión energética, ingestión basal de colesterol o duración del estudio. Así pues, las ecuaciones predictivas son útiles para estudiar los efectos de los cambios dietéticos sobre los lípidos y las lipoproteínas en cualquier grupo poblacional. Es más, si se obtiene una desviación fisiológicamente importante de la que debería estipularse, basada en el perfil de los ácidos grasos, es que la dieta proporciona otras sustancias bioactivas que regulan de manera adicional las concentraciones del colesterol plasmático²⁴³.

Todas estas ecuaciones predictivas son útiles cuando se diseñan estudios experimentales con diferentes composiciones de ácidos grasos, para establecer una aproximación a la respuesta que se espera obtener en la totalidad del grupo participante. Sin embargo, estas ecuaciones no tienen validez para evaluar la respuesta de un sujeto aislado. De hecho, la respuesta de la ingestión de ácidos grasos y colesterol es muy variable entre sujetos, porque depende de varios factores, entre ellos de la respuesta fisiológica individual a la absorción intestinal de ácidos grasos y colesterol, así como de los mecanismos hepáticos compensatorios, responsable del *pool* intracelular de colesterol. Uno de los aspectos más determinantes en la respuesta del colesterol plasmático a la ingestión de grasas son los factores genéticos. Por ejemplo, las distintas isoformas de la apoproteína E, y las variantes alélicas para los *locus* genéticos de las apoproteínas AI-CIII-AIV, o de la apoproteína B, influyen en el grado de respuesta tanto en las concentraciones de cLDL como de cHDL²⁶⁷⁻²⁷⁵. Otros polimorfismos de genes implicados en el metabolismo de las lipoproteínas, como la lipoproteínlipasa, la apoproteína B48, la enzima acil CoA-colesterol acil transferasa (ACAT), la lipasa hepática, del gen del receptor scavenger clase B, tipo I (SR-BI), entre otros, están sólo comenzando a vislumbrar cómo la ingestión de grasa y su respuesta lipídica individual dependen de la interacción de otros factores tan notables como los genéticos²⁷⁶⁻²⁷⁸.

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS Y COLESTEROL EN ESPAÑA. IMPLICACIONES PARA LAS RECOMENDACIONES DE UNA DIETA

SALUDABLE

La reconstrucción de los hábitos alimentarios de los españoles entre 1940 y 1988, con especial referencia a la ingestión de grasa, ha quedado bien reflejada en los trabajos de Rodríguez Artalejo et al^{279,280}. En la década de los noventa, diferentes estudios transversales realizados en diferentes comunidades o en la totalidad del Estado nos permiten conocer cuál ha sido la tendencia en los últimos años²⁸¹⁻²⁹¹, cuyos aspectos más sobresalientes pasamos a describir a continuación:

Grasa saturada. El incremento de grasa saturada ha ido paralelo al incremento de grasa total, que aumentó de 73 g/per cápita/día en 1960 hasta 167 g/per cápita/día en 1988. Este cambio en la ingestión total de grasa tiene su traducción en el reparto de macronutrientes, de tal manera que el porcentaje de grasa total ha aumentado del 30 al 45% para el período referido, con un claro detrimento en el descenso en el aporte de carbohidratos (del 58 al 40%). La ingestión de ácidos grasos saturados se ha mantenido por encima del 10% de las kcal diarias que recomienda la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)²⁹², oscilando según las fuentes evaluadas entre el 12 y el 14%²⁸⁰⁻²⁹¹. La procedencia fundamental de la grasa saturada deriva del mayor consumo de carnes (en especial carnes transformadas) y de los productos lácteos^{279,280,286,288,293,294}.

No sería justo atribuir al consumo de carnes magras el origen de una parte de la actual ingestión de grasa saturada. Esto es así para las denominadas carnes "rojas", añejas, de poco consumo en nuestros hogares. La mayor parte de la carne magra que se consume contiene porcentajes muy bajos de grasa total (y por tanto de grasa saturada), debido a que los animales se sacrifican antes de que la grasa infiltre los músculos²⁹⁵. Esto ha sido especialmente relevante en el caso de la carne porcina, que ha visto disminuir su porcentaje de grasa total en más de un 20% en las últimas décadas, de tal manera que la carne magra de cerdo blanco actualmente contiene porcentajes de grasa que oscilan entre el 2 y el 7% de grasa, una cantidad tan baja como la de las aves^{296,297}. Hoy día se puede incorporar carnes magras, tanto de ternera como de cerdo blanco, en dietas que impliquen un control en la ingestión de grasa saturada y colesterol²⁹⁸⁻³⁰¹. Otra cuestión es el consumo de derivados cárnicos (salazones y embutidos) que sí contribuyen a aportar elevadas cantidades de grasa saturada y que deben ser objeto de un consumo ocasional.

Grasa monoinsaturada. Como reflejo del aumento global de grasas, la ingestión de AGMI se ha visto incrementada desde el 13% en la década de los sesenta hasta el 18% promedio que consumimos habitualmente^{279,288}. En este sentido, la grasa de adición por excelencia, el aceite de oliva, se mantiene en una posición privilegiada en nuestra alimentación. Los porcentajes de consumo recomendados por la SEA (entre 15 y el 20%) se ven así plenamente ajustados.

Grasa poliinsaturada. La grasa poliinsaturada se ha

mantenido en España por debajo del 7% de las kcal totales recomendadas por la SEA²⁹², procediendo la mayoría del consumo de aceites de semillas y de pescados. Otra cuestión es establecer cuál sería la proporción más adecuada de la ingestión de ácidos grasos ω -6/ ω -3. Se recomienda que la ingestión de AGPI proceda fundamentalmente de los ácidos grasos de la serie ω -3. En España mantenemos una relación ω -6/ ω -3 aproximadamente entre 6-7:1²⁹⁰, una situación intermedia entre la relación obtenida en EE.UU., que es de 10:1³⁰², y la de la población japonesa, que oscila entre 4 y 5:1³⁰³. Aunque no existen recomendaciones para la ingestión de ALA y ácidos grasos derivados del pescado (EPA y DHA), algunas sociedades científicas, como las americanas o las de Canadá o Reino Unido, sugieren una relación ω -6/ ω -3 de 5:1, aunque la tendencia es a disminuirla a una razón 2-3:1^{304,305}. En España la ingestión de ácidos grasos ω -3 procedentes del consumo de pescado es adecuada (alrededor de 0,8 g/per cápita/día)²⁹⁰, mientras que la ingestión de ALA es muy baja (promedio de 1,3 g/per cápita/día) si la comparamos con la procedente del ácido linoleico (15,9 g/per cápita/día). El mayor consumo de derivados de la soja, frutos secos –en especial nueces– y verduras, como la borraja y la verdolaga, aportaría una cantidad extra de ALA.

Ácidos grasos trans. La información sobre la ingestión de ácidos grasos *trans* en nuestro país es muy reciente. Disponemos de datos obtenidos del estudio EURAMIC²³³, donde participaron dos poblaciones españolas (Granada y Málaga) en un estudio de casos y controles. Las concentraciones de ácidos grasos *trans* en tejido adiposo fueron muy bajas en comparación con otras poblaciones del norte de Europa.

Más recientemente, el estudio multinacional europeo TRANSFAIR, que incluye a 14 países, intenta relacionar la ingestión de ácidos grasos *trans* y su relación con factores de riesgo cardiovasculares. En España, el mayor contenido de ácidos grasos *trans* procede de las patatas prefritas (34% de los ácidos grasos totales), de las croquetas congeladas (26%), pan de molde (17%), pasteles (15%), hojaldre (12%), pizza congelada (10%), margarina vegetal (17%), crema de chocolate y avellanas (12%), siendo los contenidos más bajos los procedentes de los aceites (0,11-0,27%), las galletas (0,25%), los helados industriales (0,17%) y el jamón ibérico (0,29%)³⁰⁶. Según este estudio, la ingestión global de ácidos grasos *trans* se ha establecido en la población adulta española en 2,1 g/día, lo que representa un 0,7% del valor calórico total³⁰⁶, cifra muy similar a la obtenida con anterioridad en otro estudio (2,3 g/día)³⁰⁷. La ingestión de ácidos grasos en la dieta española procede del consumo de lácteos (31,3%), carnes (vacuno, principalmente) y derivados (29,8%), y productos de panadería, bollería y repostería (13,3%)³⁰⁶. Es probable que el consumo de ácidos grasos *trans* en la población de niños, adolescentes y adultos jóvenes sea mucho más elevado

que el estimado para la población adulta española, por la introducción de alimentos propios de la "comida rápida" que emplean de forma habitual grasas parcialmente hidrogenadas.

Colesterol. La ingestión de colesterol ha evolucionado paralela a la del consumo en grasa saturada; al fin y al cabo, los alimentos animales son los que contienen grasa saturada y colesterol; por tanto, el origen de la ingestión de colesterol en la población española procede fundamentalmente del consumo de las carnes y los lácteos, de tal manera que a partir de la década de los setenta la ingestión de colesterol sobrepasó los 300 mg/día recomendados por la SEA²⁹² hasta situarse alrededor de 400-450 mg/día²⁸¹⁻²⁹¹. Evidentemente, las recomendaciones actuales para restringir la ingestión de grasa saturada lleva aparejada una disminución en el consumo global de colesterol dietético.

CONSIDERACIONES FINALES

Se ha intentado desgranar en esta revisión los efectos que la ingestión de diferentes ácidos grasos ejercen sobre el riesgo cardiovascular. Discernir cuál de ellos es "más amigo que villano" no es una tarea fácil, porque cuando nos encontramos ante un alimento o un plato ya cocinado no estamos tomando de manera aislada un solo tipo de nutriente. Nuestra tradicional cocina precisamente recurre a la combinación de diversos alimentos que conforman no sólo los sabores y olores más característicos, sino que integran toda una serie inacabable de sustancias que podrían contrarrestar o potenciar algunos de los efectos de los ácidos grasos que aquí hemos analizado. Vitaminas de diversa índole³⁰⁸⁻³¹³, así como los más de 4.000 compuestos polifenólicos que se encuentran en la naturaleza³¹⁴⁻³¹⁷, son algunas de las sustancias que están también implicadas en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Esta peculiaridad podría explicar, en parte, cómo nuestras tasas de mortalidad por enfermedad coronaria son, paradójicamente, más bajas de lo que cabría esperar ante los cambios que ha experimentado la ingestión de grasa en las últimas décadas³¹⁸. Por ello, hoy en día, más que sugerir o recomendar la ingestión de determinados ácidos grasos, lo que que parecería más adecuado es definir unos patrones alimentarios determinados^{319,320}, que son los que en definitiva van a relacionarse con el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas del mundo occidental, como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La ingestión de grasas y de ciertos tipos de ácidos grasos sigue siendo el principal nexo entre la alimentación y las enfermedades cardiovasculares. La ponderación en su consumo, pero sobre todo la información que debería regir en el etiquetado de los productos que vamos a consumir, son la principal arma para controlar la excesiva ingestión de aquellas grasas menos deseables. La actitud ante este tema, como ante cualquier otro relacionado con la alimentación, bien podríamos plasmarla recurriendo a la sabiduría de los clásicos, confiándonos a la lectura de uno de los afo-

rismos de Hipócrates: "Nunca la glotonería o el hambre ni ninguna otra cosa que esté por encima de la naturaleza fue buena"³²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ritchie CH, Maraño G. Alimentación y regímenes alimentarios. Madrid: Espasa Calpe S.A., 1942.
2. Willet WC. Diet and cancer. *The Oncologist* 2000;5:393-404.
3. Zock PL. Dietary fats and cancer. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:5-10.
4. Willet WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:3-8.
5. Willet WC. Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 1998;67(Suppl):556-62.
6. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intakes does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.
7. Willet WC. Dietary fat and obesity: an unconvincing relation. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1149-50.
8. Mc Gill HC, Arias-Stella J, Carbonell LM. General findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968;18:498-502.
9. Keys A. Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation* 1974;41(Suppl 1):1-211.
10. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzima R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
11. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C. Serum cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995;274:131-6.
12. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries study. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
13. Kagan A, Harris BR, Winkelstein WJ, Johnson KG, Kato H, Shyme SL, et al. Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* 1974;27:345-64.
14. Mc Gee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984;119:667-76.
15. Shekelle RB, MacMillan Schryock A, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med* 1981;304:65-70.
16. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, Lozy M, Bourke G, et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985;312:811-8.
17. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
18. Ascaso JF. Antioxidantes y enfermedades cardiovasculares. *Endocrinología y Nutrición* 2000;47:191-6.
19. Rubiés Prat J. Los antioxidantes: vitaminas y flavonoides. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Supl 2):45-8.
20. Páramo JA, Orbe MJ, Rodríguez JA. Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;116:629-35.
21. Keys A, Anderson TJ, Grande F. Serum cholesterol response to dietary fat. *Lancet* 1957;1:787.
22. Keys A, Anderson TJ, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: IV. Particular saturated fatty acids in

- the diet. *Metabolism* 1965;14:776-87.
23. Ahrens EH, Hirsch J, Insull W. The influence of dietary fats on serum lipid levels in man. *Lancet* 1957;1:943-53.
 24. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17:281-95.
 25. Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1991;12:911-9.
 26. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acids effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl):1628-44.
 27. Derr J, Kris-Etherton PM, Pearson TA, Seligson FH. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins (II). The plasma total and low density lipoprotein response of individual fatty acids. *Metabolism* 1993;42:130-4.
 28. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
 29. Vogel RA, Corrett MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-4.
 30. Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick MP, de Jong SA, Walker RJ, Wilkins GT. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:140-5.
 31. Hashim SA, Arteaga A, Van Itallie TB. Effect of saturated medium-chain triglycerides on serum lipids in man. *Lancet* 1960;1:1150-8.
 32. Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:41-5.
 33. Denke M, Grundy SM. Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1992;56:895-8.
 34. Mensink RP. Effects of individual saturated fatty acids on serum lipid and lipoprotein concentration. *Am J Clin Nutr* 1993;57:1115-45.
 35. Zock PL, De Vries JHM, Katan MB. Impact of miristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:567-75.
 36. Sundran K, Hayes KC, Siru OH. Dietary palmitic acid results in lower serum cholesterol that does a lauric-miristic acid combination in normolipemic humans. *Am J Clin Nutr* 1994;59:841-6.
 37. Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med* 1988;318:1244-8.
 38. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1994;60:S986-90.
 39. Yu S, Derr J, Etherton TD, Kris-Etherton PM. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1129-39.
 40. Rhee SK, Kayani AJ, Ciszek A, Brenna JT. Desaturation and interconversion of dietary stearic and palmitic acids in human plasma and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1997;65:451-8.
 41. Mitropoulos KA, Miller GJ, Martin JC, Reeves BEA, Cooper J. Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration. *Arterioscler Thromb* 1994;14:214-22.
 42. Tholstrup T, Andreasen K, Sanström B. Acute effect of high meal rich in either stearic or myristic acid on hemostatic factors in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1996;64:168-76.
 43. Connor WE. Harbingers of coronary heart disease: dietary saturated fatty acids and cholesterol. Is chocolate benign because of its stearic acid content? *Am J Clin Nutr* 1999;70:951-2.
 44. Sanders TAB, Oakley FR, Cooper JA, Miller GJ. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2001;73:715-21.
 45. Hu FB, Stampfer MJ, Manson J, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1001-8.
 46. Watts G, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr* 1996;64:202-9.
 47. Dogherthy RM, Allman MA, Iacono JM. Effects of diets containing high or low amounts of stearic acid on plasma lipoprotein fractions and fecal fatty acid excretion of men. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1120-8.
 48. Wardlaw GM, Snook JT, Park S, Patel PK, Pendley FC, Lee MS, et al. Relative effects on serum lipids and apolipoproteins of a caprenin-rich diet compared with diets rich in palm oil/palm-kernel oil or butter. *Am J Clin Nutr* 1995;61:535-42.
 49. Cater NB, Denke MA. Behenic acid is a cholesterol-raising saturated fatty acid in humans. *Am J Clin Nutr* 2001;73:41-4.
 50. Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, Karmally W, Deckelbaum R, Kaplan K, et al. Reduction of plasma cholesterol levels in men on an American Heart Association step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Engl J Med* 1990;322:574-9.
 51. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202.
 52. Mata P, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño J, De Oya M. Effects of long term monounsaturated versus polyunsaturated enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:846-50.
 53. Mata P, Garrido JA, Ordoñas JM, Blázquez E, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, et al. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 1992;56:77-83.
 54. Colquhoun DM, Moores D, Somerset SM, Humphries JA. Comparison of the effect on lipoproteins and apoproteins of a diet high in monounsaturated fatty acids, enriched with avocado, and a high-carbohydrate diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:671-7.
 55. Curb JD, Wergowske G, Dobbs C, Abbott RD, Huang B. Serum lipid effects of a high-monounsaturated fat diet based on macadamia nuts. *Arch Intern Med* 2000;160:1154-8.
 56. Grundy SM, Florentin L, Nix D, Whelan MF. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for reducing raised levels of plasma cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1988;47:965-9.
 57. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 1986;314:745-8.
 58. Mensink RP, Groot MJ, Van der Broeke LT, Severijnen-Nobels AP, Demacker PN, Katan MB. Effects of monounsaturated fatty acids vs complex carbohydrates on serum lipoproteins and apoproteins in healthy men and women. *Metabolism* 1989;38:172-8.
 59. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, et al. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:992-1000.
 60. Jansen S, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Marín C, Ordoñas JM, et al. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer pro-

- tein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:36-41.
61. Tato F, Vega GL, Tall AR, Grundy SM. Relation between cholesterol ester transfer protein activities and lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:112-20.
 62. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1009-15.
 63. Pérez-Jiménez F, Espino A, López-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutiérrez V, Prada JL. Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 1995;62:769-75.
 64. Feldman E. Assorted monounsaturated fatty acids promote healthy hearts. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 953-4.
 65. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Frielander Y, Norman Y, Kaufmann NA, et al. Effects of diet rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins –the Jerusalem Nutrition study: high MUFAs vs high PUFAs. *Am J Clin Nutr* 1991;53:899-907.
 66. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M, et al. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb* 1992;12:529-33.
 67. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modifications in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993;91:668-76.
 68. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y, et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins –the Jerusalem Study. II Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1992;56:394-402.
 69. Castro P, López Miranda J, Gómez P, Escalante DM, López-Segura F, Martín A, et al. Comparison of an oleic acid enriched-diet vs NCEP-I diet on LDL susceptibility to oxidative modifications. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:61-7.
 70. López-Miranda J, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, Bravo MD, et al. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barc)* 2000;115:361-5.
 71. Papadopoulos G, Boskou D. Antioxidant effect of natural phenols on olive oil. *J Am Chem Soc* 1991;68:669-71.
 72. Ramírez-Tortosa MC, Urbano G, López-Jurado M, Nestares T, Gómez MC, Mir A, et al. Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr* 1999;129:2177-83.
 73. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, De la Torre C, Marrugat J. Aceite de oliva e inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Importancia de los compuestos fenólicos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:166-9.
 74. De la Puerta R, Ruiz-Gutiérrez V. Efecto protector de los polifenoles del aceite de oliva virgen en sistemas de liberación de radicales libres y eicosanoides. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:183-90.
 75. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, De la Torre C, Marrugat J. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids* 2000;35:633-8.
 76. Brenes M, García A, García P, Ríos JJ, Garrido A. Phenolic compounds in spanish olive oil. *J Agric Food Chem* 1999;47:3535-40.
 77. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59.
 78. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. Identification of lignans as major components in the phenolic fraction of olive oil. *Clin Chem* 2000;46:976-88.
 79. Burri BJ, Dougherty RM, Kelley DS, Iacono JM. Platelet aggregation in humans is affected by replacement of dietary linoleic acid with oleic acid. *Am J Clin Nutr* 1991;54:359-62.
 80. Kwon JS, Snook JT, Wardlaw GM, Hwang DH. Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B2 formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *Am J Clin Nutr* 1991;54:351-8.
 81. López Segura F, Velasco F, López Miranda J, Castro P, López Pedrera R, Blanco A, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:82-8.
 82. Mata P, Alonso R, López Farré A, Ordovás JM, Lahoz C, Garces C, et al. Effects of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1347-55.
 83. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
 84. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids. Part I: metabolic effects of omega-3 fatty acids and essentiality. En Spiller GA, editor. *Handbook of lipids in human nutrition*. New York: CRC press Inc., 1996; p. 51-73.
 85. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids. Part II: epidemiological aspects of omega-3 fatty acids in disease states. En: Spiller GA, editor. *Handbook of lipids in human nutrition*. New York: CRC press Inc., 1996; p. 75-89.
 86. Mensink RO, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989;321:436-41.
 87. Chan JK, Bruce VM, McDonald BE. Dietary alpha-linolenic acid is as effective as oleic acid and linoleic acid in lowering blood cholesterol in normolipemic men. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1230-4.
 88. Wardlaw GM, Snook JT, Lin MC, Puangco MA, Kwon JS. Serum lipid and apolipoprotein concentrations in healthy men on diets enriched in either canola oil or safflower oil. *Am J Clin Nutr* 1991;54:104-10.
 89. Wahrburg U, Martin H, Sandkamp M, Schulte H, Assmann G. Comparative effects of a recommended lipid-lowering diet vs a diet rich in monounsaturated fatty acids on serum lipid profiles in healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 1992;56:678-83.
 90. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Godin BR, et al. Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1533-42.
 91. Nydahl MC, Gustafsson IB, Vessby B. Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients. *Am J Clin Nutr* 1994;59:115-22.
 92. Vega GL, Groszek E, Wolf R, Grundy SM. Influence of polyunsaturated fats on composition of plasma lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1982;23:811-22.
 93. Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR, Gotto AM, Taunton OD. Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties of high density lipoprotein and the metabolism A-I. *J Clin Invest* 1978;60:1582-92.

94. Jackson RL, Kashyap ML, Barnhart RL, Allen C, Hogg E, Glueck CJ. Influence of polyunsaturated and saturated fats on plasma lipids and lipoproteins in man. *Am J Clin Nutr* 1984;39:589-97.
95. Fumeron F, Brigant L, Parra HJ, Bard JM, Fruchart JC, Apfelbaum M. Lowering of HDL₂-cholesterol and lipoprotein A-I particle levels by increasing the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1991;53:655-9.
96. Bang HO, Dyeberg J, Hyome N. The composition of food consumed by Greenlandic Eskimos. *Acta Med Scand* 1973;200:69-73.
97. Parkinson AJ, Cruz AL, Heyward WL, Hall D, Barstæd L, Connor WE. Elevated concentrations of plasma w-3 polyunsaturated fatty acids among Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1994;59:384-8.
98. Kromhout D, Bosschietter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205-9.
99. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-82.
100. Kromhout D, Feskens EJM, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995;24:340-5.
101. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1046-53.
102. Rodríguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, Masaki K, Chyou PH, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996;94:952-6.
103. Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Meotti A, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000;151:999-1006.
104. Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C, Bosaeus I. Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 1986;44:444-8.
105. Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen NL. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *BMJ* 1986;293:426-36.
106. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EI, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995;332:977-82.
107. Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995;142:166-75.
108. Miettinen TA, Naukkarinen V, Huttunen JK, Mattila S, Kumlin T. Fatty-acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *BMJ* 1982;285:993-6.
109. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in US male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:387-94.
110. Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction. The EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1111-8.
111. Pedersen JI, Ringstad J, Almendringen K, Haugen TS, Stensvold I, Thelle DS. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction - a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:618-25.
112. Guallar E, Jiménez FJ, Tafalla M, Martín Moreno JM. Consumo de pescado y mortalidad coronaria en población general: metaanálisis de estudios de cohorte. *Gac Sanit* 1993;7:228-36.
113. Marckman P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:585-90.
114. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-8.
115. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
116. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
117. Gillium RF, Mussolino M, Madans JH. The relation between fish consumption, death from all causes, and incidence of coronary heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:237-44.
118. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Boubjerg VE, Kushi L, et al. Dietay intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):208-12.
119. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363-7.
120. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE, Voskuyl RA. Experimental studies on antiarrhythmic and antiseizure effects of polyunsaturated fatty acids in excitable tissues. *J Nutr Biochem* 1999;10:440-8.
121. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999;99:2452-7.
122. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyrene-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1760-4.
123. Pepe S, Bogdanov K, Hallaq H, Spurgeon HA, Leaf A, Lakatta E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid modulates dihydropyridine effects on L-type Ca²⁺ channels, cytosolic Ca²⁺, and contraction in adult rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8832-6.
124. Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554-62.
125. Von Schacky C. n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):224-7.
126. Gapinsky JP, Van Ruiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1993;153:1595-601.
127. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, Cote G, Schoenfeld DA, Scheer J, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994;90:2248-57.
128. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1492-8.
129. Cairns JA, Gill J, Morton B, Roberts R, Gent M, Hirsch J, et al. Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The EMPAR study. *Circulation* 1996;94:1553-60.
130. Johansen O, Breke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H.

- N-3 fatty acids do not prevent restenosis coronary angioplasty results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial. J Am Coll Cardiol* 1999;33:1619-26.
131. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001;285:304-12.
 132. Keri SO, Feskens EJM, Kromhout D. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. *Stroke* 1994;25:328-32.
 133. Gillium RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:537-42.
 134. Orenca AJ, Daviglus ML, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J. Fish consumption and stroke in men: 30-year findings of Chicago Western Electric Study. *Stroke* 1996;27:204-9.
 135. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans. *J Lipid Res* 1989;30:785-807.
 136. Harris WS. Dietary fish oil and blood lipids. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:3-7.
 137. Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):228-31.
 138. Blonk MC, Bilo HJG, Nauta JJP, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJM. Dose-response effects of fish-oils supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;52:120-7.
 139. Schmidt EB, Varming K, Ernst E, Madsen P, Dyerberg J. Dose-response studies on the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids and haemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:1-5.
 140. Bona KH, Bjerve KS, Nordoy A. Habitual fish consumption, plasma phospholipid fatty acids, and serum lipids: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1126-34.
 141. Nozaki S, Garg A, Vega GL, Grundy SM. Postheparin lipolytic activity and plasma lipoprotein response to w-3 polyunsaturated fatty acids in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 1991;53:638-42.
 142. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):232-7.
 143. Harris WS, Connor WE, Illinworth RD, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549-58.
 144. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central role on lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
 145. Zanpelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM. Postprandial lipoprotein lipase, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals of different fatty acid composition: comparison of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:849-58.
 146. Abbey M, Clifton P, Kestin M, Belling B, Nestle PJ. Effect of fish oil on lipoproteins, lecithin: cholesterol acyltransferase, and lipid transfer protein activity in humans. *Arteriosclerosis* 1990;10:85-94.
 147. Fumeron F, Brigant L, Ollivier V, De Prost D, Driss F, Darcet P, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids raise low density lipoproteins, high density lipoprotein 2, and plasminogen-activator inhibitor in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:118-22.
 148. Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, Nestle PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoproteins size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995;36:437-84.
 149. Tinker LF, Parks EJ, Behr SR, Schneeman BO, Davis PA. N-3 fatty acid supplementation in moderately hypertriglyceridemic adults changes postprandial lipid and apolipoprotein B responses to standardized test meal. *J Nutr* 1999;129:1126-34.
 150. Sánchez Muñoz FJ, Bastide S, Viejo JM, Terpstra AH. Small supplements of n-3 fatty acids change serum low density lipoprotein composition by decreasing phospholipid and apolipoprotein B concentrations in young adult women. *Eur J Clin Nutr* 1999;38:20-7.
 151. Roach PD, Kambouris AM, Trimble RP, Topping DL, Nestle PJ. The effects of dietary fish oil on hepatic high density and low density lipoprotein receptor activities in the rat. *FEBS Lett* 1987;222:159-62.
 152. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Hostmark AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1995;61:831-6.
 153. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):197-201.
 154. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Galli C, Casiglia E, et al. Fish intake, independent of apo (a) size, accounts for lower plasma lipoprotein (a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: the Lugawala Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1250-6.
 155. Haglund O, Mehta JL, Saldeen T. Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and lipoprotein (a) in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:189-92.
 156. Dyerberg J, Bang OH, Stoffersen E, Moncada S, Vane S. Eicosapentanoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 1978;2:117-9.
 157. Dyerberg J, Bang OH. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2:433-5.
 158. Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y, et al. Effect of oral administration of highly purified eicosapentanoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 1983;46:321-31.
 159. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravaleses J, Spurr BW, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentanoic and docosahexanoic acids on in vitro neutrophil function. *N Engl J Med* 1985;312:1217-24.
 160. Hostmark AT, Bjerkedal T, Kierulf P, Platen H, Ulshagen K. Fish oil and plasma fibrinogen. *BMJ* 1988;297:180-1.
 161. Von Schacky C, Fisher S, Weber PC. Long-term effect of dietary marine n-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985;76:1626-31.
 162. Cobiac L, Clifton PM, Abbey M, Belling B, Nestle PJ. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1210-16.
 163. Wander RC, Patton BD. Comparison of three species of fish consumed as part of a western diet: effects on platelet fatty acids and function, hemostasis and production of thromboxane. *Am J Clin Nutr* 1991;54:326-33.
 164. Li X, Steiner M. Dose response of dietary fish oil supplementations on platelet adhesion. *Arterioscler Thromb* 1991;11:39-46.
 165. Iso H, Folsom AR, Sato S, Wu KK, Shimamoto T, Koike K, et al. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arterioscler Thromb* 1993;13:783-90.
 166. Shahar E, Folsom AR, Wu KK, Dennis BH, Shimawaka T, Conlan MG, et al. Association of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1205-12.
 167. De Caterina RD, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):213-23.
 168. Mutanen M, Freese. Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:25-9.
 169. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-86.
 170. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with eicosapentanoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyun-

- saturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged > 55 y. *Am J Clin Nutr* 2001;73:539-48.
171. Vogel RA, Correti MC, Plotnick GD. The postprandial effect of components of the Mediterranean diet on endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1455-60.
 172. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 173. Kaminsky WE, Jendraschak E, Kiefl R, Von Sckacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993;81:1871-9.
 174. Baumann KH, Hessel F, Larass I, Muller T, Angerer P, Kiefl R, Von Schacky C. Dietary omega-3, omega-6, and omega-9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:59-66.
 175. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Amesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1681-6.
 176. Angerer P, Von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:57-63.
 177. Mori TA, Beilin LJ. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:11-7.
 178. Sabaté J. Nut consumption, vegetarian diets, ischemic heart disease risk, and all-cause mortality: evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):500-3.
 179. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24.
 180. Prineas RJ, Kushi LH, Folsom AR, BosticK RM, Wu Y. Walnuts and serum lipids. *N Engl J Med* 1993;328:603-7.
 181. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
 182. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-5.
 183. Sabaté J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med* 1993;328:603-7.
 184. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000;132:538-46.
 185. Abbey M, Noakes M, Belling GB, Nestel PJ. Partial replacement of saturated fatty acids with almonds or walnuts lowers total plasma cholesterol and low-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1994;59:995-9.
 186. Spiller GA, Jenkins D, Gragen LN, Gates JE, Bosello O, Berra K, et al. Effect of a diet high in monounsaturated fat from almonds on plasma cholesterol and lipoproteins. *J Am Coll Nutr* 1992;11:126-30.
 187. Masana L, Cabré P, Solà R. Importancia de los frutos secos. Revisión y aportaciones españolas a su estudio. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Suppl):27-30.
 188. Morgan WA, Clayshulte BJ. Pecans lower low-density lipoprotein cholesterol in people with normal lipid levels. *J Am Diet Assoc* 2000;100:312-8.
 189. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):504-11.
 190. Sabaté J, Fraser GE. Nuts: a new protective food against coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:11-6.
 191. Fraser GE. Nut Consumption, lipids and risk of a coronary event. *Clin Cardiol* 1999;22(Suppl 3):11-5.
 192. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
 193. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mammelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
 194. Sing RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogui V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485-91.
 195. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of α -linolenic acid and the risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-7.
 196. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* 1995;15:473-93.
 197. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990;323:439-45.
 198. Willett WC, Ascherio A. Trans fatty acids: are the effects only marginal? *Am J Public Health* 1994;84:722-4.
 199. Expert Panel on Trans Fatty Acids and Coronary Heart Disease. Trans fatty acids and coronary heart disease risk. *Am J Clin Nutr* 1995;62:S655-708.
 200. Zock PL, Katan MB. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 1992;33:399-410.
 201. Nestel P, Noakes M, Belling B, Mc Arthur R, Clifton P, Janus E, et al. Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res* 1992;33:1029-36.
 202. Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME, Podczasy JJ. Dietary trans fatty acids: effects of plasma lipids and lipoproteins on healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:861-8.
 203. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordoñas JM, Schaefer EJ. Hydrogenation impairs the hypolipidemic effect of corn oil in humans: hydrogenation, trans fatty acids, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb* 1993;13:154-61.
 204. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1419-26.
 205. Sundram K, Ismail A, Hayes KC, Jeyamalar R, Pathmanathan R. Trans (elaidic) fatty acids adversely affect the lipoprotein profile relative to specific saturated fatty acids in humans. *J Nutr* 1997;127:S514-20.
 206. Judd JT, Baer DJ, Clevidence BA, Muesing RA, Chen SC, Wenststrate JA, et al. Effects of margarine versus butter on blood lipids profiles related to cardiovascular risk factors in normolipidemic adults fed controlled diets. *Am J Clin Nutr* 1998;68:768-77.
 207. Muller H, Jordal O, Kierulf P, Kirkhus B, Pedersen JL. Replacement of partially hydrogenated soybean oil by palm oil in

- margarine without unfavourable effects on serum lipoproteins. *Lipids* 1998;33:879-87.
208. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999;340:1933-40.
 209. Almendingen K, Jordal O, Kierulf P, Sandstad B, Pedersen JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on serum lipoproteins and Lp(a) in men. *J Lipid Res* 1995;36:1370-84.
 210. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acid and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.
 211. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.
 212. Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, Jenner JL, Lichtenstein AH, Muesing RA, et al. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1657-61.
 213. Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res* 1992;33:1493-501.
 214. Almendingen K, Seljeflot I, Sandstad B, Pederson JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on hemostatic variables in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:375-80.
 215. Mutanen M, Aro J. Coagulation and fibrinolysis factors in healthy subjects consuming stearic or trans fatty acids. *Thromb Haemost* 1997;77:99-104.
 216. Turpeinen AM, Wubert J, Aro A, Lorenz R, Mutanen M. Similar effects of diets rich in stearic acid and trans-fatty acids on platelet function and endothelial prostacyclin production in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:316-22.
 217. Muller H, Jordal O, Seljeflot I, Kierulf P, Kirkhus B, Ledsaak O, Pedersen JI. Effect on plasma lipids and lipoproteins of replacing partially hydrogenated fish oil with vegetable fat in margarine. *Br J Nutr* 1998;80:243-51.
 218. Armstrong RA, Chardigny JM, Beaufrère B, Bretillon L, Vermont SHF, Mensink RP, et al. No effect of dietary trans isomers of α -linolenic acid on platelet aggregation and haemostatic factors in European healthy men: the TRANSLInE Study. *Thromb Res* 2000;100:133-41.
 219. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
 220. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:94-101.
 221. Bolton-Smith C, Woodward M, Fenton S, Brown CA. Does dietary trans fatty acid intake relate to the prevalence of coronary heart disease in Scotland? *Eur Heart J* 1996;17:837-45.
 222. Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodríguez M, et al. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 1995;345:273-8.
 223. Aro A. Epidemiology of trans fatty acids and coronary heart disease in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998;8:402-7.
 224. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow-up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
 225. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-87.
 226. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337:1491-9.
 227. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, Van Erp-Baart MAJ, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001;357:746-51.
 228. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-26.
 229. Hulshof KFAM, Van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, et al. Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:143-57.
 230. Allison DB, Egan SK, Barraj LM, Caughman C, Infante M, Heimbach JT. Estimated intakes of trans fatty acids and other fatty acids in the US population. *J Am Diet Assoc* 1999;99:166-74.
 231. Aro A, Van Amelsvoort J, Becker W, Van Erp-Baart MA, Kafatos A, Leth T, et al. Trans fatty acids in dietary fats and oils from 14 European countries: The TRANSFAIR study. *J Food Comp Anal* 1998;11:137-49.
 232. Litin L, Sacks F. Trans-fatty-acid content of common foods. *N Engl J Med* 1993;329:1969-70.
 233. Parcerisa J, Codony R, Boatella J, Rafecas M. Fatty acids including trans content of commercial bakery products manufactured in Spain. *J Agric Food Chem* 1999;47:2040-3.
 234. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acid and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.
 235. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, et al. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341:581-5.
 236. Khosla P, Fungwe TV. Conjugated linoleic acid: effects on plasma lipids and cardiovascular function. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:31-4.
 237. Lichtenstein AH. Trans fatty acids and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:37-42.
 238. Aro A. Complexity of issue of dietary trans fatty acids. *Lancet* 2001;357:732-3.
 239. Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;324:896-9.
 240. Keys A, Mickelsen O, Miller EVO, Chapman CB. The relation in man between cholesterol levels in the diet and the blood. *Science* 1950;112:79-81.
 241. Ros E. El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Suppl 2):20-6.
 242. Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Blaner WS, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:169-78.
 243. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.
 244. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351-9.
 245. Hegsted DM, Ausman LH, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-83.
 246. Weggmans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J*

- Clin Nutr 2001;73:885-91.
247. Kromhout D, Coulander C. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1984;119:733-41.
 248. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387-94.
 249. Schnohr P, Thomsen O, Hansen PR, Boberg-Ans G, Lawaetz H, Weeke T. Egg consumption and high-density lipoprotein cholesterol. *J Intern Med* 1994;235:249-51.
 250. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:31-40.
 251. Plat J, Kerckhoffs D, Mensink RP. Therapeutical potential of plant sterols and stanols. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:571-6.
 252. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-4.
 253. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:403-10.
 254. Hendriks HPJ, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:319-27.
 255. Jones PJH, Ntanos FY, Raeni-Sarjaz M, Vanstone CA. Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1144-50.
 256. Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, Schaeffer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, et al. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001;74:33-43.
 257. Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H, Rask-Nissilä L, Viikari J, Tuominen J, et al. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: The STRIP project. *J Pediatr* 2000;136:503-10.
 258. Normén L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and beta-sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000;71:908-13.
 259. Plat J, Mensink RP. Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2000;148:101-12.
 260. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake. *Metabolism* 1999;48:575-80.
 261. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000;130:767-76.
 262. Plat J, Van Onselen ENM, Van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671-7.
 263. Jones PJH, Raeni-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000;41:697-705.
 264. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Retinol, vitamin D, carotene and alfa-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis* 1999;145:279-85.
 265. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Effects of a low-fat stanol ester enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:966-9.
 266. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols and stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002;75:79-86.
 267. Ordovás JM, López-Miranda J, Mata P, Pérez-Jiménez F, Lichtenstein AH, Schaefer EJ. Gene-diet interactions in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis* 1995;118(Suppl):11-27.
 268. López Miranda J, Ordovás JM, Mata P, Lichtenstein AH, Clevidence B, Judd JT, et al. Effect of apolipoprotein E phenotype on diet-induced plasma low density lipoprotein cholesterol lowering. *J Lipid Res* 1994;35:1965-75.
 269. Zambón D, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Bertomeu A, Campero I. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 1995;61:141-8.
 270. Jansen S, López Miranda JM, Ordovás JM, Zambrana JL, Marín C, Ostos MA, et al. Effect of 360 His mutation in apolipoprotein A-IV on plasma HDL-cholesterol response to dietary fat. *J Lipid Res* 1997;38:1995-2002.
 271. Jansen S, López Miranda J, Ordovás JM, Salas J, Marín C, Castro P, et al. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C-III gene on plasma LDL cholesterol response to dietary fat. *Am J Clin Nutr* 1997;66:97-103.
 272. López Miranda, Ordovás JM, Espino A, Marín C, Salas J, López Segura F, et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter mutation predicts plasma low density lipoprotein cholesterol response to dietary fat in young males. *Lancet* 1994;343:1246-9.
 273. López Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. Interacción genes-dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol. *Med Clin (Barc)* 1998;111:546-51.
 274. Tikkanen MJ, Xu CF, Hämäläinen T, Talmud P, Sarna S, Huttunen JK, et al. XbaI polymorphism of the apolipoprotein B gene influences plasma lipid response diet intervention. *Clin Genet* 1990;37:327-34.
 275. López Miranda J, Ordovás JM, Ostos MA, Marín C, Jansen S, Salas J, et al. Dietary fat clearance in normal subjects is modulated by genetic variation at the apolipoprotein B gene locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1765-73.
 276. Adarraga D, Moreno JA, Gómez P, Marín C, Carmona J, Paz E, et al. Influencia del polimorfismo -844AG del gen del PAI-1 sobre sus niveles plasmáticos: interacción con la dieta. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13(Suppl 2):A77.
 277. Moreno JM, Gómez P, Pérez P, Marín C, Gavilán E, Jiménez Perepérez JA, et al. El polimorfismo C514T, en la región promotora del gen de la lipasa hepática, determina el metabolismo posprandial de las partículas remanentes de quilomicrones. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13(Suppl 2):A81.
 278. Pérez P, Gavilán E, Paz E, Adarraga D, Ordovás JM, Jiménez Perepérez JA, et al. El polimorfismo en el exón I, del gen del SR-BI, interacciona con los cambios en el contenido de grasa de la alimentación en personas sanas. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13(Suppl 2):A82.
 279. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, R. Hernández Vecino, Rey Calero J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1988. Análisis de su consistencia con la dieta mediterránea. *Med Clin (Barc)* 1996;106:161-8.
 280. Rodríguez Artalejo F, Graciani MA, Banegas JR, Martín-Mo-

- reno JM, Sabaté J, Rey J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1980 (y II). Un estudio comparativo de las principales fuentes de información sobre consumo alimentario. *Med Clin (Barc)* 1996;107:446-52.
281. Moreiras O, Carbajal A, Campo M. Tendencias de los hábitos alimentarios y estado nutricional en España. Resultados de las encuestas de presupuestos familiares (1964-1991). En: Serra-Majem L, Aranceta J, Mataix J, editores. Documento de consenso. Guías alimentarias para la población española. Barcelona: SG editores, 1995; p. 104-17.
282. Arijá V, Salas Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (VIII). Evolución de la ingestión de energía y nutrientes entre 1983 y 1993. *Med Clin (Barc)* 1996;106:45-50.
283. Serra Majem L, Ribas L, García Closas R, Ramón JM, Salvador G, Farran A, et al. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-93). Llibre blanc. Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1996.
284. Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Eguileor I, González de Galdeano L, Sáez de Buruaga J. Encuesta nutricional de la Comunidad Autónoma Vasca. En: Serra-Majem LI, Aranceta J, Mataix J, editores. Documento de consenso. Guías alimentarias para la población española. Barcelona: SG editores, 1995; p. 47-65.
285. Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Documentos técnicos de salud pública n.º 18. Madrid: Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994.
286. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. La alimentación en España (1998). Madrid: MAPA, 1999.
287. Rubio MA, Babín F, López de Carrión R, Rueda A, Avellaneda A, Valor S, et al. Hábitos alimentarios en la población urbana de Madrid. Estudio EPCUM (I): estimación de energía y macronutrientes. *Endocrinol Nutr* 2000;47:205-10.
288. Rubio MA, Babín F, López de Carrión R, Rueda A, Avellaneda A, Valor S, et al. Hábitos alimentarios en la población urbana de Madrid. estudio EPCUM (II): consumo de alimentos. *Endocrinol Nutr* 2000;47:211-4.
289. Rubio MA, Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Ballesteros MD, Montoya MT, por el grupo DRECE. Estudio DRECE: Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Hábitos nutricionales en la población española. *Endocrinol Nutr* 2000;47:294-300.
290. Ballesteros MD, Rubio MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Pascual O, et al, y el DRECE-II group. Dietary habits and cardiovascular risk in the spanish population: the DRECE study (I). *Ann Nutr Metab* 2000;44:108-114.
291. Ballesteros MD, Rubio MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA. Evaluación de la calidad de la dieta española en el estudio DRECE: adecuación a las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13:97-102.
292. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Documento de consenso. Control de la colesterolemia en España, 2000. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:125-52.
293. Serra-Majem L, Ribas L, Lloveras G, Salleras L. Changing patterns of fat consumption in Spain. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(Suppl 1):13-20.
294. Serra L, Ribas L. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en España. Dieta mediterránea. En: Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Mataix Verdú J, editores. Nutrición y salud pública: métodos, bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson S.A., 1995; p. 303-10.
295. Pérez-Llamas F, López-Jiménez JA, Martín JF, Zamora S. Características de la grasa de algunos alimentos del grupo de las carnes y su relación con la salud. *Nutr Hosp* 1998;13:95-8.
296. Buege DR, Ingham BH, Hendersson DW, Watters SH, Borcherch LL, Crump PM, et al. A nationwide audit of the composition of pork and poultry cuts at retail. *J Food Comp Anal* 1998;11:249-61.
297. Sharma N, Gandemer G, Goutefongea R. Comparative lipid composition of porcine muscles at different anatomical locations. *Meat Sci* 1987;19:121-8.
298. Enser M, Hallet K, Hewitt B, Fursey AJ, Wood JD. Fatty acid content and composition of english beef, lamb and pork at retail. *Meat Sci* 1996;42:443-56.
299. Scott LW, Dunn JK, Pownall HJ, Brauchi DJ, Maman MC, Herd A, et al. Effects of beef and chicken consumption on plasma lipid levels in hypercholesterolemic men. *Arch Intern Med* 1994;154:1261-7.
300. Davidson MH, Hunninghake D, Maki KC, Kwiterovich PO, Kafonek S. Comparison of the effects of lean red meat vs lean white meat on serum lipid levels among free-living persons with hypercholesterolemia: a long-term randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:1331-8.
301. Rubio MA, Cabrero L, Romeo S, Montoya MT, Gómez-Gerique JA, Carretero R, et al. Estudio comparativo aleatorio y cruzado entre el consumo de carne magra de cerdo vs ternera en el perfil lipídico en sujetos sanos. *Endocrinología* 2000;47(Suppl 1):A80.
302. Simopoulos AP, Leaf A, Salen N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999;43:127-30.
303. Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):189-96.
304. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):179-88.
305. Sanders TAB. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):176-8.
306. Carbajal A, Cuadrado C, Núñez C, Beltrán B, Toledano G, Moreiras O. Estudio TRANSFAIR (II). Ingesta de ácidos grasos -cis y trans- con la dieta total en España. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:256-62.
307. Boatella J, Rafecas M, Codony R. Isomeric trans fatty acids in the spanish diet and their relationship with changes in fat intake patterns. *Eur J Clin Nutr* 1993;47(Suppl):62-5.
308. Gey KG. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;53(Suppl):326-34.
309. Kohlmeier L. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:618-26.
310. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2000;11:603-7.
311. Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol* 2001;12:49-53.
312. Graham IM, O'Callaghan P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:577-87.
313. Christen WG, Ajan UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. Causal or casual? *Arch Intern Med* 2000;160:422-34.
314. Croft KD. Antioxidant effects of plant phenolic compounds. En: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, editores. Antioxidants in human health and disease. New York: CABI Publishing, 1999; p. 109-21.

315. Samman S, Lyons Wall PM, Farmakalidis E. Flavonoids and other phytochemicals in relation to coronary heart disease. En: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, editores. Antioxidants in human health and disease. New York: CABI Publishing, 1999; p. 175-87.
316. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8.
317. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-81.
318. Serra Majem L, Ribas L, Tresserras R, Ngo J, Salleras LL. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The spanish paradox. *Am J Clin Nutr* 1995;61(Suppl):1351-9.
319. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willet WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:912-21.
320. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
321. Hipócrates. Aforismos. Barcelona: Editorial Alta Fulla, 1986.