

## CERTEZAS E INCERTIDUMBRES DEL EFECTO BIOQUÍMICO-NUTRICIONAL DE LOS ISÓMEROS DE ÁCIDOS GRASOS SOBRE EL RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES\*

Carolina Daniela Gerstner<sup>1</sup>, Juliana Saín<sup>1,2</sup>, Ignacio Gabriel Scanarotti<sup>1,2</sup>, Claudio Adrián Bernal<sup>1,2\*\*</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Bromatología y Nutrición, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

<sup>2</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Santa Fe, Argentina.

\*\* Autor Correspondiente: Profesor Titular, Investigador Principal CONICET. C.C. 242. (3000) Santa Fe, Argentina. Teléfono: 54-342-4575211  
Fax: 54-342-4575221, e-mail: [cbernal@fbc.unl.edu.ar](mailto:cbernal@fbc.unl.edu.ar).

\* Este artículo está basado en la conferencia dictada el 11 de octubre de 2023 en la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, con motivo de la incorporación del Dr. Claudio Bernal como Miembro Correspondiente.

### RESUMEN

El consumo de isómeros de ácidos grasos, específicamente de ácidos grasos isoméricos *trans*, está asociado a enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles. Específicamente, en este trabajo se demuestra que los ácidos grasos *trans* denominados “de origen industrial”, afectan múltiples factores de riesgo de enfermedades crónicas, y sus mecanismos de acción se relacionan, entre otros, a una mayor síntesis de lípidos, alteraciones en los niveles de lipoproteínas y en la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como, asimismo, a un aumento de biomarcadores proinflamatorios y de estrés oxidativo. Por otro lado, los ácidos grasos *trans* de “origen natural”, principalmente: 11*t*-18:1 (*trans*-vaccénico) y 9*c*,11*t*-18:2 (ácido ruménico), ejercen efectos funcionales, como reducción de la acreción de lípidos en hígado y diferentes tejidos extrahepáticos, mejora de la utilización de la glucosa, del estrés oxidativo y de la inflamación. Los estudios de los mecanismos de acción de los isómeros muestran que los efectos diferenciales de los ácidos grasos isoméricos dependen, entre otros, del tipo de isómero considerado, niveles, entorno metabólico y especie, y no del “origen” de los mismos. Si bien los resultados obtenidos en modelos animales no pueden extrapolarse directamente a humanos, la profundización de los conocimientos de los efectos deletéreos o funcionales, como asimismo los mecanismos de acción de los ácidos grasos *trans*, pueden ser una excelente herramienta para mitigar enfermedades crónicas no transmisibles.

### SUMMARY

#### CERTAINTIES AND UNCERTAINTIES OF THE BIOCHEMICAL-NUTRITIONAL EFFECTS OF FATTY ACID ISOMERS ON THE NON-COMMUNICABLE CHRONIC DISEASES RISK

The consumption of fatty acid isomers, specifically *trans* fatty acids, is associated with cardiovascular diseases and other non-communicable chronic diseases. In particular, we have demonstrated that *trans* fatty acids, often referred as “industrially produced” *trans* fats, affect multiple risk factors for non-communicable chronic diseases. Their mechanisms of action are related to several factors, including increased lipid synthesis, alterations in lipoprotein levels, and the biosynthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, as well as an increase in pro-inflammatory biomarkers and oxidative stress. On the other hand, naturally occurring *trans* fatty acids, mainly 11*t*-18:1 (*trans*-vaccenic) and 9*c*,11*t*-18:2 (rumenic acid), exert functional effects, including reducing liver steatosis and lipid accumulation in extrahepatic tissues, as well as improving glucose utilization, oxidative stress, and inflammation. Studies on the mechanisms of action of the isomers show that the differential effects of fatty acid isomers depend, among other factors, on the type and levels of isomer, metabolic environment, and species, rather than their “origin”. Although results obtained from animal models cannot be directly extrapolated to humans, deepening our understanding of the deleterious and/or functional effects, as well as the mechanisms of action of *trans* fatty acids, provides an excellent tool for mitigating non-communicable chronic diseases.

**Palabras clave:** isómeros de ácidos grasos, enfermedades crónicas no transmisibles, grasa láctea funcional

**Key words:** isomeric fatty acids, non-communicable Chronic Diseases, functional milk fat

## INTRODUCCIÓN

### Enfermedades Crónicas No transmisibles

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo occidental, alcanzando el 74 % de todas las muertes a nivel global (WHO, 2023a). En orden decreciente, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes son las principales responsables de dicha incidencia de mortalidad. Argentina no es una excepción a este acuciante flagelo, causando actualmente el 73,4 % de las muertes. La 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para ECNT-2018 en Argentina (INDEC, 2019), ha mostrado que más del 60 % de la población adulta presenta sobrepeso, más del 40 % tiene hipertensión y más del 30 % tiene hipercolesterolemia. Estos factores de riesgo se asocian directamente con elevada prevalencia de esteatosis hepática, elevada acreción de lípidos en tejidos extrahepáticos, inflamación y, en conjunción, estas alteraciones están directamente relacionadas con el elevado riesgo de desórdenes cardio-metabólicos de la población (El Hadi *et al.*, 2019; Jeeyavudeen *et al.*, 2023).

Es altamente relevante que, a pesar de la preocupante situación actual a nivel mundial, y en la Argentina en particular, un alto porcentaje de las alteraciones observadas en muchas ECNT en general, son potencialmente prevenibles, interviniendo, por ejemplo, sobre los factores de riesgo (Chianetta *et al.*, 2021). En este sentido, numerosas evidencias epidemiológicas y clínicas han demostrado que, además de factores genéticos, factores epigenéticos, especialmente el estilo de vida y la alimentación cumplen un rol determinante en el desarrollo y progresión de las ECNT. La grasa dietaria es un factor clave que puede interactuar con el genotipo para afectar en distinto grado el riesgo o prevención de obesidad, inflamación, intolerancia a la glucosa y desórdenes metabólicos asociados (Billingsley *et al.*, 2018).

Si bien existen diferentes “mitos y realidades” sobre el rol de las grasas dietarias en la salud, es importante resaltar que numerosas evidencias epidemiológicas y clínicas han demostrado que la cantidad y tipo de grasas dietaria han sido largamente asociadas al riesgo de ECNT (Phillips *et al.*, 2012; Billingsley *et al.*, 2018; Visioli & Poli, 2020). Asimismo, además de la esencialidad de ciertos lípidos dietarios, es importante destacar la funcionalidad de lípidos bioactivos en la prevención de diferentes patologías (Leuti *et al.*, 2020).

A partir de estudios pioneros (Keys, 1953), distintas sociedades científicas y organismos oficiales recomendaron la reducción de la ingesta de grasas animales para reducir el riesgo de ECNT. Evolutivamente esto condujo, entre otras razones, al reemplazo de las grasas saturadas por fuentes vegetales, incluyendo aceites vegetales parcialmente hidrogenados, lo que constituyó una alternativa infructuosa debido al consecuente incremento del consumo de isómeros *trans* de ácidos grasos (AGT) que se asoció a un elevado riesgo de mortalidad (Zhuang *et al.*, 2019). Si bien en las últimas décadas, por las recomendaciones de sociedades científicas y regulaciones de diferentes países (USDHHS, 2015; CAA, 2023), el consumo de AGT de origen industrial (AGTi) se redujo significativamente, los efectos reales que los distintos tipos de isómeros de ácidos grasos (AG) ejercen en la salud humana presentan numerosas controversias y enigmas que ameritan su discusión. En consecuencia, los objetivos del presente trabajo fueron: 1) discutir el efecto deletéreo de los isómeros de AG sobre el riesgo de ciertas alteraciones observadas en ECNT y las controversias que aún persisten, y 2) analizar los mecanismos involucrados en el potencial efecto funcional que podrían tener ciertos isómeros de AG naturales en modelos murinos, principalmente en una patología de alta incidencia en la población mundial -enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD)-.

### Generalidades de Isómeros de Ácidos Grasos

Los AG pueden presentar isomerías geométricas (*cis/trans*), posicionales y de ramificación (*iso/anteiso*). Desde el punto de vista de la abundancia en los alimentos de consumo humano y sus efectos sobre la salud, los isómeros geométricos y, en menor medida, los posicionales son los más importantes.

Químicamente, los isómeros geométricos o configuracionales *trans* (AGT) son aquellos que presentan, al menos en un doble enlace, los átomos de hidrógeno en lados opuestos de la cadena hidrocarbonada. Según su origen, existen dos tipos de fuentes de AGT, los AGTi y los AGT naturales (AGTn). Durante décadas, hasta la aplicación de las regulaciones vigentes en diferentes países, los principales contribuyentes al consumo de AGT fueron los aceites vegetales parcialmente hidrogenados. Actualmente, y luego de disposiciones nacionales (CAA, 2023) e internacionales (WHO, 2023b), donde se limitaron los máximos permitidos de estos isómeros, y se propuso la prohibición del uso de aceites y grasas parcialmente hidrogenados en la producción de alimentos, ingredientes y materias primas, la atención quedó principalmente centralizada en los aceites vegetales generados en el proceso de desodorización de aceites, en los aceites tratados inadecuadamente a altas temperaturas y en aquellos generados naturalmente en el rumen de los animales poligástricos.

Los isómeros posicionales de AG insaturados son aquellos que tienen dobles enlaces en distintas posiciones de la cadena hidrocarbonada. En el caso de los isómeros posicionales de AG dienoicos o polienoicos, se observa una migración del doble enlace al carbono adyacente, perdiendo el carbono metilénico, formando AG conjugados. En esta migración del doble enlace, los AG tienden a alcanzar su mayor estabilidad termodinámica, formando así isómeros posicionales y, a la vez, geométricos *trans*. Dentro de estos isómeros, los conjugados del ácido linoleico (CLA) han mostrado una gran importancia nutricional, principalmente el ácido ruménico (9*c*,11*t*-18:2, -AR-). Otro isómero posicional de interés biológico y cuantitativamente importante es el ácido *trans*-vaccénico (11*t*-18:1, -AV-), que es un precursor del AR. Ambos AGTn se producen, en pequeñas cantidades, por biohidrogenación, con las enzimas de la flora microbiana presente en el rumen de los animales poligástricos (Kramer *et al.*, 2004), haciendo que normalmente sean encontrados en los productos lácteos y carnes de rumiantes. No obstante, pueden ser incrementados por alimentación del ganado con fuentes ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) n-3 (Chilliard *et al.*, 2007). Otro isómero posicional de interés es el 10*t*,12*c*-18:2, el cual es un CLA que se produce, en general en cantidades equimoleculares con el AR, por síntesis a través de la isomerización alcalina del ácido linoleico (Chin *et al.*, 1992), de la deshidratación del ácido ricinoleico (Yang *et al.*, 2002) o mediante procedimientos enzimáticos (Demir & Talpur, 2010).

Desde el punto de vista del origen, es importante remarcar que numerosos tipos de isómeros *trans* se pueden formar tanto en los procesos industriales, por los procesos antes mencionados, como naturales, por los microorganismos del rumen de los animales poligástricos. En términos generales, entre los AG monoenoicos industriales, principalmente se forman el ácido eláidico (9*t*-18:1), el 10*t*-18:1 y en menor medida el ácido *trans*-vaccénico (11*t*-18:1 -AV-); mientras que, de los naturales, se forma principalmente el AV. Entre los isómeros de AG polienoicos, industrialmente se pueden formar un gran número de isómeros configuracionales *trans*. Asimismo, hay isómeros configuracionales y posicionales obtenidos industrialmente, dentro de los que se encuentran las mezclas de CLA generadas por síntesis química. Estas mezclas compuestas principalmente por cantidades equimoleculares de 9*c*,11*t*-18:2 (AR) y 10*t*,12*c*-18:2, son extensivamente comercializadas para bajar de peso. En el rumen de los animales poligástricos, además del AV, naturalmente se sintetiza el AR, el cual posee reconocidos efectos funcionales. Es importante destacar que las vías de metabolización y propiedades biológicas son específicas de cada isómero, pudiendo tener efectos muy diferentes sobre la salud.

Si bien no se puede generalizar, los tipos de isómeros *trans* que se generan en los procesos industriales producen alteraciones en el perfil de lipoproteínas plasmáticas, en el metabolismo lipídico y glucídico e incrementan la inflamación conduciendo a efectos deletéreos sobre la salud e incrementando el riesgo de muertes por ECNT. En contraposición, la mayor parte de las evidencias han demostrado que los isómeros de AGTn no incrementan el riesgo cardiovascular, ni la mortalidad ocasionada por diferentes ECNT (Bendsen *et al.*, 2011). Más aún, si bien con ciertas controversias, estos AGTn (principalmente AV y AR) son considerados como lípidos funcionales (LF) por la potencialidad de reducir las alteraciones observadas en ECNT (Bhat, 2021).

Es muy importante destacar que la discriminación de AGT por el origen (AGTi y AGTn) es ampliamente utilizado para la regulación de los isómeros de AGT en los alimentos, pero desde el punto de vista analítico, las técnicas oficiales que se disponen para la cuantificación de los AGT no reconocen los AGT según origen, sino que permiten separar y cuantificar el tipo específico de isómero presente en el alimento (AOCS, 2007; Masson *et al.*, 2015).

Trabajos pioneros sobre la incorporación y metabolismo de los isómeros de AG mostraron que poseen un coeficiente de absorción de 95%, son transportados e incorporados en los tejidos para su metabolización (Kinsella *et al.*, 1981), existiendo ciertas diferencias en las velocidades de absorción de los AGT en función del isómero considerado, lo cual se relaciona con las enzimas enterocíticas involucradas en la absorción de lípidos (Bernard *et al.*, 1987). Luego, estos AGT son transportados por los quilomicrones y lipoproteínas incorporándose preferencialmente en posición 1-acilo en los fosfolípidos y en las posiciones 1- y 3-acilo de los triacilglicéridos (TAG) tisulares, reemplazando los AG saturados en la fracción de lípidos polares, y los AG monoinsaturados en los lípidos no-polares (Emken, 1984). Además, ha sido demostrado que atraviesan la barrera fetoplacentaria incorporándose en el feto, son vehiculizados por la leche materna y transferidos al lactante, interfiriendo de este modo en el metabolismo del feto y de niños en etapas de crecimiento y desarrollo.

Estudios de nuestro grupo y de otros investigadores han demostrado que la incorporación y metabolización de los isómeros de AG configuracionales y posicionales dependen del isómero y tejido considerado (Dorfman *et al.*, 2009; Illesca *et al.*, 2015; Fariña *et al.*, 2019). La incorporación a las membranas celulares y, en general, a los lípidos de todos los tejidos afecta profundamente la biosíntesis de PUFAs n-3 y n-6 (Sain *et al.*, 2015), y puede interferir en la formación de eicosanoides derivados de los PUFA (*Poly-Unsaturated Fatty Acids*) de cadena muy larga, generando eicosanoides con diversos efectos o con acciones desconocidas. También afectan el metabolismo intermedio de lípidos y carbohidratos, vías de señalización, actividades enzimáticas, expresiones de factores de transcripción y de enzimas reguladoras, teniendo un impacto diferencial en la salud y en los factores de riesgos de ECNT (Sain *et al.*, 2016; Lavandera *et al.*, 2021; Fariña *et al.*, 2024).

## Efectos biológicos de Isómeros de Ácidos Grasos Trans totales e Industriales

Los primeros indicios de la relación AGT y riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares (ECV) fueron basadas en las observaciones de Kummerow (1986) quien encontró niveles significativos de AGT en diferentes muestras tisulares de sujetos fallecidos por ECV. Estudios observacionales posteriores de Willett *et al.* (1993) al seguir el consumo dietario de más de 69000 mujeres durante 10 años denotaron que el riesgo de ECV incrementaba conforme al aumento de consumo de AGT. Dichos resultados fueron posteriormente rectificadas y extendidos por numerosos autores (Mozaffarian *et al.*, 2009; Nielsen *et al.*, 2011) y compilados por Bendtsen *et al.* (2011). Estos últimos autores, además, al discriminar el origen de los AGT, demostraron que la ingesta de AGTi presentaban una correlación muy alta con el riesgo de eventos y muertes por ECV, mientras que la misma relación era inversa cuando se correlacionaba con los AGT de origen ruminal. En forma similar, el riesgo de otras ECNT, como la Diabetes Tipo 2, ha sido correlacionado positivamente con la ingesta de AGTi (Salmerón *et al.*, 2001) y negativamente con AGTn (de Souza *et al.*, 2015). Estos estudios fueron pilares fundamentales para la discriminación de los AGT según el origen, no obstante, reflejaban que subyacía un efecto específico diferencial acorde con el AG isomérico que se considere. Dentro de los AGTi, Mozaffarian *et al.* (2009) en estudios epidemiológicos demostraron que distintos isómeros de AGT en muestras de adipocitos, eritrocitos y fosfolípidos circulantes presentaban un impacto diferente sobre el riesgo de ECV, siendo el efecto de t-18:2 > t-18:1 > t-16:1 > t-(20-22): n.

Los estudios pioneros de los efectos de los AGT sobre el riesgo de ECNT han demostrado que el incremento en la ingesta de AGT presentó una correlación positiva con el aumento de los niveles séricos de Colesterol-LDL y negativa con la disminución de Colesterol- HDL (Zock *et al.*, 1995). Otros estudios demostraron que los AGT aumentaron los niveles de Lipoproteína a (Lp-a) en personas normales alimentadas durante 3 semanas con una dieta conteniendo 33-34 g de AGT/ día (Aro *et al.*, 1997), extendido los efectos de los AGT principalmente de origen industrial sobre el riesgo de ECV.

En modelos animales, el metabolismo y ciertos efectos deletéreos de los AGT han sido extensivamente estudiados (Giudetti *et al.*, 2003; Cho *et al.*, 2011), contribuyendo a interpretar los mecanismos involucrados en el potencial desarrollo de ECNT por dichos isómeros. En este sentido, en modelos murinos hemos demostrado que los AGT poseen un elevado coeficiente de absorción (Colandré *et al.*, 2003), son altamente incorporados en los tejidos, pero sus niveles finales dependen del isómero; de la capacidad de captación, metabolización y liberación del tejido; de la interacción con otros ácidos grasos dietarios (Sain *et al.*, 2015) y de otros factores como especie, sexo, estado fisiológico (Sain *et al.*, 2016; Lavandera *et al.*, 2021; Fariña *et al.*, 2024). Resultados de nuestro grupo demostraron que el tejido adiposo presenta mayor capacidad de incorporación y retención que el hígado y músculo (Sain *et al.*, 2015). Los niveles de isómeros individuales en tejido adiposo y músculo fueron para el 9t-18:1 > 10t-18:1 > 11t-18:1. Esto puede explicarse, principalmente en tejido adiposo, por la elevada actividad relativa de la enzima  $\Delta 9$ -Desaturasa, encargada de convertir el isómero 11t-18:1 a 9c,11t-18:2, ácido graso conjugado que posee acciones opuestas a los efectos deletéreos de los AGTi (Sain *et al.*, 2015). Estudios similares encontraron otros investigadores en tejido adiposo (Alasnier *et al.*, 2002) y glándula mamaria (Banni *et al.*, 2001). A diferencia de estos tejidos, en cerebro resultados de nuestro laboratorio (Lavandera *et al.*, 2017) y otros (Teixeira *et al.*, 2012) demostraron muy baja incorporación de AGT, la cual fue aún menor en ingesta de dietas ricas en PUFA n-3 (Lavandera *et al.*, 2017) alcanzando, valores indetectables (Sain *et al.*, 2015) dependiendo de las condiciones experimentales. Estas evidencias demuestran que el cerebro aparece con una cierta protección a la incorporación de AGT en los lípidos complejos y que distintos isómeros se incorporan en diferente grado en otros tejidos.

Los AGT siguen las vías metabólicas de los AG insaturados cis, pudiendo ser degradados a través de la  $\beta$ -oxidación o formar LC-PUFAs. No obstante, la velocidad de  $\beta$ -oxidación de los AGT es diferente según especificidad de isómero y tejido considerado (Illesca *et al.*, 2015; Sain *et al.*, 2015; Sain *et al.*, 2016) y, en la biosíntesis de LC-PUFA, los AGT se comportan como potentes inhibidores de las actividades  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas, enzimas claves en la conversión de PUFAs a LC-PUFAs en hígado (Hurtado de Catalfo *et al.*, 2013) y pueden tener un gran impacto en la composición y propiedades biológicas de membranas, en la formación de eicosanoicos y en diferentes vías de señalización intracelular.

Estudios realizados en nuestro laboratorio en modelos murinos mostraron que los AGTi producen obesidad, hipertrigliceridemia, acompañada de esteatosis hepática (Colandré *et al.*, 2003; Illesca *et al.*, 2015). La hipertrigliceridemia fue relacionada con una menor actividad de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) muscular (Illesca *et al.*, 2015). La elevada acreción de TAG hepáticos se correlacionó positivamente con una mayor actividad enzimática de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), sintasa de ácidos grasos (FAS) y acetil-CoA carboxilasa (ACC) y expresión génica de las enzimas FAS y ACC, como también del factor de transcripción conocido como proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides 1c (SREBP-1c), claves reguladores de la lipogénesis en ratas (Illesca *et al.*, 2015) y ratones (Sain *et al.*, 2016), y en forma negativa con la actividad enzimática carnitina-palmitoil transferasa 1a (CPT-1a) y de los niveles del factor de transcripción de la  $\beta$ -oxidación, receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas

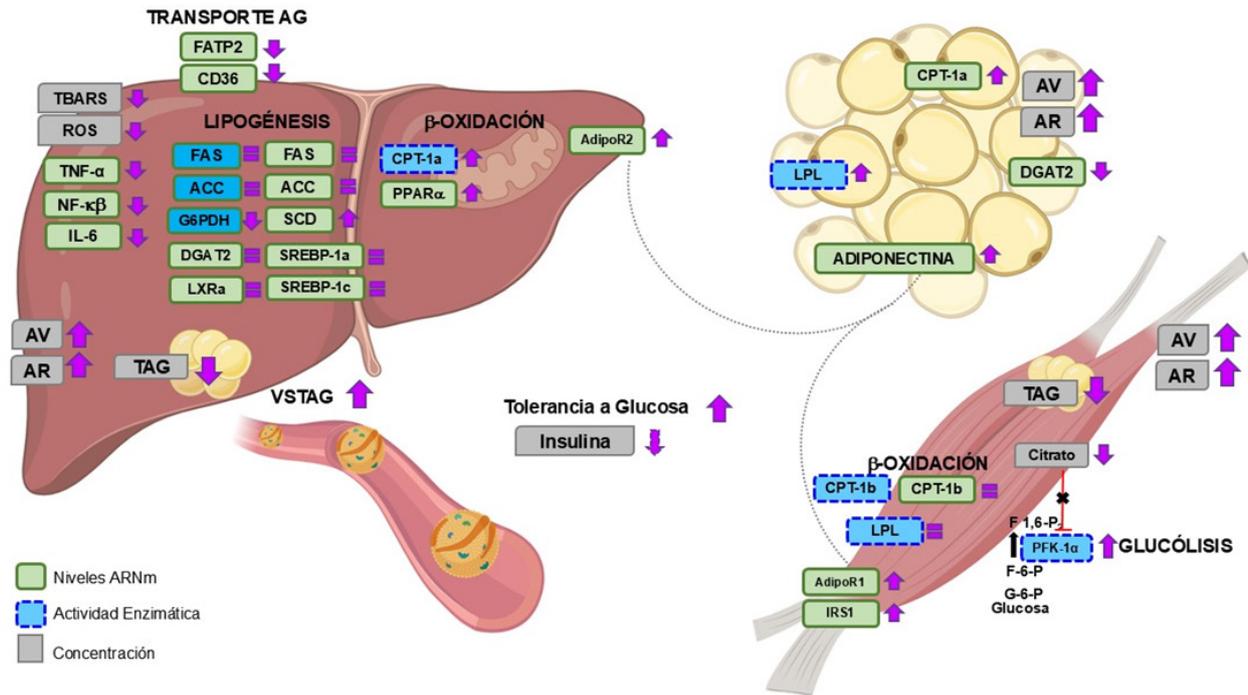
(PPAR- $\alpha$ ) en ratas (Illesca *et al.*, 2015). Además, estos efectos estuvieron influenciados por la composición de otros lípidos dietarios, denotando un mayor impacto negativo, cuando el “melíu metabólico” tisular era proinflamatorio (Sain *et al.*, 2016). Estos efectos deletéreos, principalmente a nivel hepático, tuvieron muy poco impacto a nivel de cerebro, donde los parámetros biomarcadores de estrés oxidativo así como las actividades y expresiones de enzimas involucradas en el mantenimiento de éste, a excepción de los niveles de glutatión, no se modificaron (Lavandera *et al.*, 2021). Además, los AGTi incrementaron la acreción de lípidos en tejido adiposo y músculo esquelético, conduciendo a ligeras alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Bernal *et al.*, 2006). Estos resultados se alinearon conceptualmente con la utilización de glucosa basal observada por nuestro grupo de trabajo (Fariña *et al.*, 2018) en músculo sóleo aislado de ratas alimentadas con dietas conteniendo AGTi. Sin embargo, en este último trabajo, los AGTi disminuyeron la respuesta insulínica *in vitro* a la captación y metabolismo de la glucosa en músculos sóleo aislado (Fariña *et al.*, 2018). Otros estudios, décadas pasadas, han demostrado resultados discordantes en el efecto de los AGTi sobre el metabolismo de la glucosa en diferentes modelos experimentales (Ibrahim *et al.*, 2005; Kavanagh *et al.*, 2007; Osso *et al.*, 2008).

Estos resultados en modelos experimentales demuestran, en general, claros efectos deletéreos de los AGT en el metabolismo lipídico y alteraciones asociadas, denotando el comportamiento diferente, entre otros, según el tipo de isómero AGT considerado.

### Efectos biológicos de Isómeros de Ácidos Grasos Trans Naturales

En virtud de los estudios observacionales que reflejan falta de efectos o potenciales acciones benéficas de los AGTn sobre el riesgo de ECNT en humanos (Bendsen *et al.*, 2011; de Souza *et al.*, 2015), y en particular sobre desórdenes caracterizados por una alta acreción de lípidos en diferentes tejidos asociada a disfunciones metabólicas, se estudiaron y describen algunos efectos funcionales de una grasa láctea enriquecida en AGTn sobre la modulación de la expresión génica y respuestas bioquímico-metabólicas que podrían estar involucradas en la prevención de alteraciones presentes en una enfermedad hepática de alta incidencia en la población mundial, como la enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD). La MAFLD es una nomenclatura más apropiada de una enfermedad multisistémica caracterizada por esteatosis hepática asociada con sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus tipo 2, o desregulación metabólica (Kaya & Yilmaz, 2022). Para tal fin, se trabajó con una grasa láctea funcional (GLF) enriquecida en AV y AR obtenida por modificación de la alimentación del ganado con suplementos ricos en PUFA n-3. El modelo experimental de MAFLD fue con ratas Wistar machos jóvenes que, por la alimentación con dietas ricas en grasas, desarrollaron una elevada acreción de lípidos en hígado (esteatosis hepática), músculo y tejido adiposo, junto con intolerancia a la glucosa, inflamación y estrés oxidativo (Gerstner *et al.*, 2021). En dicho modelo experimental murino de MAFLD, demostramos que la GLF enriquecida naturalmente AR y AV, mediante acciones pleiotrópicas, previno el desarrollo de esteatosis hepática, la exacerbada acreción de lípidos en músculo y otros tejidos, mejoró la utilización de la glucosa, el estado oxidativo e inflamatorio hepático.

Los mecanismos involucrados en la reducción de la exacerbada acreción de TAG hepáticos estuvieron asociados a una mayor velocidad de secreción hepática de pre- $\beta$ -lipoproteínas y  $\beta$ -oxidación de AG (Gerstner *et al.*, 2021) (Fig. 1). La elevada velocidad de secreción de TAG (VSTAG) hepáticos podría relacionarse al potente efecto estimulador del AR sobre la secreción de ApoB-100 y TAG (Lin *et al.*, 2001) y a la mayor expresión génica y flujo a través de la enzima esteroil-CoA desaturasa (SCD) o  $\Delta 9$  desaturasa (Gerstner *et al.*, 2021). Resultados alineados a nuestros hallazgos fueron observados por otros investigadores, tanto con AR (Mollica *et al.*, 2014; Scalerandi *et al.*, 2014), como con mezclas comerciales de AR y 10t,12c-CLA (Rahman *et al.*, 2001; Takahashi *et al.*, 2003; Akahoshi *et al.*, 2004; Nagao *et al.*, 2005). Por otro lado, la mayor  $\beta$ -oxidación inducida por la GLF estuvo relacionada a una elevada expresión génica del factor de transcripción PPAR $\alpha$  (Gerstner *et al.*, 2021), potente estimulador de la expresión y actividad la enzima CPT-1a, como así también del citocromo P450A1, la enzima acil-Coa oxidasa (ACOX) y las proteínas de unión de AG hepática (FABPs) (Takahashi *et al.*, 2003). Otro mecanismo de activación del PPAR $\alpha$  y, consecuentemente, de la oxidación peroxisomal podría estar involucrado a partir de los resultados de la incrementada expresión génica del receptor de adiponectina (AdipoR2) observada en nuestros estudios en animales alimentados con GLF (Gerstner *et al.*, 2021), y aquellos de Choi *et al.* (2007) en ratas alimentadas con AR. Estos resultados no excluyen que otros mecanismos puedan estar involucrados, entre ellos, la disminución de la expresión génica de las proteínas transportadoras de AG (FATP2 y CD36) observado en los animales alimentados con GLF rica en AV y AR (Gerstner *et al.*, 2021). Otros autores no han encontrado cambios en los niveles de ARNm de transportadores de AG y, más específicamente de la traslocasa CD36, en animales alimentados con dietas suplementadas en AR (Clement *et al.*, 2002) y sí con el isómero 10t,12c-18:2 (Clement *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2012). Los resultados presentados con los AGTn



**Figura 1.** Efecto de la grasa láctea funcional sobre la prevención de la esteatosis hepáticas y disfunciones metabólicas asociadas: Mecanismos propuestos.

Abreviaturas: ACC: acetil-CoA carboxilasa; AdipoR1: receptor de adiponectina en músculo; AdipoR2: receptor de adiponectina en hígado; AG: ácidos grasos; AR: ácido ruménico; AV: ácido trans-vaccénico; CD36: traslocasa de ácidos grasos; CPT-1a: carnitina-palmitoil transferasa 1a; CPT-1b: carnitina-palmitoil transferasa 1b; DGAT2: diacilglicerol aciltransferasa 2; F1,6-P2: fructosa 1,6-bisfosfato; F-6-P: fructosa 6-fosfato; FAS: sintasa de ácidos grasos; FATP2: proteínas transportadoras de ácidos grasos 2; G-6-P: glucosa 6-fosfato; G6PDH: glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; IL-6: interleuquina 6; IRS1: receptor de insulina; LPL: lipoproteína lipasa; LXRa: receptor X hepático alfa; NF-κβ: factor nuclear kappa β; PFK-1α: fosfofructoquinasa 1 alfa; PPARα: receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas; ROS: especies reactivas al oxígeno; SCD: esteroil-CoA desaturasa; SREBP-1a: proteína de unión al elemento regulador del esteroil 1a; SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador del esteroil 1c; TAG: triacilglicéridos; TBARS: especies reactivas al ácido tiobarbitúrico; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; VSTAG: velocidad de secreción de triacilglicéridos.

no sólo denotan claras diferencias con los AGTi monoénicos, sino que también con las mezclas de isómeros de CLA industriales conteniendo cantidades equimoleculares de 9c,11t-18:2 y 10t,12c-18:2, los cuales han mostrado experimentalmente resultados muy contradictorios. Especialmente, en algunos modelos experimentales los CLA industriales indujeron esteatosis hepática (Andreoli *et al.*, 2009, Fariña *et al.*, 2015; Illesca *et al.*, 2015; Bezan *et al.*, 2018), a través de una reducción de la VSTAG hepáticos (Andreoli *et al.*, 2009), o mediante una incrementada lipogénesis (Takahashi *et al.*, 2003; Ferramosca *et al.*, 2006), que finalmente condujeron a un síndrome lipodistrófico (Clement *et al.*, 2002; Poirier *et al.*, 2005). En particular, estos efectos deletéreos han sido asignados al isómero 10t,12c-18:2, el cual está presente en cantidades mínimas en la GLF.

Es interesante que, en el modelo murino empleado, la GLF enriquecida en los isómeros AV y AR redujo la acumulación de TAG musculares asociado a elevados niveles de ARNm del receptor de adiponectina, induciendo posiblemente una mayor oxidación de AG intracelular. No existen, al menos a nuestro conocimiento, resultados científicos que hayan evaluado el efecto de las GLF enriquecidas en los isómeros AR y AV sobre los mecanismos reguladores de TAG musculares. No obstante, estos resultados están en acuerdo con los observados por Choi *et al.* (2007) al trabajar con una dieta suplementada con AR puro, y se refuerzan con otros resultados de estos mismos autores donde demostraron un incremento en los niveles de expresiones de genes involucrados en la oxidación de lípidos en músculo de dichos animales (Choi *et al.*, 2004). Interpretaciones más controversiales pueden ser discutidas a partir de trabajos realizados por nuestro grupo y otros con CLA comerciales donde, además de las variables de los modelos experimentales, los efectos del AR sobre el metabolismo y acreción de TAG en músculo se solapan con acciones muy potentes del isómero 10t,12c-18:2 (Park *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2012; Andreoli *et al.*, 2009; Kanosky *et al.*, 2013; Scalerandi *et al.*, 2014; Fariña *et al.*, 2019).

En comparación con los animales que consumieron altos niveles de grasa láctea estándar, el enriquecimiento con AV y AR atenuó ligeramente la exacerbada acreción de lípidos en tejido adiposo (Gerstner *et al.*, 2021). Estos resultados mostraron una relación con una mayor sensibilidad tisular reflejada por la expresión génica de adiponectina, la

cual podría conducir a una mayor oxidación de AG, como es reflejado por los elevados niveles de ARNm de la enzima CPT-1a. Con modelos experimentales, y específicamente en ratones alimentados con mezcla de CLA comerciales, los resultados son concluyentes, donde trabajos de nuestro grupo (Andreoli *et al.*, 2009; Scalerandi *et al.*, 2014) y otros (Park *et al.*, 1997; Mersmann, 2002) demostraron una franca reducción del tejido adiposo asociado, entre otros, a una inhibición de la enzima LPL y mayor lipólisis seguida de  $\beta$ -oxidación, debido a la acción del isómero 10*t*,12*c*-18:2. Los resultados observados en modelos experimentales han llevado al estudio y empleo de los CLA comerciales para la reducción de grasa corporal en humanos. Pero no han sido muy concluyentes. Por ejemplo, Blankson *et al.* (2000) y Riséus *et al.* (2001) mostraron un efecto antiobesogénico de la mezcla de isómeros, mientras que Zambell *et al.* (2000), Mougios *et al.* (2001), Petridou *et al.* (2003) y Tricon *et al.* (2004), no encontraron respuesta. Las diferencias, podrían ser atribuidas a diversidades en los protocolos de los estudios entre las cuales se encuentran: tipo de isómeros, dosis y duración de tratamiento, actividad física, como también género, peso, edad y estado metabólico de los sujetos estudiados. A la luz de la escasa información sobre el efecto de las GLF naturalmente enriquecidas en AR y AV en humanos, no se puede validar y extrapolar los resultados de modelos animales a la masa y distribución de tejido adiposo en humanos (Desroches *et al.*, 2005; Venkatramanan *et al.*, 2010).

La reducción de la exacerbada acreción de lípidos tisulares por la GLF, mejoró la intolerancia a la glucosa inducida por altos niveles de grasa dietaria, reflejado por una disminución del área incremental bajo la curva de sobrecarga de glucosa y normalización de la insulinemia basal. La respuesta en la utilización de la glucosa se asoció a una significativa incorporación de estos AG bioactivos y a una normalización de los depósitos de TAG en hígado y, principalmente, en músculo esquelético, que redujeron los niveles de citrato intracelular. Así nuestros resultados permiten proponer que los mecanismos involucrados en la mejor utilización de la glucosa estuvieron relacionados (Fig. 1), por un lado, al incremento observado en la expresión génica de la adiponectina y de su receptor AdipoR1 que, modulando las vías de señalización de esta hormona y de moléculas involucradas en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, mejoraron la sensibilidad insulínica; y por otro, a la conducente reducción de los niveles de citrato que derivó en un mayor flujo y actividad de la enzima clave de la glucólisis a nivel muscular, fosfofructoquinasa 1 alfa (PFK-1 $\alpha$ ) (Sain *et al.*, 2023). Los resultados de la adiponectina están de acuerdo con trabajos publicados por Choi *et al.* (2007) trabajando con dietas ricas en grasas suplementadas con AR, pero no con estudios realizados con mezclas de CLA comerciales, donde hay resultados muy contradictorios. Mientras que la modulación de la utilización de glucosa muscular por los niveles de citrato también ha sido encontrada en hígados de ratones alimentados con mezclas de CLA comerciales (Andreoli *et al.*, 2012). En otros estudios de nuestro grupo con ratas Wistar, hemos demostrado un aumento en la captación, incorporación y oxidación de la glucosa en músculo soleo aislado de ratas alimentadas con la mezcla equimolecular de AR y 10*t*,12*c*-18:2 (Fariña *et al.*, 2019). También otros autores, han demostrado un mejoramiento en la acción insulínica por efecto de los CLA comerciales (Choi *et al.*, 2004), asociado a una mejora en la tolerancia a la glucosa (Ryder *et al.*, 2001; Henriksen *et al.*, 2003; Andreoli *et al.*, 2012). No obstante, otros estudios no encontraron resultados alineados a los descriptos.

Además de los resultados promisorios del efecto de la GLF sobre los lípidos hepáticos y utilización de la glucosa hemos observado un mejoramiento de parámetros nutricionales, estado antiinflamatorio y preventivo del estrés oxidativo reflejado por los niveles hepáticos de biomarcadores de estrés oxidativo, como especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y especies reactivas al oxígeno (ROS) y de inflamación, como la expresión génica citoquinas: Tnf $\alpha$ , Il-6 y Nf- $\kappa$ B lo que constituye una valiosa herramienta para la prevención de MAFLD.

## CONCLUSIONES

- Existen claras evidencias que demuestran que los AGTi afectan múltiples factores de riesgo de ECNT. Los mecanismos de acción se asociaron, entre otros, a alteraciones en los niveles de lipoproteínas, mayor síntesis de lípidos, alteraciones en biosíntesis de LC-PUFAs y aumento de factores inflamación y estrés oxidativo.
- A diferencia de los AGTi, los AGTn (11*t*-18:1 y 9*c*,11*t*-18:2) ejercen, en modelos experimentales, efectos funcionales, entre otros, reduciendo la acreción de lípidos a través del incremento de la oxidación de AG y VSTAG. También mejoran la utilización de la glucosa a través del aumento de la oxidación de glucosa y de la sensibilidad insulínica.
- Si bien la discriminación de AGTi y AGTn ha sido de gran utilidad para reducir el consumo de AGTi y es muy empleada en la regulación de alimentos conteniendo AGT, genera numerosas controversias debido, entre otros, a que los efectos deletéreos y/o potencialmente funcionales de los AGT dependen, entre otros, del tipo de isómero considerado y no de la naturaleza u origen
- En virtud que los métodos analíticos oficiales para cuantificar AGT permiten discernir claramente los diferentes isómeros de AG y no existen métodos apropiados para distinguir el origen de AGT, resultan contradictorias las

reglamentaciones y recomendaciones basadas en la naturaleza de los isómeros. Más aún, se propone avanzar en la regulación basada en el tipo de isómeros de AGT presentes, específicamente en cuando se refiere a alimentos complejos conformado por mezclas de fuentes de grasas.

- Si bien los resultados obtenidos en modelos animales no pueden extrapolarse directamente a humanos, la profundización de los conocimientos de los efectos funcionales y mecanismos de acción de los AGT naturales podrían ser una excelente herramienta para mitigar ECNT, como la enfermedad de hígado graso asociada a disfunciones metabólicas de alta repercusión a nivel global.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akahoshi A., Koba K., Ichinose F., Kaneko M., Shimoda A., Nonaka K., *et al.* (2004). Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. *Lipids* **39**(1): 25-30.
- Alasnier C., Berdeaux O., Chardigny J.M., Sebedio J.L. (2002). Fatty acid composition and conjugated linoleic acid content of different tissues in rats fed individual conjugated linoleic acid isomers given as triacylglycerols small star, filled. *J. Nutr. Biochem.* **13**: 337-345.
- American Oil Chemists' Society -AOCS- (2007). *Official method Ce 1j-07*, in "Official methods and recommended practices of the AOCS" (D. Firestone, ed.), AOCS Press, Champaign.
- Andreoli M., Gonzalez M., Martinelli M., Mocchiutti N., Bernal C. (2009). Effects of dietary conjugated linoleic acid at high-fat levels on triacylglycerol regulation in mice. *Nutrition* **25**: 445-452.
- Andreoli M., Martinelli M., Scalerandi M., Fariña A., Williner M., Bernal C. (2012). CLA prevents alterations in glycolytic metabolites induced by a high fat diet. *Eur. J. Lipid. Sci. Tech.* **114**: 718-725.
- Aro A., Jauhainen M., Partanen R., Salminen I., Mutanen M. (1997). Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **65**(5):1419-1426.
- Banni S., Angioni E., Murru E., Carta G., Melis M.P., Bauman D., *et al.* (2001). Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland. *Nutr. Cancer* **41**: 91-97.
- Bendsen N.T., Christensen R., Bartels E.M., Astrup A. (2011). Consumption of industrial and ruminant *trans* fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* **65**(7): 773-783.
- Bernal C., Rovira J., Colandré M.E., Cussó R., Cadefau J. (2006). Effects of dietary cis/trans unsaturated fatty acids and saturated fatty acids on glucose metabolites and enzymes in the rat. *Br. J. Nutri.* **95**: 947-954.
- Bernard A., Echinard B., Carlier, H. (1987). Differential intestinal absorption of two fatty acid isomers: elaidic and oleic acids. *Am. J. Physiol.* **253**: G751-G759.
- Bezan P., Holland H., de Castro G., Cardoso J., Ovidio P., Calder P., *et al.* (2018). High dose of a conjugated linoleic acid mixture increases insulin resistance in rats fed either a low fat or a high fat diet. *Exp. Clin. Endocr. Diab.* **126**(6): 379-386.
- Bhat S.S. (2021). Functional lipids as nutraceuticals: a review. *Int. J. Sci. Health Res.* **6**(4): 111-123.
- Billingsley H.E., Carbone S., Lavie C.J. (2018). Dietary fats and chronic noncommunicable diseases. *Nutrients* **10**(10): 1385.
- Blankson H., Stakkestad J.A., Fagertun H., Thom E., Wadstein J., Gudmundsen, O. (2000). Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J. Nutr.* **130**(12): 2943-2948.
- Chianetta R., Sachinidis A., Nikolic D., Luzzu L.M., Stoian A.P., Toth P.P., Rizzo M. (2021). *Nutraceuticals and Cardiovascular Disease*, in "Nutraceuticals and Cardiovascular Disease" (A.F. Cicero & M. Rizzo, eds.), Humana: Contemporary Cardiology, Cham, pp. 67-87.
- Chilliard Y., Glasser F., Ferlay A., Bernard L., Rouel J., Doreau M. (2007). Diet, rumen biohydrogenation and nutritional quality of cow and goat milk fat. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **109**: 828-855.
- Chin S.F., Liu W., Storkson J.M., Ha Y.L., Pariza M.W. (1992). Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Anal.* **5**(3): 185-197.
- Cho Y.Y., Kwon E.Y., Kim H.J., Jeon S.M., Lee K.T., Choi M.S. (2011). Differential effect of corn oil-based low *trans* structured fat on the plasma and hepatic lipid profile in an atherogenic mouse model: comparison to hydrogenated *trans* fat. *Lipids Health Dis.* **10**:15.
- Choi J., Jung M., Park H., Song J. (2004). Effect of conjugated linoleic acid isomers on insulin resistance and mRNA levels of genes regulating energy metabolism in high-fat-fed rats. *Nutrition* **20**: 1008-1017.
- Choi J., Koh I., Jung M., Song, J. (2007). Effects of three different conjugated linoleic acid preparations on insulin signalling, fat oxidation and mitochondrial function in rats fed a high-fat diet. *Br. J. Nutr.* **98**: 264-275.
- Clement L., Poirier H., Niot I., Bocher V., Guerre-Millo M., Krief S., *et al.* (2002). Dietary *trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J. Lipid Res.* **43**: 1400-1409.

- Código Alimentario Argentino (CAA), Secretaría de Calidad en Salud. *Resolución Conjunta 16/2023 RESFC-2023-16-APN-SCS#MS*. Normativa del 16 de mayo de 2023. Disponible en: (<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion-16-2023-384035/texto>). Consultada el 28 de septiembre de 2023.
- Colandré M.E., Diez R.S., Bernal C.A. (2003). Metabolic effects of trans fatty acids on an experimental dietary model. *Br. J. Nutr.* **89**(5): 631-639.
- de Souza R.J., Mente A., Maroleanu A., Cozma A.I., Ha V., Kishibe T., *et al.* (2015). Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* **351**:h3978.
- Demir A.S., Talpur F.N. (2010). Chemoenzymatic conversion of linoleic acid into conjugated linoleic acid. *J. Agric. Food Chem.* **58**(3): 1646-1652.
- Desroches S., Chouinard P., Galibois I., Corneau L., Delisle J., Lamarche B., *et al.* (2005). Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**(2): 309-319.
- Dorfman S.E., Laurent D., Gounarides J.S., Li X., Mullarkey T.L., Rocheford E.C., *et al.* (2009). Metabolic implications of dietary *trans*-fatty acids. *Obesity* **17**(6): 1200-1207.
- El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. (2019). Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* **20**(9): 2215.
- Emken, E.A. (1984). Nutrition and biochemistry of trans and positional fatty acid isomers in hydrogenated oils. *Annu. Rev. Nutr.* **4**: 339-376.
- Fariña A., González M., Scalerandi M.V., Lavandera J., Bernal C. (2015). Nutritional and metabolic effects of dietary trans fats depend on the intake of linoleic acid. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **117**: 933-944.
- Fariña A.C., Hirabara S., Sain J., González M., Curi R., Bernal C. (2018). Influence of trans fatty acids on glucose metabolism in soleus muscle of rats fed diets enriched in or deprived of linoleic acid. *Eur. J. Nutr.* **57**(4): 1343-1355.
- Fariña A.C., Lavandera J., González M.A., Bernal, C. (2019). Effect of conjugated linoleic acids on nutritional status and lipid metabolism in rats fed linoleic-acid-deprived diets. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **121**:1800362: 1-10.
- Fariña A.C., Lavandera J.V., Vera Candiotti L., Suppo C., Bernal C.A. (2024). Nutriomic effects of precision lipids on murine hepatic triacylglycerol alterations induced by high-fat diets. *Lifestyle Genom.* **17**(1): 82-92.
- Ferramosca A., Savy V., Conte L., Colombo S., Einerhand A.W., Zara V. (2006). Conjugated linoleic acid and hepatic lipogenesis in mouse: role of the mitochondrial citrate carrier. *J. Lipid Res.* **47**: 1994-2003.
- Gerstner C., Sain J., Lavandera J., González M., Bernal C. (2021). Functional milk fat enriched in conjugated linoleic acid prevented liver lipid accumulation induced by a high-fat diet in male rats. *Food Funct.* **12**: 5051-5065.
- Giudetti A.M., Beynen A.C., Lemmens A.G., Gnoni G.V., Geelen M.J. (2003). Hepatic fatty acid metabolism in rats fed diets with different contents of C18:0, C18:1 cis and C18:1 *trans* isomers. *Br. J. Nutr.* **90**(5): 887-893.
- Henriksen E., Teachey M., Taylor Z., Jacob S., Ptock A., Kramer K., *et al.* (2003). Isomer-specific actions of conjugated linoleic acid on muscle glucose transport in the obese Zucker rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **285**(1): E98-E105.
- Hurtado de Catalfo G.E., de Alaniz M.J., Marra C.A. (2013). Dietary lipid-induced changes in enzymes of hepatic lipid metabolism. *Nutrition* **29**(2): 462-469.
- Ibrahim A., Natrajan S., Ghafoorunissa R. (2005). Dietary *trans*-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism.* **54**(2): 240-246.
- Illesca P., Lavandera J., Gerstner C., González, M., Bernal C. (2015). *Trans* fatty acids modify nutritional parameters and triacylglycerol metabolism in rats: differential effects at recommended and high-fat levels. *Nutr. Hosp.* **32**(2): 738-748.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación (2019). *4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos*. Nota descriptiva de octubre de 2019. Disponible en: ([https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr\\_2018\\_resultados\\_definitivos.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf)). Consultada el 30 de septiembre de 2023.
- Jeeyavudeen M.S., Khan S.K., Fouda S., Pappachan J.M. (2023). Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. *World. J. Gastroenterol.* **29**(1): 126-143.
- Kanosky K., Ippagunta S., Barnes K. (2013). Mice do not accumulate muscle lipids in response to dietary conjugated linoleic acid. *J. Anim. Sci.* **91**(10): 4705-4712.
- Kavanagh K., Jones K.L., Sawyer J., Kelley K., Carr J.J., Wagner J.D., *et al.* (2007). *Trans* fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity* **15**: 1675-1684.
- Kaya E., Yilmaz Y. (2022). Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **10**(2): 329-338.

- Keys A. (1953). Prediction and possible prevention of coronary artery disease. *Am. J. Public Health Nations Health* **43**(11): 1399-1407.
- Kim J.H., Kim J., Park Y. (2012). *Trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid enhances endurance capacity by increasing fatty acid oxidation and reducing glycogen utilization in mice. *Lipids* **47**(9): 855-863.
- Kinsella J.E., Bruckner G., Mai J., Shimp J. (1981). Metabolism of *trans* fatty acids with emphasis on the effects of *trans*, *trans*-octadecadienoate on lipid composition, essential fatty acid, and prostaglandins: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.* **34**(10): 2307-2318.
- Kramer J., Cruz-Hernandez C., Deng Z., Zhou J., Jahreis G., Dugan M. (2004). Analysis of conjugated linoleic acid and *trans* 18:1 isomers in synthetic and animal products. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**(6): 1137S-1145S.
- Kummerow F. (1986). Dietary effects of *trans* fatty acids. *J. Environ. Pathol. Tox. Oncol.* **6**(3-4): 123-149.
- Lavandera J., Reus V., Sain J., Bernal C., González, M. (2021). Dietary n-9, n-6 and n-3 fatty acids modulate the oxidative stress in brain and liver of mice: Effect of *trans* fatty acids supplementation. *Med. J. Nutr. Metab.* **14**: 91-106.
- Lavandera J., Saiín J., Fariña A.C., Bernal C.A., González, M.A. (2017). n-3 Fatty acids reduced the *trans* fatty acids retention and increased the docosahexaenoic acid levels in the brain. *Nutr. Neurosci.* **20**(7): 424-435.
- Leuti A., Fazio D., Fava M., Piccoli A., Oddi S., Maccarrone M. (2020). Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **159**: 133-169.
- Li J., Viswanadha S., Loor J.J. (2012). Hepatic metabolic, inflammatory, and stress-related gene expression in growing mice consuming a low dose of *trans*-10, *cis*-12-conjugated linoleic acid. *J. Lipids* **2012**: 571281.
- Lin Y., Schuurbiens E., Van der Veen S., De Deckere E. (2001). Conjugated linoleic acid isomers have differential effects on triglyceride secretion in Hep G2 cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1533**: 38-46.
- Masson L., Alfaro T., Camiloa C., Carvalho A., Illesca P., Torres R., *et al.* (2015). Fatty acid composition of soybean/sunflower mix oil, fish oil and butterfat applying the AOCS Ce 1j-07 method with a modified temperature program. *Grasas Aceites* **66**(1): 1-16.
- Mersmann H.J. (2002). Mechanisms for conjugated linoleic acid-mediated reduction in fat deposition. *J. Anim. Sci.* **80**: 126-134.
- Mollica M.P., Trinchese G., Cavaliere G., De Filippo C., Cocca E., Gaita M., *et al.* (2014). *c9,t11*-Conjugated linoleic acid ameliorates steatosis by modulating mitochondrial uncoupling and Nrf2 pathway. *J. Lipid Res.* **55**(5): 837-849.
- Mougios V., Matsakas A., Petridou A., Ring S., Sagredos A., Melissopoulou A., *et al.* (2001). Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J. Nutr. Biochem.* **12**(10): 585-594
- Mozaffarian D., Aro A., Willett W.C. (2009). Health effects of *trans*-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* **63**(2): S5-21.
- Nagao K., Inoue N., Wang Y.M., Shirouchi B., Yanagita T. (2005). Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J. Nutr.* **135**: 9-13.
- Nielsen B.M., Nielsen M.M., Jakobsen M.U., Nielsen C.J., Holst C., Larsen T.M., *et al.* (2011). A cross-sectional study on *trans*-fatty acids and risk markers of CHD among middle-aged men representing a broad range of BMI. *Br. J. Nutr.* **106**(8): 1245-1252.
- Osso F.S., Moreira A.S., Teixeira M.T., Pereira R.O., Tavares do Carmo M.d, Moura A.S. (2008). *Trans* fatty acids in maternal milk lead to cardiac insulin resistance in adult offspring. *Nutrition* **24**(7-8): 727-732.
- Park Y., Albright K., Liu W., Storkson J., Cook M., Pariza M. (1997). Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* **32**(8): 853-858.
- Petridou A., Mougios V., Sagredos A. (2003). Supplementation with CLA: isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids* **38**(8): 805-811.
- Phillips C. M., Kesse-Guyot E., McManus R., Hercberg S., Lairon D., Planells R., *et al.* (2012). High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J. Nutr.* **142**(5): 824-831.
- Poirier H., Niot I., Clément L., Guerre-Millo M., Besnard P. (2005). Development of conjugated linoleic acid (CLA)-mediated lipoatrophic syndrome in the mouse. *Biochimie* **87**(1): 73-79.
- Rahman S., Wang Y., Yotsumoto H., Cha J., Han S., Inoue S., *et al.* (2001). Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition* **17**: 385-390
- Risérus U., Berglund L., Vessby, B. (2001). Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **25**(8): 1129-1135.
- Ryder J., Portocarrero C., Song X., Cui L., Yu M., Combatsiaris T., *et al.* (2001). Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes* **50**(5): 1149-1157.
- Sain J., González M.A., Lavandera J.V., Scalerandi M.V., Bernal C.A. (2015). *Trans* fatty acids retention and conversion rates of fatty acids in tissues depend on dietary fat in mice. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **117**: 1146-1158.
- Sain J., González M.A., Lavandera J.V., Scalerandi M.V., Bernal, C.A. (2016). The effects of *trans*-fatty acids on TAG regulation in mice depend on dietary unsaturated fatty acids. *Br. J. Nutr.* **116**(4): 611-620.

- Sain J., Scanarotti I., Gerstner C., Fariña A., Lavandera J., Bernal C. (2023). Enriched functional milk fat ameliorates glucose intolerance and triacylglycerol accumulation in skeletal muscle of rats fed high-fat diets. *Eur. J. Nutr.* **62**(3): 1535-1550.
- Salmerón, J., Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rimm, E. B., *et al.* (2001). Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **73**(6): 1019-1026.
- Scalerandi M.V., Gonzalez M.A., Sain J., Fariña A.C., Bernal, C.A. (2014). Effect of conjugated linoleic acid mixtures and different edible oils on body composition and lipid regulation in mice. *Nutr. Hosp.* **29**(3): 591-601.
- Takahashi Y., Kushiro M., Shinohara K., Ide T. (2003). Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid synthesis and oxidation in mice fed conjugated linoleic acid. *Biochim. Biophys. Acta* **1631**(3): 265-273.
- Teixeira A.M., Dias V.T., Pase C.S., Roversi K., Bouffleur N., Barcelos R.C., *et al.* (2012). Could dietary trans fatty acids induce movement disorders? Effects of exercise and its influence on Na(+)/K(+)-ATPase and catalase activity in rat striatum. *Behav. Brain Res.* **226**(2): 504-510.
- Tricon S., Burdge G., Kew S., Banerjee T., Russell J., Jones E., *et al.* (2004). Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**(3): 614-620.
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture (USDHHS). *2015-2020 Dietary Guidelines for Americans*. Nota descriptiva de diciembre de 2015. Disponible en: (<https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines/previous-dietary-guidelines/2015>). Consultada el 29 de septiembre de 2023.
- Venkatramanan S., Joseph S., Chouinard P., Jacques H., Farnworth E., Jones, P. (2010). Milk enriched with conjugated linoleic acid fails to alter blood lipids or body composition in moderately overweight, borderline hyperlipidemic individuals. *J. Am. Coll. Nutr.* **29**(2): 152-159.
- Visioli F., Poli A. (2020). Fatty acids and cardiovascular risk. Evidence, lack of evidence, and diligence. *Nutrients* **12**(12): 3782.
- Willett W.C., Stampfer M.J., Manson J.E., Colditz G.A., Speizer F.E., Rosner B.A., *et al.* (1993). Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* **341**(8845): 581-585.
- World Health Organization -WHO- (2023a). *Noncommunicable diseases*. Nota descriptiva del 16 de septiembre de 2023. Disponible en: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>). Consultada el 30 de septiembre de 2023.
- World Health Organization -WHO- (2023b). *Replace Trans Fat: An action package to eliminate industrially-produced trans fat from the global food supply*. Nota descriptiva de 2023. Disponible en: (<https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/replace-trans-fat>). Consultada el 30 de septiembre de 2023.
- Yang L., Huang Y., Wang H.Q., Chen Z.Y. (2002). Production of conjugated linoleic acids through KOH-catalyzed dehydration of ricinoleic acid. *Chem. Phys. Lipids* **119**(1-2):23-31.
- Zambell K., Keim N., Van Loan M., Gale B., Benito P., Kelley D. *et al.* (2000). Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* **35**(7): 777-782.
- Zhuang P., Zhang Y., He W., Chen X., Chen J., He L., *et al.* (2019). Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ. Res.* **124**: 757-768.
- Zock P.L., Katan M.B., Mensink R.P. (1995). Dietary trans fatty acids and lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* **61**(3):617.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen profundamente a todos los colaboradores científicos y becarios de los trabajos incluidos en la presentación, principalmente: Ana Clara Fariña, Jimena Lavandera, Marcela Gonzalez, Norberto Mocchiutti, Luciana Vera Candiotti, Emilse Negro, María Roser Cusso Fresquet, Joan Cadefau, Jordi Rovira, Lilia Masson, María del Puy Portillo Baquedano, Jorge Mancini Filho, Rafael Monge Rojas, María das Gracias Tavaré Do Carmo, Salvador Villalpando, Helio Vannucchi, Sandro Hirabara, Rui Curi, Gerardo Gagliostro, María Elena Colandré, María Victoria Scalerandi, María Florencia Andreoli, Paola Illesca, Candela Suppo, Gisela Kuhn y Ana Fabro. Asimismo, se agradece profundamente al soporte Institucional y fuentes de financiamiento.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores desean agradecer al soporte financiero recibido a través de numerosos proyectos Nacionales: UNL, CONICET y ANPCyT; Provinciales: ASACtel; e Internacionales: CYTED y AECID. Asimismo, a empresas que aportaron contrapartes en proyectos nacionales.