

# VALORIZACIÓN DE LAS GRASAS TRANS LÁCTEAS.

Br. María Ines Corradi Corbo<sup>1</sup>; Dra. Maria Antonia Grompone<sup>2</sup>; Q.F. Graciela Hermida<sup>3</sup>

1. Adjunta Asuntos Legales y científicos, Área Técnica Innovación ,CONAPROLE; . Tél: 9247171, int. 2316, correo: [mcorradi@conaprole.com.uy](mailto:mcorradi@conaprole.com.uy)
2. Directora del Lab. de Grasas y Aceites Facultad de Química, Integrante del comité de “Las América libres de grasas trans”. correo: [mgrompon@fq.edu.uy](mailto:mgrompon@fq.edu.uy).
3. Gerente de Dpto. de Asuntos Legales y científicos. Directora Técnica. CONAPROLE correo: [ghermida@conaprole.com.uy](mailto:ghermida@conaprole.com.uy).

## Resumen

Es reconocido que el ácido linoleico conjugado (CLA) tiene una gran importancia nutricional. El ácido trans-vaccénico (TVA) es también de interés debido a su bioconversión en CLA mediante la enzima  $\Delta 9$  desaturasa. Esta bioconversión, característica de rumiantes, se da también en tejidos de animales no-rumiantes y en humanos: el consumo del ácido trans vaccénico es beneficioso para la salud humana.

En este trabajo se realiza una revisión de la documentación científica realizada hasta el momento tanto en animales como en el hombre. Se demuestra así que el TVA es una grasa trans “buena” fundamentalmente debido a la bioconversión del TVA de la ingesta a CLA.

El mayor porcentaje de la ingesta de TVA y CLA se encuentra en los productos lácteos. Los productos lácteos uruguayos poseen un promedio de trans muy alto comparado con el de los de otras regiones. Es así que los productos lácteos uruguayos presentan un valor nutricional muy elevado, agregado a los ya conocidos.

**Palabras claves:** ácido trans vaccénico (TVA), ácido linoleico conjugado (CLA),  $\Delta 9$  deasturasa.

## Introducción

En general se considera que los ácidos grasos trans aumentan el riesgo de diferentes enfermedades, especialmente las cardíacas, por lo que está recomendado disminuir al máximo su consumo. Mundialmente se ha reglamentando su declaración en la rotulación nutricional para informar a los consumidores y promover campañas para disminución de la ingesta de los mismos.

La principal fuente de estos ácidos grasos trans son los aceites parcialmente hidrogenados.

Sin embargo, existen otros ácidos grasos trans que no provienen de procesos industriales de hidrogenación, cuyas funciones fisiológicas y biológicas son muy diferentes.

Dentro de éstos, encontramos los contenidos en los lácteos, formados por biohidrogenación natural.

\* *CLA (Acido Linoleico Conjugado)* hoy día hay muchos trabajos científicos que remarcan su importancia nutricional debido a sus efectos anticancerígenos, antiaterogénicos, de mejora del sistema inmune, de reducción del peso corporal, propiedades antidiabéticas, de reducción del colesterol total y el LDL, etc.<sup>1</sup>

\* *Ácido trans vaccénico (TVA)*, si bien es un ácido graso trans que por su estructura podría considerarse que tiene efectos adversos para la salud humana, ha sido tema de gran interés en los últimos años debido a su potencial conversión en el organismo a CLA y su consecuente beneficio contrario a la premisa.

Es por esto que tanto el *CLA como el TVA se suelen agrupar dentro de los ácidos trans “buenos”, considerando los ácidos grasos trans “malos” al resto de los ácidos grasos trans, contenidos principalmente en las grasas parcialmente hidrogenadas de panificados y frituras.*

*Ambos, el CLA y TVA se encuentran en las grasas de rumiantes y particularmente en cantidades muy apreciables en los productos lácteos de nuestro País. Los contenidos de trans de los lácteos están en el orden de 7% en la grasa, de los cuales el 79% es TVA y el 21% es CLA.*<sup>2</sup>

A diferencia del MERCOSUR, el CLA ha sido considerado por la FDA y el CODEX fuera de la definición de trans a los efectos de la rotulación nutricional; el TVA aún no ha sido reivindicado totalmente dentro de la categoría de grasas “trans buenas”.

Todos los estudios que avalan la conversión de TVA en CLA en animales y humanos, aportan a la valorización del TVA como ácido graso beneficioso, al igual que el CLA.

Este trabajo es una revisión de la documentación científica disponible a la fecha como fundamentación de la valorización beneficiosa que se le debe dar a la fracción “trans” TVA, la que está especialmente aumentadas en nuestros lácteos con respecto a otras regiones del mundo

### Metabolismo del TVA en rumiantes.

Se considera que el CLA presenta dos orígenes: uno es la biohidrogenación en el rumen y el otro es la síntesis endógena en los tejidos a partir del TVA. Como consecuencia, en el rumen se produce ácido trans vaccénico aunque queda algo de CLA remanente, y aquel es convertido en CLA en los tejidos. (fig 1)

#### Biohidrogenación en el rumen y tejidos

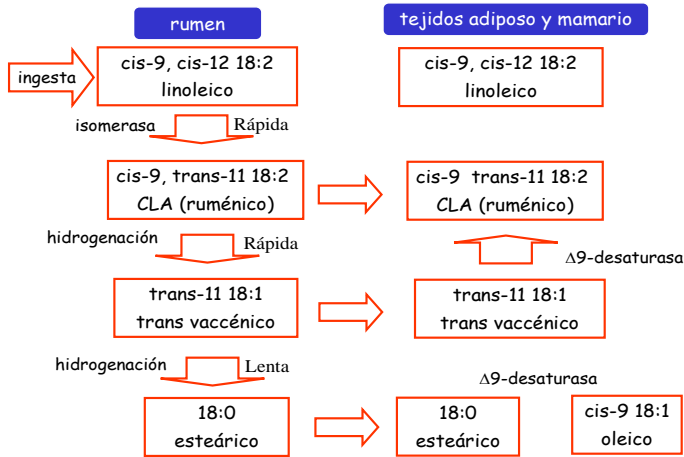


Figura 1. Rol de la  $\Delta 9$  desaturasa en biohidrogenación del rumen y en los tejidos en la producción de cis-9, trans-11(CLA) en grasa de rumiantes.

#### Síntesis endógena:

El sistema de desaturasa es un complejo multienzimático que incluye NADH-citocromo  $b_5$  reductasa, acyl-Coa sintasa, y la  $\Delta 9$  desaturasa (figura 2). La reacción de la  $\Delta 9$  desaturasa introduce un doble enlace cis entre los carbonos 9 y 10 de los ácidos grasos. Los mayores sustratos para la enzima  $\Delta 9$  desaturasa son stearoyl-CoA y palmytoil-CoA.

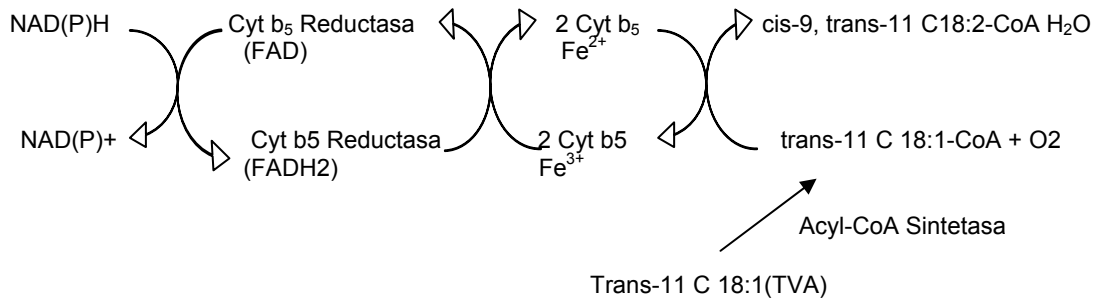


Figura 2. Pasos bioquímicos para el sistema de  $\Delta 9$  desaturasa en la síntesis endógena de cis-9, trans-11 CLA a partir de TVA<sup>1</sup>

### EVIDENCIAS

#### Evidencias en Vacunos

*Griinari y Bauman*<sup>3</sup>, llegaron a la conclusión que la síntesis ruminal del CLA es muy pequeña y podría no ser significativa para la cantidad de CLA presente en la leche y carne de rumiantes. Por lo tanto, se sugirió que el CLA formado durante la biohidrogenación del ácido linoleico en el rumen no era la única fuente y que debería ser explorada otra fuente: la síntesis endógena del CLA a partir del TVA por la enzima  $\Delta 9$  desaturasa.

*Barman et al*, demostraron que cis-9, trans-11 CLA se origina de la desaturación del trans -11 C 18:1 por la enzima  $\Delta 9$  desaturasa; esta síntesis endógena es la mayor fuente de CLA de la grasa corporal de los rumiantes.

*Later, Lock y Garnsworthy* estimaron que la síntesis endógena del CLA superior al 80% del total.

*Piperota et al*<sup>4</sup> analizaron muestras duodenales y estimaron que la síntesis ruminal del CLA estaría entre un 4 y 7 %, y el resto deriva de la síntesis endógena.

<sup>1</sup> Barman D. E., Baumgard L. H., Corl B. A. y Griinari J. M.; Biosynthesis of conjugated acid in ruminants

*Bickerstaffe y Jonson*, concluyeron que la glándula mamaria debía ser el sitio de mayor desaturación para los ácidos grasos encontrados en la grasa láctea, cuando realizaron una infusión intravenosa de SO a una cabra. Los estudios comparando la abundancia de ARNm y la actividad de la  $\Delta 9$  desaturasa, demostraron que la glándula mamaria era el sitio de mayor actividad en vacas lactantes, aunque en el tejido adiposo y en el intestino también se detectó ARNm y actividad enzimática.

### **Evidencias en ratas y ratones**

*Santora et al.*<sup>5</sup> encontraron que la bioconversión del TVA claramente tiene el potencial de incrementar los niveles del CLA en los tejidos. El CLA producido por desaturación del TVA fue encontrado solo en triacilglicérols, mientras que, cuando se alimentó con CLA, se encontró en dos clases: fosfolípidos y triacilglicérols. Esto sugiere que la desaturación del TVA ocurre en el tejido adiposo. Fue posible disminuir la desaturación del TVA a CLA en un 30% incrementando el contenido de ácidos grasos poliinsaturados de la dieta. Los autores demostraron que el TVA es desaturado a CLA cuando los ratones se alimentaban con TVA puro y que esta conversión ocurre presumiblemente en el tejido adiposo.

*Lock et al.*<sup>6</sup> concluyeron que una dieta enriquecida con TVA incrementaba el contenido de CLA en los tejidos, esto redujo el riesgo del desarrollo de lesiones premalignas y disminuyó la actividad proliferativa de células premalignas en la glándula mamaria. Los tratamientos con SO (aceite esterilizado) revertieron los efectos del TVA, ya que la enzima  $\Delta 9$  desaturasa es inhibida por el SO, esto sugiere que la conversión de TVA a CLA es un paso vital en la respuesta al TVA. El SO contiene ácidos grasos ciclopropenoicos, que son los inhibidores específicos de la  $\Delta 9$  desaturasa. El efecto anticarcinogénico del TVA es predominantemente mediado por su conversión a cis-9 trans 11CLA a través del sistema de la enzima  $\Delta 9$  desaturasa, siendo esta enzima la clave en la diferenciación del TVA de los otros ácidos grasos trans 18:1, y cuando esta conversión es bloqueada por SO, la respuesta biológica del TVA se ve atenuada.

Estos resultados se corresponden con los de *Corl et al.*<sup>7</sup> y muestran que el efecto aditivo del CLA en la dieta y la conversión del TVA en cis-9, trans-11 CLA causa un incremento dependiente de la dosis en la acumulación del CLA en la grasa mamaria y, paralelamente, una reducción del número total de tumores y de su incidencia. Esto demuestra la protección que conlleva el CLA presente en la glándula mamaria y el rol tanto de los suplementos de la dieta de cis-9, trans-11 CLA como de la síntesis endógena de cis-9, trans-11 CLA a partir de TVA en la dieta. Los autores suponen que el efecto inhibitorio del cáncer es totalmente atribuible al incremento de la concentración de cis-9, trans-11 CLA en el tejido mamario. En este modelo animal, TVA es claramente anticarcinogénico.

El presente estudio de la bibliografía demuestra que el TVA de la dieta tiene claros beneficios, ya que reduce los tumores mamarios tanto a través de *una acción directa como a través de su transformación en CLA*.

En el trabajo de *Loor et al.*<sup>8</sup> se concluye que los ratones lactantes alimentados con suplementación dietaria de TVA presentan un aumento del CLA en la sangre, el plasma, la leche y tejidos grasos. La concentración del CLA también fue mayor en el hígado y en estructura músculo-esquelética de estas crías que se alimentaban de las madres. Concentraciones elevadas del CLA en el tejido mamario y en la grasa láctea de ratones alimentados con TVA debe estar relacionado a un incremento de la actividad de la enzima  $\Delta 9$  desaturasa en el tejido mamario pero no en el hígado, sugiriendo entonces que el tejido adiposo debe ser el sitio de mayor bioformación del CLA a partir de TVA. Los autores concluyeron, que el trans 11-18:1 originario de la dieta aumenta la cantidad de cis 9, trans 11-18:2 en el plasma sanguíneo, la leche y lípidos en los tejidos durante la lactancia. La síntesis endógena de cis 9, trans 11-18:2 en el tejido mamario se debe en parte a la gran actividad de estearoyl-coa desaturasa. Cis 9, trans 11 CLA derivado de trans 11-18:1 está disponible para la secreción en la grasa láctea. El Cis 9, trans 11 CLA endógeno o a partir de la dieta, se transfiere a las crías vía la leche.

De la revisión bibliográfica de ensayos en ratas y ratones, podemos afirmar que el ácido trans vaccénico es efectivamente desaturado a CLA vía la enzima  $\Delta 9$  desaturasa. Esta bioconversión claramente tiene el potencial de aumentar los niveles del CLA en los tejidos.

El tejido adiposo debe ser el sitio de mayor bioconversión de TVA a CLA. La conversión del TVA, proveniente de la dieta, a CLA resulta en un incremento dependiente de la dosis en la acumulación del CLA en la grasa del tejido mamario de ratas. Si se aumenta el contenido de ácidos poliinsaturados de la dieta, entonces disminuye la desaturación de TVA a CLA. Una propiedad muy importante del TVA es su efecto anticarcinogénico. Este efecto está mediado a través de su conversión a cis-9 trans11-CLA y hay indicaciones de su directa actividad anticarcinogénica. Esta respuesta del TVA se

ve atenuada cuando la conversión es bloqueada por SO. (Aceite esterilizado). Una dieta enriquecida con TVA aumenta el contenido del CLA en los tejidos. Cuando se alimentan ratas con TVA, entonces se acumula CLA en la glándula mamaria y esto se corresponde en una reducción de las lesiones premalignas. El trans 11-18:1 (TVA) originario de la dieta aumenta la cantidad de cis 9, trans 11-18:2 (CLA) en el plasma sanguíneo, la leche y lípidos en los tejidos durante la lactancia.

### Evidencias en humanos

En el trabajo de *Turpein et al*<sup>9</sup>, los autores demostraron que el TVA fue desaturado a ácidos ruménicos (CLA) en humanos y que un incremento lineal de CLA en el suero estaba asociado con incrementos de TVA en el suero. La tasa de conversión con la ingesta de TVA fue de 19%. La distribución de la actividad de la enzima  $\Delta 9$  desaturasa en los tejidos humanos es desconocida. El hígado es el principal tejido para la síntesis de ácidos grasos y presumiblemente también tendría la mayor actividad de la  $\Delta 9$  desaturasa.

En el estudio de *Kuhnt et al*<sup>10</sup> se demostró que el CLA formado por desaturación endógena del TVA se incorpora primariamente en los lípidos neutrales y, secundariamente, en varias clases de fosfolípidos. La tasa de conversión difiere entre diferentes tejidos y órganos (ej: suero 22%, músculo 20%, hígado 17%) y depende del contenido de fosfolípidos y lípidos neutrales. De acuerdo al presente estudio, se puede concluir, que el TVA fue efectivamente  $\Delta 9$  desaturado a c9,t11 CLA. La tasa de conversión promedio de TVA en el suero fue de un 24% y el valor de los ácidos grasos incorporados en las membranas de los glóbulos rojos (RBCM) fue de un 19%.

*Adlof et al*<sup>11</sup> concluyeron que la única vía metabólica realmente identificable para la biosíntesis del CLA en humanos utiliza ácido graso TVA como precursor y, presumiblemente, la enzima  $\Delta 9$  desaturasa. Demostraron también que TVA es bien absorbido en humanos. La cantidad de CLA formada a partir de niveles aumentados de TVA en la dieta tendría efectos beneficiosos para la salud humana y los ácidos grasos trans de los lácteos representan una situación completamente opuesta a los efectos adversos en la salud humana de los isómeros trans de los aceites parcialmente hidrogenados.

De acuerdo al trabajo de *Salminen et al*<sup>12</sup>, se puede decir que la desaturación del ácido trans vaccénico por la enzima  $\Delta 9$  desaturasa provee una posible explicación para el incremento del CLA en lípidos del suero durante la dieta de ácidos grasos trans lácteos. De acuerdo con los resultados del trabajo, el ácido trans vaccénico presente en los lácteos debería tener una contribución beneficiosa adicional a los efectos del CLA preformado. Los autores concluyeron que el CLA en los tejidos humanos deriva parcialmente de la dieta pero que una parte debe ser formado por conversión a partir del TVA de la dieta.

En el trabajo de *Mosley et al.*<sup>13</sup> se estudió la conversión de TVA a cis-9, trans-11 CLA en sitios mamarios y no mamarios, y se estimó que más de un 10% del cis-9, trans-11 CLA en leche derivaba de la desaturación del TVA. Se demostró la incorporación del TVA en varias clases de lípidos del suero dentro de 2 y 8 horas post-ingesta de TVA, indicando que es rápidamente utilizado en el cuerpo. Esta rápida incorporación en triglicéridos, colesterol y fosfolípidos asegura que el TVA esté disponible para una variedad de tejidos.

El estudio de *Miller et al.*<sup>14</sup> se basó en investigar si los ácidos grasos presentes en grasas de leches enriquecidas con CLA podrían influenciar el crecimiento de las líneas celulares MCF-7 y SW480. (MCF-7 línea celular cancerígena mamaria; SW480 línea celular cancerígena del colon). Este estudio confirmó el efecto citotóxico de la grasa enriquecida con CLA, en las células MCF-7 después de 8 días de incubación. También se demostró que la viabilidad celular en ambas líneas celulares disminuía significativamente cuando el medio se suplementaba con TVA sintético. Se demostró que el TVA disminuye el crecimiento de las células y se sugirió estar mediado por su desaturación a c9,t11-CLA. Se encontró que la incubación de células SW480 con grasas lácteas resultan en una condición celular compatible con la inducción de apoptosis. El tratamiento de las células SW480 con TVA y c9,t11-CLA demostró que reducía la expresión total RAS después de 4 días de incubación.

(El gen RAS y las proteínas RAS: conjunto de "interruptores" moleculares en rutas de transmisión de señales celulares que controlan la integridad del citoesqueleto, la proliferación celular, la diferenciación celular, la adhesión celular, la apoptosis y la migración celular. Tanto el gen como las proteínas RAS relacionadas están, a menudo, alteradas en los tumores malignos, provocando un aumento en la capacidad de invasión y metástasis, y una disminución de la apoptosis.)

A partir de ésta revisión exhaustiva podemos concluir que, efectivamente, existe bioconversión del ácido trans vaccénico a CLA en humanos, vía la enzima  $\Delta 9$  desaturasa. En la bibliografía se encuentra que se implementaron dietas con un contenido elevado de TVA y que éste fue  $\Delta 9$  desaturado a CLA. Las propiedades anticancerígenas del TVA están probablemente mediada por su

desaturación a c9,t11-CLA. El consumo de productos lácteos en mujeres en período de lactancia aumenta la concentración de 9/11 CLA en su leche cuando se compara con una dieta convencional.

## Conclusiones

Se debería diferenciar a las grasas trans naturales presentes en los lácteos de las “no naturales” generadas en la hidrogenación parcial de los aceites vegetales y valorizarlas ya que sus efectos sobre la salud humana son muy diferentes.

En los lácteos uruguayos predomina el ácido trans-vaccénico que representa, al menos, un 79% del total de isómeros trans. La evidencia de los efectos desfavorables de los ácidos grasos trans presentes en los aceites parcialmente hidrogenados sobre el colesterol malo (LDL) y los parámetros aterogénicos en el ser humano es sólida pero tales evidencias no son extrapolables al TVA presente en los lácteos. Por el contrario, cada vez se suman más evidencias de que el TVA es muy beneficioso para la salud humana. Se requerirían más estudios en humanos para verificar la acción directa del TVA, además de la acción a través de la bioconversión en CLA.

El TVA es efectivamente bioconvertido a CLA por la enzima  $\Delta 9$  desaturasa (también llamada estearoyl-Coa desaturasa) en animales rumiantes pero también en los tejidos de animales no-rumiantes y en humanos. Por lo tanto, el consumo del TVA estaría aportando a la salud humana en prevención de enfermedades crónicas no transmisibles, así como el CLA.

Esto valoriza mucho los productos lácteos ya que el mayor porcentaje de la ingesta diaria de TVA y CLA proviene de ellos (más del 70%) sobre todo a los productos lácteos uruguayos que poseen un promedio de trans muy alto y, por lo tanto, presentan una ventaja nutricional muy importante, comparados con los lácteos de otras regiones.

## Referencias bibliográficas:

1. M.A. McGuire y M. K. McGuire (2000), Conjugated linoleic acid (CLA): a ruminant fatty acid with beneficial effects on human health. American Society of Animal Science
2. Maria Antonia Grompone, Bruno Irigaray, Martín Gil y Graciela Hermida (2005). Contenido de ácido linoleico conjugado (CLA) y de ácido trans-vaccénico en mantecas y en otros productos lácteos uruguayos.
3. J. M. Griinari y D. E. Bauman, (1999). Biosíntesis of conjugated linoleic acid and its incorporation into meat and milk in ruminants.
4. L.S. Piperova, J. Sampugna, B.B. Teter, K. F. Kalscheur, M.P. Yurawecz, Y. Ku, K. M. Morehouse y R.A. Erdman, (2002). Duodenal and milk trans octadienoic acid isomers indicate that postabsorptive synthesis is the predominant source of cis-9 containing CLA in lactating dairy cows.
5. Santora J, Palmquist D, Roehrig. (2000). Trans-Vaccenic Acid is desaturated to conjugated linoleic acid in mice. Journal of Nutrition 130: 208-215
6. Lock. A, Corl B, Barbano D., Barman D., e Ip C.; The anticarcinogenic effect of trans-11 18:1 is dependent on its conversion to cis-9, trans-11 CLA by  $\Delta 9$  desaturase in rats. Nutrition and Cancer
7. Benjamín A, Corl, Lance H. Baumgard, Debra A. Dwyer, J. Mikko Griinari, Bliss S. Phillips, Dale E. Bauman; The role of  $\Delta 9$  desaturase in the production of cis-9, trans-11 CLA; Journal of Nutritional Biochemistry 12 (2001) 622-630.
8. Looor J. J., Lin X., Herbein J., (2002) Dietary Trans vaccenic acid (Trans 11 18:1) increases concentration of cis9, Trans 11 conjugated linoleic acid( rumenic acid) in tissues of lactating mice and suckling pups. Reprod. Nutr. Dev. 42, 85-99
9. Turpein A., Mutanen M., Aro A., Salminen I., Basu S., Palmquist D. y Griinari M. (2002) Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. American Journal of Clinical Nutrition, vol. 76, No 3, 504-510.
10. Kuhnt K., Kraft J., Moeckel P., y Jahreis. (2006) Trans-11-18:1 is effectively  $\Delta 9$  desaturated compared with trans- 12 -18: 1 in humans. British Journal of Nutrition 95, 752-761
11. Adlof R. O.; Duval S.; y Emken E. A., (2000). Biosynthesis of Conjugated Linoleic Acid in Humans. Lipids, vol. 35, No 2
12. Salminen I., Mutanen M., Jauhiainen M., y Aro A., (1998). Dietary trans fatty acids increase conjugated linoleic acids levels in human serum. Nutritional of Biochemistry 9:93-98
13. Mosley E.; Mc. Guire M. K.; Willimans J.; y Mc Guire M. A. (2006). Cis-9, trans-11 Conjugated Linoleic Acid is Synthesized from Vaccenic Acid in Lactating Women. Journal of Nutrition 136:2297-2301
14. Miller A., Stanton C., Murphy J. y Devery R., (2003). Conjugated linoleic acid (CLA)-enriched milk fat inhibits growth and modulates CLA-responsive biomarkers in MCF-7 y SW480 human cancer cell lines. British Journal of Nutrition, 90, 877-885.

