

## Grasa láctea: una fuente natural de compuestos bioactivos

M.V. Calvo, M.P. Castro-Gómez, A. García-Serrano, L.M. Rodríguez-Alcalá, M. Juárez Iglesias, J. Fontecha Alonso

DEPARTAMENTO DE BIOACTIVIDAD Y ANÁLISIS DE ALIMENTOS. GRUPO LÍPIDOS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN (CIAL) CSIC-UAM. CAMPUS DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

### RESUMEN

La leche ha sido reconocida tradicionalmente como un alimento completo cuyo consumo implica elevar los niveles de múltiples nutrientes como minerales, vitaminas y proteínas de elevada calidad nutricional. No obstante, este consenso desaparece al referirse a la grasa láctea. Su elevado contenido en ácidos grasos saturados y colesterol ha sido indiscriminadamente utilizado como argumento para relacionar la ingesta de leche y sus derivados con una mayor incidencia de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. De hecho, se insiste en recomendar el consumo preferente de productos lácteos con reducido contenido en grasa. Sin embargo, los estudios científicos más recientes sugieren que no existen evidencias contrastadas que justifiquen mantener tales recomendaciones en individuos sanos. Se ha demostrado que la grasa láctea constituye una fuente natural de compuestos bioactivos (ácido butírico, ácido linoleico conjugado (CLA), fosfolípidos y esfingolípidos) cuyo beneficio potencial sobre la salud humana permitiría su aplicación comercial en el desarrollo de alimentos funcionales orientados a la prevención de enfermedades crónicas.

**Palabras clave:** Lípidos bioactivos. Ácido linoleico conjugado (CLA). Ácido butírico. Fosfolípidos. Esfingolípidos.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de su enorme importancia nutricional y de jugar un papel esencial en el desarrollo de las propiedades físicas y organolépticas de los productos lácteos, la grasa láctea quizás sea el constituyente más infravalorado de los mismos.

La grasa de leche se presenta en forma de glóbulos rodeados de una membrana de naturaleza lipoproteica compuesta principalmente por fosfolípidos y glicoproteínas y cuyo núcleo constituido mayoritariamente (95 %) por triglicéridos (TAG), posee carácter hidrofóbico. En su composición (Tabla I) figuran además otros lípidos simples (diglicéridos, monoglicéridos, ésteres de colesterol y ceras),

### ABSTRACT

Traditionally milk has been recognized as a very complete food because its consumption involves raising levels of variety of nutrients such as minerals, vitamins and high nutritional quality proteins. However, this consensus disappears when referring to milk fat. Its high content of saturated fatty acids and cholesterol has been indiscriminately employed as argument to link the milk and dairy products consumption with an increased incidence of obesity, type 2 diabetes and cardiovascular disease. In fact, it is strongly recommended the preferential intake of low fat dairy products. However, recent scientific studies suggest that there are no proven evidences to justify keeping these recommendations in healthy people. It has been shown that milk fat is a natural source of bioactive compounds (butyric acid, conjugated linoleic acid (CLA), phospholipids and sphingolipids) whose potential benefits to human health, would allow its commercial application in the development of functional foods, aimed to prevention of chronic diseases.

**Key words:** Bioactive lipids. Conjugated linoleic acid (CLA). Butyric acid. Phospholipids. Sphingolipids.

lípidos complejos (mayoritariamente fosfolípidos), colesterol, antioxidantes (especialmente tocoferoles) y escualeno (1). Igualmente los lípidos de la leche constituyen el vehículo para las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), de las que la leche es una buena fuente, así como carotenoides (2).

Por lo que se refiere a su perfil lipídico, la grasa láctea contiene un elevado contenido de ácidos grasos saturados (AGS), del orden del 60-70 %, un 20-25 % corresponden a ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)-con un 20-22 % de ácido oleico (*cis*-9 C18:1) y un 1-4 % a ácidos grasos *trans* (AGT)- y 3-5 % de ácidos poliinsaturados (AGPI), en cuya fracción está incluido el ácido linoleico (*cis*-9, *cis*-12 C18:2) y el ácido linoleico conjugado (CLA) (3) (Tabla II). En la leche de las especies más difundidas para consumo hay diferen-

cias notables en el contenido de algunos ácidos grasos, que influyen en el gusto de los productos elaborados (tal como el queso), sobre todo los ácidos caprílico (C8:0) y cáprico (C10:0) que pueden ser 2-3 veces mayores en las leches de oveja y cabra, que en leche de vaca. La grasa láctea es además una de las fuentes de colesterol de nuestra dieta, con un contenido medio de 260-270 mg/100 g de grasa.

Durante las últimas décadas la posible contribución de la grasa láctea a una dieta saludable ha generado un intenso debate, ya que su elevado contenido en ácidos grasos saturados y colesterol se asocia a un riesgo potencial de enfermedades coronarias. Por otra parte, como consecuencia del concepto actual que se tiene de una alimentación saludable, se viene insistiendo desde distintos foros en recomendar el consumo preferente de productos lácteos desnatados, lo cual ha provocado una reducción drástica del consumo de grasa láctea.

Sin embargo, los últimos avances científicos en este sentido han puesto de manifiesto que estos mensajes representan una visión excesivamente simplista del tema. De la información científica disponible, procedente de los estudios de meta-análisis y ensayos clínicos más recientes, se deduce que no hay razones para mantener la recomendación de excluir el consumo de grasa láctea de la dieta de forma generalizada a toda la población, por no existir evidencia positiva de la asociación entre el consumo moderado de productos lácteos y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (CVD), obesidad y diabetes tipo 2 y que por el contrario, los productos lácteos enteros parecen aportar efectos beneficiosos para la salud del consumidor sano (4-8). Los estudios clínicos recientes coinciden en señalar que la absorción del colesterol de la dieta (colesterol exógeno) es ineficiente en un individuo sano (6) y que en tal caso factores genéticos, tensión nerviosa, actividad física o el estado emocional jugarían el papel más relevante en la regulación de los niveles de colesterol en suero sanguíneo.

Por otro lado, la disminución de la grasa de leche en la dieta puede dar lugar a una reducción en la ingesta de com-

puestos bioactivos de interés que poseen una significativa actividad biológica en relación con la salud humana.

Tal es el caso del ácido butírico, el CLA y constituyentes de la membrana del glóbulo de grasa como fosfolípidos y esfingolípidos (9-14).

Así, a la luz de los resultados científicos más actuales y tras varias décadas de controversia, la denostada imagen de la grasa láctea se está viendo revalorizada detectándose un

TABLA II

COMPOSICIÓN MEDIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS MAYORITARIOS EN LECHE DE VACA, OVEJA Y CABRA (% DEL TOTAL DE ÁCIDOS GRASOS)

| Ácido graso                                       | Especie |       |       |
|---|---------|-------|-------|
|   | Vaca    | Oveja | Cabra |
| C4:0  | 3,13    | 3,51  | 2,18  |
| C6:0  | 1,94    | 2,9   | 2,39  |
| C8:0  | 1,17    | 2,64  | 2,73  |
| C10:0   | 2,48    | 7,82  | 9,97  |
| C12:0   | 2,99    | 4,38  | 4,99  |
| C14:0   | 10,38   | 10,43 | 9,81  |
| <i>cis</i> -9 C14:1                               | 1,08    | 0,28  | 0,18  |
| <i>iso</i> C15:0                                  | 0,29    | 0,34  | 0,13  |
| <i>anteiso</i> C15:0                              | 0,5     | 0,47  | 0,21  |
| C15:0   | 1,05    | 0,99  | 0,71  |
| <i>iso</i> C16:0                                  | 0,22    | 0,21  | 0,24  |
| C16:0   | 28,51   | 25,93 | 28,23 |
| <i>cis</i> -9 C16:1                               | 1,73    | 1,03  | 1,59  |
| <i>iso</i> C17:0                                  | 0,55    | 0,53  | 0,35  |
| <i>anteiso</i> C17:0                              | 0,52    | 0,3   | 0,42  |
| C17:0   | 0,73    | 0,63  | 0,72  |
| C18:0   | 10,51   | 9,57  | 8,88  |
| <i>cis</i> -9 C18:1                               | 20,5    | 18,2  | 19,29 |
| <i>trans</i> C18:1 (total)                        | 4,25    | 2,9   | 2,12  |
| <i>cis</i> -9 <i>cis</i> -12 C18:2                | 3,13    | 2,33  | 3,19  |
| otros C18:2                                       | 1,03    | 0,88  | 0,7   |
| <i>cis</i> -9 <i>cis</i> -12 <i>cis</i> -15 C18:3 | 0,59    | 0,63  | 0,42  |
| CLA   | 1,03    | 0,74  | 0,7   |
| Total saturados                                   | 64,97   | 70,65 | 71,96 |
| Total insaturados                                 | 27,56   | 22,41 | 23,18 |
| Total <i>poliinsaturados</i>                      | 5,78    | 4,58  | 5,01  |

CLA: ácido linoleico conjugado.

Datos tomados de Fontecha y Juárez 2012 (3).

TABLA I

COMPOSICIÓN DE LOS LÍPIDOS DE LA LECHE DE VACA

|                      | % mínimo | % máximo         |
|----------------------|----------|------------------|
| Triglicéridos        | 97,0     | 98,0             |
| Diglicéridos         | 0,3      | 0,6              |
| Monoglicéridos       | 0,2      | 0,4              |
| Ácidos grasos libres | 0,1      | 0,4              |
| Fosfolípidos         | 0,2      | 1,0 <sup>1</sup> |
| Colesterol           | 0,3      | 0,4              |
| Hidrocarburos        | Trazas   |                  |

<sup>1</sup>Incluye la esfingomielina (intervalo mínimo y máximo en % de grasa). Datos tomados de Jensen (1).

creciente interés en todos aquellos aspectos que se refieren a los lípidos lácteos como fuente de ingredientes bioactivos y funcionales, cuyo consumo aporta beneficios para el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades crónicas en humanos (3).

## ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y SALUD CARDIOVASCULAR

Como se ha mencionado anteriormente, la imagen de la leche y de los productos lácteos se ha visto dañada en gran medida por la elevada presencia de AGS, ~ 65 % en su fracción lipídica y por la creencia generalizada de que dichos ácidos resultan perjudiciales para la salud, por lo que su consumo se ha desaconsejado de forma indiscriminada.

No obstante, la evidencia científica actual sobre los efectos específicos de los diferentes AGS no apoya las directrices que restringen su consumo con el fin de prevenir el riesgo de enfermedad coronaria y obligarían a una cuidadosa reevaluación del papel de grasas saturadas en relación con la salud (15).

En esta línea, conviene indicar que únicamente la fracción correspondiente a los ácidos láurico (C12:0), mirístico (C14:0) y palmítico (C16:0), podría considerarse no saludable, en el supuesto de que se produjera un consumo excesivo de forma aislada (12). Los estudios realizados para determinar el efecto de estos AGS de manera independiente frente al que se considera el mejor indicador de CVD colesterol total/HDL-colesterol, revelan que mientras el ácido C12:0 se comporta de manera significativamente positiva, disminuyendo dicho indicador, el C14:0 también muestra una tendencia hacia su disminución y sólo el C16:0 lo aumentaría (16). Las discrepancias encontradas entre los diferentes estudios, frente a los marcadores de CVD, podrían explicarse en parte a la utilización de fórmulas que incorporan grasas sintéticas, con ácidos grasos esterificados al azar.

El ácido esteárico (C18:0) es otro AGS presente en grasa láctea con un contenido superior al 10 %. Dicho compuesto es considerado neutro desde la perspectiva de la salud humana (17), aunque sin duda es tan efectivo para reducir el colesterol plasmático como el ácido oleico (C18:1), también presente en grasa láctea en concentraciones altas.

Otros compuestos que se encuentran en la grasa de leche, particularmente en la de cabra, son los ácidos metil-ramificados. Su relevancia en relación con la salud reside en sus propiedades anticancerígenas descritas en cultivos de células tumorales y al no encontrarse en otras grasas animales, son utilizados como marcadores del consumo humano de grasa láctea en estudios clínicos (18).

Igualmente, cabe destacar las actividades biológicas atribuidas a los ácidos grasos de cadena corta butírico (C4:0), caproico (C6:0) y de cadena media, caprílico y cáprico, cuya presencia es casi exclusiva de grasa láctea y representan del 10-12 % del total de AGS. Es bien conocido que el

ácido butírico actúa como modulador génico y desempeña un papel importante como agente antitumoral inhibiendo el crecimiento en una amplia gama de líneas celulares de cáncer humanas (19). Se ha documentado que el butírico puede actuar tanto solo, como de forma sinérgica con otros componentes de la dieta, por lo que no serían necesarias concentraciones plasmáticas muy elevadas para proporcionar un efecto beneficioso (20). Además, tanto en ensayos *in vitro* como en animales de experimentación, se ha visto que los ácidos caproico, caprílico y cáprico ejercen actividades antivirales y antibacterianas (21).

Por otra parte, la presencia de estos ácidos grasos da lugar a un elevado contenido en TAG de cadena corta y media, lo que confiere a la grasa láctea un menor punto de fusión frente a otras grasas animales saturadas, proporcionándole asimismo unas propiedades químicas y físicas diferentes que afectan de manera positiva su digestibilidad y favorecen su biodisponibilidad. Además, los TAG de estos ácidos grasos de la dieta se hidrolizan en nuestro organismo, absorbiéndose desde el intestino al sistema circulatorio sin re-síntesis de TAG y son empleados como fuente de energía rápida, por lo que tienen baja tendencia a acumularse en tejido adiposo (19).

Por todo ello, parece demostrado que la grasa láctea tiene menos efectos negativos sobre los lípidos séricos que el que cabría esperar por su contenido en grasa saturada.

## ÁCIDOS GRASOS TRANS: ¿SON TODOS IGUALES?

La presencia de ácidos grasos trans AGT de “origen natural” en grasa láctea y su relación con la salud cardiovascular es un tema que genera gran controversia. Si bien es cierto que se ha demostrado claramente que los AGT de “origen industrial” obtenidos a partir de procesos de hidrogenación parcial de aceites vegetales, provocan un aumento del riesgo de enfermedad coronaria y cerebral al originar un incremento en la relación colesterol LDL/HDL y de la lipoproteína A (22-24), la cuestión sobre si los AGT presentes en la leche producen tales efectos adversos no está clara (25).

Actualmente se admite que las consecuencias negativas derivadas de la ingesta de AGT se inician mediante cambios en el perfil de las lipoproteínas séricas, aunque también se pueden afectar la respuesta inflamatoria y la función endotelial. El riesgo asociado al consumo de AGT parece depender de los alimentos que forman la dieta y de su contenido en AGT. Así, aunque los perfiles de AGT de la grasa láctea y de los aceites vegetales parcialmente hidrogenados guardan considerables similitudes, sin embargo difieren en las proporciones en las que se hallan presentes los distintos isómeros *trans*. La alimentación del ganado es el factor que más afecta al contenido de AGT en la grasa láctea (entre 2-6 % del total de ácidos grasos), siendo el *trans*-11, C18:1 o ácido vacénico (VA), el isómero cuantitativamente más importante constituyendo del 50 al 60 % del total de AGT.

En relación con este tema, son numerosos los estudios publicados recientemente que sugieren que el consumo moderado de AGT por la ingesta de productos lácteos, podría no contribuir a aumentar los riesgos cardiovasculares (26-29), y que en particular el VA ejercería efectos beneficiosos en el metabolismo de lípidos y dislipemia (30) y de protección frente a aterosclerosis en modelos animales (31). Estas posibles contradicciones podrían ser debidas al doble papel que juega el VA en el metabolismo, ya que es a la vez un AGT y precursor del ácido ruménico (RA, *cis*-9, *trans*-11 C18:2), el isómero mayoritario del CLA. Actualmente se reconoce que aproximadamente el 90 % del RA de la leche se produce de forma endógena implicando la actividad de la enzima delta-9-desaturasa a partir del VA, pero también se ha confirmado esa bioconversión a CLA, metabólicamente activo, en tejidos animales y humanos (32).

## LÍPIDOS BIOACTIVOS DE LA MEMBRANA DEL GLÓBULO GRASO LÁCTEO

Durante los últimos años, los fosfolípidos (FL) y esfingolípidos presentes en la leche han despertado un creciente interés tanto dentro de la comunidad científica como en la industria alimentaria. Ello es debido no sólo a las reconocidas cualidades tecnológicas de estos lípidos polares presentes en la membrana del glóbulo graso lácteo (MGGL), sino también a sus actividades biológicas potencialmente beneficiosas para la salud humana. Todo ello ha llevado a la idea de considerar a la membrana del glóbulo graso lácteo como un potencial nutraceutico (33-35).

Los lípidos polares juegan un papel fundamental en la emulsión de la grasa láctea en el agua, ya que junto con las glicoproteínas presentes, son los principales constituyentes de la MGGL que rodea las gotas de lípidos secretados por las células de la glándula mamaria. La MGGL se halla constituida por una compleja mezcla de glicoproteínas, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos (cerebrósidos y gangliósidos), colesterol, enzimas y otros componentes minoritarios. Debido a su carácter lipofílico e hidrofílico, los lípidos polares presentes en la MGGL se encuentran profundamente implicados en el metabolismo celular, juegan un papel en la señalización neuronal y se hallan vinculados a las enfermedades relacionadas con la edad (capacidad cognitiva, demencia), la inmunidad y las respuestas inflamatorias (35).

Los FL suponen un porcentaje pequeño de los lípidos lácteos totales (0,3-1 % en leche de vaca y 0,3 % en leche humana). Sin embargo, pueden representar una parte importante de los lípidos totales del suero de mantequilla (mazada) y de la leche desnatada, debido a la presencia de cantidades significativas de componentes de la MGGL en dichos productos. Entre los FL presentes en el glóbulo graso (Fig. 1), destacan la fosfatidilcolina (FC) 35 %, fosfatidiletanolamina (FE) 30 %, esfingomielina (EM) 25 %, fosfatidilinositol (FI) 5 % y fosfatidilserina (FS) 3 % (36).

La presencia de los fosfolípidos y glicoproteínas permite a la MGGL interactuar ampliamente, tanto a nivel

físico como bioquímico, con el epitelio intestinal durante la digestión, por lo que destaca su papel en el transporte y la transferencia de nutrientes liposolubles a lo largo del tracto gastrointestinal.

Entre las actividades biológicas descritas para los lípidos polares cabe mencionar además su carácter antioxidante, sus propiedades antimicrobianas y antivirales, así como su efecto protector frente a la úlcera gástrica y a patógenos gastrointestinales. Estudios recientes han demostrado que los FL parecen desarrollar importantes funciones como agentes activos frente al cáncer de colon (35,37). Se ha propuesto que estas funciones pueden hallarse relacionadas con la presencia de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en su posición *sn*-2 (38).

Las lisoformas originadas por la acción de la lipasa sobre los FL durante la digestión son también altamente bioactivas ya que inducen, mediante procesos surfactantes, la lisis de bacterias Gram-positivas. Estos efectos líticos han sido comprobados con FC, FE y sus lisoformas tanto en cultivos celulares como en ratas alimentadas con mazada en polvo. Además, se ha ensayado con éxito la inhibición del crecimiento de *L. monocytogenes* en ratas infectadas, mediante la aplicación de FC (39).

A nivel individual, se ha visto que la FS ejerce efectos positivos frente a enfermedades como Alzheimer, depresión, estrés y ayuda a restaurar la memoria, tal como se ha comprobado al realizar diversos ejercicios de retentiva (35). Por su parte la FC parece tener un posible papel en la recuperación del hígado y protección de la mucosa gastrointestinal humana tras un ataque químico tóxico o daño viral (33) y es capaz de actuar como agente anti-inflamatorio reduciendo el desarrollo de artritis en ratas (40).

También destaca por su importancia el grupo de los esfingolípidos, que incluye a esfingomielinas, cerebrósidos, glóbósidos y gangliósidos, así como a sus productos de

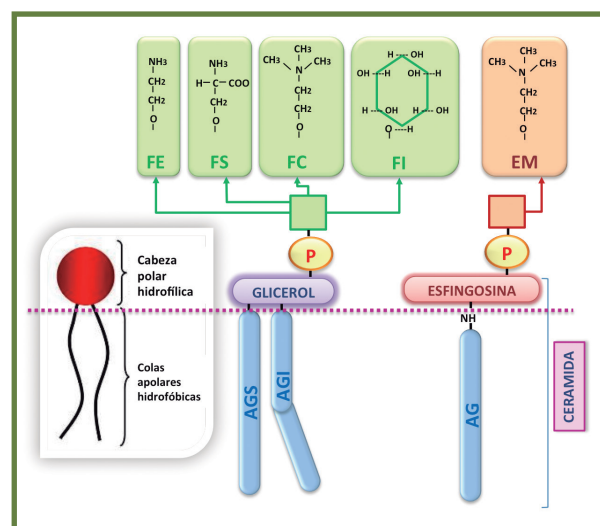


Fig. 1. Fosfolípidos mayoritarios en membrana del glóbulo graso lácteo (FE: fosfatidil-etanolamina; FS: -serina; FI: -inositol; FC: -colina) y esfingolípidos (EM: esfingomielina).

digestión (ceramidas y esfingosinas). En leche, la mayoría de los esfingolípidos son glucosilceramidas, lactosilceramidas y esfingomielina (EM) (41). Todos ellos son moléculas de elevada actividad, con importantes efectos en la regulación celular y en los indicadores plasmáticos ya que reducen el nivel de LDL y elevan HDL-colesterol en suero (42,43). Contribuyen además al mantenimiento de la estructura de la membrana al generar "microdominios", que modulan el comportamiento de los receptores de factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular, y sirven como centros de unión para algunos microorganismos, toxinas microbianas y virus (44).

Existe evidencia experimental de que el consumo de esfingolípidos inhibe los estadios tempranos de cáncer de colon en ratones (45). Se ha descrito que la esfingomielina ejerce un papel clave en el proceso de mielinización del sistema nervioso y en el desarrollo neurológico en bebés (46). También se ha comprobado que se comporta como un efectivo inhibidor de la absorción intestinal de colesterol (47). Las ceramidas han sido propuestas como importantes agentes mediadores de las señales en cascada en procesos de apoptosis, proliferación y respuestas de estrés celular (48). Los gangliósidos desarrollan su función biológica principalmente en los tejidos nerviosos, donde se ha demostrado que juegan un papel importante en el desarrollo cerebral neonatal, contra las alergias y como inhibidores de toxinas bacterianas (37).

Estos resultados, sugieren que los alimentos o los suplementos ricos en esfingolípidos, podrían ser beneficiosos en la prevención de los cánceres de mama y colon y de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central.

### LA GRASA LÁCTEA ES LA PRINCIPAL FUENTE DE ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO DE NUESTRA DIETA

El CLA es sin duda el componente de la grasa láctea que ha adquirido mayor relevancia en las últimas décadas. Este hecho tiene fiel reflejo en el incremento exponencial que ha experimentado la investigación desarrollada en torno a este compuesto y que puede ser consultada en la página web <http://fri.wisc.edu/clarefs.htm>. Desde que en 1987 se demostró (49) su efecto inhibitorio de tumores epiteliales en animales de experimentación, el CLA y en particular su isómero mayoritario el *cis-9 trans-11* C18:2 o ácido ruménico (RA) (Fig. 2) han sido objeto de multitud de estudios dirigidos a determinar sus propiedades bioquímicas y fisiológicas. Aunque gran parte de estos trabajos se ha llevado a cabo con mezclas sintéticas equimoleculares de dos isómeros de CLA (*cis-9, trans-11* y *trans-10, cis-12*), los resultados sugieren que el RA sería el responsable en mayor medida de los efectos antiaterogénicos y anticancerígenos, así como de la mejora de las funciones inmunológicas (12,50). El contenido total de CLA en leche puede oscilar entre 0,7-1,2% (Tabla II). Dichos niveles de CLA se pueden aumentar, siendo la modificación de la alimentación del ganado, y en particular la suplementación con semi-

llas o aceites vegetales –ricos en ácidos poliinsaturados– la alternativa que ha dado lugar a incrementos más notables.

En la actualidad, la información disponible sobre los efectos del CLA en el metabolismo de células cancerígenas en cultivos, así como su actividad anti-proliferativa y pro-apoptótica (51), le convierten en un potencial agente antitumoral. A este respecto, un estudio prospectivo sugiere que una ingesta elevada de CLA mediante el consumo de productos lácteos con alto contenido en grasa puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal (52). Otros efectos potencialmente beneficiosos del CLA en el ámbito de la salud humana provendrían de sus propiedades antiarterioscleróticas y anti-diabéticas, su capacidad para disminuir la grasa corporal, favorecer la absorción de calcio y mejorar la respuesta inmunitaria (53). Se ha demostrado que la incorporación a la dieta de personas sanas de una mezcla de isómeros de CLA (*cis-9, trans-11* y *trans-10, cis-12*) afecta de forma positiva a la relación de los lípidos plasmáticos, especialmente es el isómero *cis-9, trans-11*, el que causa una reducción significativa en la concentración de colesterol total y de TAG (54). El papel del isómero *trans-10, cis-12* en los ensayos realizados no parece ser tan positivo para los indicadores plasmáticos de enfermedades cardiovasculares, sobre todo si se utilizan suplementos a dosis elevadas de consumo (25).

El isómero *trans-10, cis-12* C18:2, presente en proporción similar al RA en los suplementos de origen industrial, ha alcanzado también una gran repercusión por su potencial capacidad para reducir la grasa corporal. Sin embargo, existe una gran controversia en torno a este isómero ya que podría ser también causante de las alteraciones en los niveles de glucosa e incrementos de resistencia a insulina plasmática en ciertas patologías (55-57).

Los estudios realizados en humanos sobre efectos relacionados con actividad anticancerígena o sobre pérdida de peso

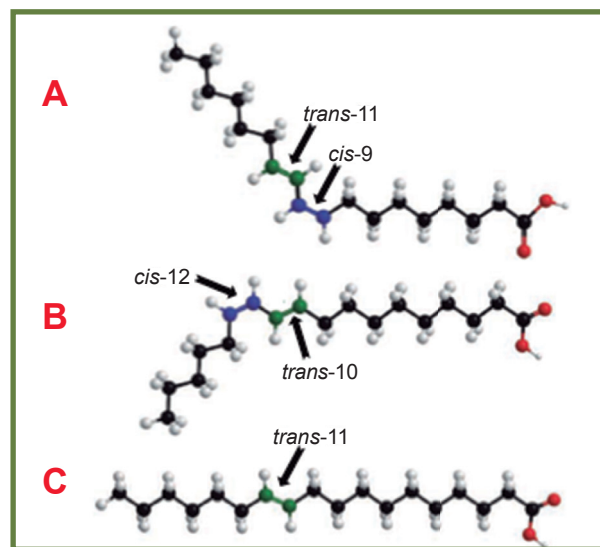


Fig. 2. Estructura química y geométrica de los principales isómeros de CLA: A. *cis-9 trans-11* C18:2 (ácido ruménico, RA) y B. *trans-10 cis-12* C18:2, así como de C. ácido vacénico *trans-11* C18:1, precursor metabólico del RA.

obtenida con suplementos con CLA evidencian en general la necesidad de realizar investigaciones adicionales (50,56,58). Resulta prioritario seguir profundizando en estos efectos biológicos atribuidos al CLA, puesto que los posibles mecanismos metabólicos implicados aún no han sido completamente definidos. Se ha sugerido que el CLA compite con el ácido araquidónico (C20:4) en la reacción de la ciclooxigenasa, lo que reduce la concentración de prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 (59). El CLA puede suprimir la expresión de genes de la ciclooxigenasa y reducir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF-*alfa* e interleukina en animales. También parece activar los factores de transcripción PPARs, reducir el paso inicial en la activación del NF-*kappa* B y por tanto reducir las citoquinas, moléculas de adhesión, y de otros tipos de moléculas inducidas por estrés (60).

Igualmente, en la actualidad hay un elevado número de estudios clínicos en marcha con el objetivo de aclarar otro aspecto esencial, como es el establecimiento de la dosis de CLA adecuada para lograr en humanos los efectos biológicos descritos en animales de experimentación.

En definitiva, si todas las ventajas fisiológicas atribuidas al CLA fueran trasladables a humanos, aumentos de este compuesto en la ingesta podrían repercutir positivamente sobre el valor nutricional de los alimentos que los contengan, como es el caso de la leche y los productos lácteos.

## CONSIDERACIONES FINALES

La imagen nutricional adversa de la grasa láctea es sobre todo atribuida a la posible implicación de ciertos ácidos saturados y el colesterol en el aumento del riesgo de enfermedades coronarias. Sin embargo, las conclusiones obtenidas después de más de 50 años de estudios epidemiológicos no aportan asociación entre consumo de lácteos y enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, la disminución de la grasa de leche de la dieta puede dar lugar a una reducción en la ingesta de compuestos bioactivos de interés para la salud, presentes en la fracción lipídica de la leche●

### CORRESPONDENCIA:

M.ª Visitación Calvo  
Departamento de Bioactividad y Análisis de Alimentos.  
Grupo Lípidos  
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación  
(CIAL) CSIC-UAM  
C/ Nicolás Cabrera, 9  
Campus de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM)  
28049 Madrid  
e-mail: mv.calvo@csic.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci* 2002;85:295-350.
- Juárez M, Fontecha J. Componentes bioactivos de la grasa láctea. En: Fontecha J, Recio M, Pilosof MA, editores. *Funcionalidad de Componentes Lácteos*. Ed. Cyted-Iberofun. J; 2009.
- Fontecha J, Juárez M. Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación. En: *Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética*. Madrid: Editorial Nemira 2012. p. 117-34.
- Elwood FC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 2010;45:925-39.
- de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:397-404.
- Lecerf JM, de Lorgeril M. Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr* 2011;106:6-14.
- Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2013;52:1-24.
- van Aerde MA, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Snijder MB, Nijpels G, Stehouwer CDA, et al. Dairy intake in relation to cardiovascular disease mortality and all-cause mortality: The Hoorn Study. *Eur J Nutr* 2013;52:609-16.
- Akmal S, Göncü S, Ünal G. Functional properties of bioactive components of milk fat in metabolism. *Pakistan J Nutr* 2006;5:194-7.
- German JB, Dillard CJ. Composition, structure and absorption of milk lipids: A source of energy, fat-soluble nutrients and bioactive molecules. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:57-92.
- IDF-International Dairy Federation. The health benefits of milk and dairy products. Brussels, Belgium. *Bull Inter Dairy Fed* 2007: 417.
- Parodi PW. Milk lipids: Their role as potential anti-cancer agents. *Sci de Aliments* 2009;28:44-52.
- Legrand P. Nutritional Interest of Dairy Fat 2011. *IDF World Dairy Summit*; 2011.
- Mills S, Ross RP, Hill C, Fitzgerald G, Stanton C. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *Int Dairy J* 2011; 21:377-401.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
- Steijns JM. Dairy products and health: Focus on their constituents or on the matrix? *Inter Dairy J* 2008;18:425-35.
- Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2010;91:46-63.
- Vlaeminck B, Fievez V, Cabrita ARJ, Fonseca AJM, Dewhurst RJ. Factors affecting odd- and branched-chain fatty acids in milk: A review. *Anim Feed Sci Technol* 2006;131:389-417.
- Parodi PW. Nutritional significance of milk lipids. In: PF. Fox & PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry*. Lipids. 3ª ed. Vol. 2. Springer, EEUU: McSweeney; 2006. p. 601-39.
- Wolte F, Stein J. Resveratrol enhances the differentiation induced by butyrate in Caco-2 colon cancer cells. *J Nutr* 2002;132:2028-86.
- Hilmarsson H, Larusson LV, Thormar H. Virucidal effect of lipids on visna virus, a lentivirus related to HIV. *Archives of Virology* 2006;151:1217-24.
- Lichtenstein AH, Erkkila AT, Lamarche B, Schwab US, Jalbert SM, Ausman LM. Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: Remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2003;171:97-107.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5-21.

24. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans a quantitative review. *PLoS one* 2010;5:e9434.
25. Wang Y, Jacome-Sosa M, Proctor SD. The role of ruminant trans fat as a potential nutraceutical in the prevention of cardiovascular disease. *Food Res Int* 2012;46:460-8.
26. Chardigny JM, Destailats F, Malpuech-Brugere C, Moulin J, Bauman DE, Lock, et al. Do industrially-produced and natural trans fatty acid sources have the same impact on cardiovascular diseases risk factors in healthy subjects? Results of the TRANSFACT Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:558-66.
27. Gebauer SK, Destailats F, Mouloungui Z, Candy L, Bezelgues JB, Dionisi F, et al. Effect of trans fatty acid isomers from ruminant sources on risk factors of cardiovascular disease: Study design and rationale. *Cont Clin Trials* 2011;32:569-76.
28. Bendtsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. 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* 2011;5:773-83.
29. Sjogren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, de Faire U, et al. Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 2004;34:1729-35.
30. Field CJ, Blewett HH, Proctor S, Vine D. Human health benefits of vaccenic acid. *Appl Phys Nutr Metab* 2009;34:979-91.
31. Gayet-Boyer C. Ruminant trans fatty acids intake and cardiovascular risk factors: A quantitative review of intervention studies. *IDF World Dairy Summit*; 2011.
32. Jutzeler van Wijlen RP, Colombani FC. Grass-based ruminant production methods and human bioconversion of vaccenic acid with estimations of maximal dietary intake of conjugated linoleic acids. *Int Dairy J* 2010;20:433-48.
33. Spitsberg VL. Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *J Dairy Sci* 2005;88:2289-94.
34. Hintze KJ, Snow D, Burtenshaw I, Ward RE. Capitule 16 Nutraceutical Properties of Milk Fat Globular Membrane. In: *Biotechnology of Biopolymers*. USA. 2011. p. 321-43.
35. Contarini G, Povolito M. Phospholipids in Milk Fat: Composition, Biological and Technological Significance, and Analytical Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:2808-31.
36. Rodríguez-Alcalá LM, Fontecha J. Major lipid classes separation of buttermilk, and cows, goats and ewes milk by high performance liquid chromatography with an evaporative light scattering detector focused on the phospholipid fraction. *J Chromat A* 2010;1217:3063-6.
37. Castro-Gómez MP, Rodríguez-Alcalá LM, Calvo MV, Juárez M, Fontecha J. La membrana del glóbulo graso lácteo como fuente de lípidos polares bioactivos. En: *Fontecha J. Ingredientes bioactivos y alimentos funcionales en Iberoamérica*. Ed. Cytel-Iberofun.
38. Lee LHW, Shui G, Farooqui A, Wenk MR, Tan CH, and Ong WY. Lipidomic analyses of the mouse brain after antidepressant treatment: Evidence for endogenous release of long-chain fatty acids? *Int J Neuropsychoph* 2009;12:953-64.
39. Sprong RC, Hulstein MF, Van Der Meer R. High intake of milk fat inhibits intestinal colonization of *Listeria* but not of *Salmonella* in rats. *J Nutr* 1999;129:1382-9.
40. Hartmann P, Szabó A, Erős G, Gurabi D, Horváth G, Németh I, et al. Anti-inflammatory effects of phosphatidylcholine in neutrophil leukocyte-dependent acute arthritis in rats. *Eur J Pharmacol* 2009;622:58-64.
41. Rombaut R, Dewettinck K, Van Camp J. Phospho- and sphingolipid content of selected dairy products as determined by HPLC coupled to an evaporative light scattering detector (HPLC-ELSD). *J Food Comp Anal* 2007;20:308-12.
42. Kobayashi T, Shimizugawa T, Osakabe T, Watanabe S, Okuyama H. A long-term feeding of sphingolipids affected the level of plasma cholesterol and hepatic triacylglycerol but not tissue phospholipids and sphingolipids. *Nutr Res* 1997;17:111-4.
43. Vesper H, Schmelz EM, Nikolova-Karakashian MN, Dillehay DL, Lynch DV, Merrill AH. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. *J Nutr* 1999;29:1239-50.
44. Küllenberg D, Taylor LA, Schneider M, Massing U. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids Health Dis* 2012;5;11:3. doi: 10.1186/1476-511X-11-3
45. Lemonnier LA, Dillehay DL, Vespreni MJ, Abrams J, Brody E, Schmelz EM. Sphingomyelin in the suppression of colon tumors: prevention versus intervention. *Arch Biochem Biophys* 2003;419:129-38.
46. Tanaka K, Hosozawa M, Kudo N, Yoshikawa N, Hisata K, Shoji H, et al. The pilot study: Sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain Dev* 2012;35:45-52.
47. Noh SK, Koo SI. Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *J Nutr* 2004;34:2611-6.
48. Hannun YA, Obeid LM. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: Stress encounters of the lipid kind. *J Biol Chem* 2002;277:25487-850.
49. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: Heat altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987;8:1881-7.
50. McCrorie TA, Keaveney EM, Wallace JMW, Binns N, Livingstone MBE. Human health effects of conjugated linoleic acid from milk and supplements. *Nutr Res Rev* 2011; 24:206-27.
51. Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys, SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: Different molecular mechanisms for cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers. *Carcinogenesis* 2004;25:1185-91.
52. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:894-900.
53. Battacharaya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernandes G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J Nutr Biochem* 2006;17:789-810.
54. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, et al. 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* 2004;80:614-20.
55. Simón E, Macarulla MT, Churruga I, Fernández-Quintela A, Portillo MP. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid prevents adiposity but not insulin resistance induced by an atherogenic diet in hamsters. *J Nutr Biochem* 2006;17:126-31.
56. Chen SC, Lin YH, Huang HP, Hsu WL, Houng JY, Huang CK. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutr* 2012;28:559-65.
57. Riserus U, Brismar K, Arner P, Vessby B. Treatment with dietary trans-10 cis-12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1516-21.
58. Heinze VM, Actis AB. Dietary conjugated linoleic acid and long-chain n-3 fatty acids in mammary and prostate cancer protection: a review. *Inter J Food Sci Nutr* 2012;63:66-78.
59. Akahoshi A, Koba K, Ichinose F, Kaneko M, Shimoda A, Nonaka K, et al. Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. *Lipids* 2004;39:25-30.
60. Cheng WL, Lii CK, Chen HW, Lin TH, Liu KL. Contribution of conjugated linoleic acid to the suppression of inflammatory responses through the regulation of the NF-kappaB pathway. *J Agric Food Chem* 2004; 52:71-8.