

ACIDOS GRASOS TRANS: CONCEPTO E IMPLICANCIAS CLINICAS

Marcelo Tavella, Luis Perego, Graciela Peterson, Marcelo Espeche y Silvia Marteau.

PROPIA (Programa de Prevención del Infarto en Argentina)

Universidad Nacional de La Plata.

Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia. de Buenos Aires.

INBIOLP (Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata)

Universidad Nacional de La Plata

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Facultad de Ciencias Médicas

Calles 60 y 120 1900 La Plata. Argentina

E-mail : mtavella@speedy.com.ar

E-mail : jtavella@atlas.med.unlp.edu.ar

URL : www.propia.org.ar

Tel: (0221) 4240293

Fax: (0221) 4535577

Introducción:

La incidencia de la aterosclerosis coronaria varía ampliamente entre diferentes poblaciones. Cuando estas poblaciones migran desde un país de baja incidencia a uno de alta, su susceptibilidad a la enfermedad coronaria aumenta, hasta acercarse a los valores de la nueva población. Esta evidencia sugiere fuertemente, que los factores ambientales más que los genéticos, son los responsables del aumento de frecuencia de enfermedad coronaria prematura (1).

La dieta es de los factores ambientales, uno de los mejores definidos. Además de los efectos sobre los lípidos sanguíneos y el peso corporal, la dieta puede promover o inhibir la aterosclerosis a través de su efecto sobre la presión arterial y la coagulación sanguínea. Sin embargo, la vinculación con los cambios de las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas es la que posee mas fuerte evidencia (2) (3).

Las grasas de la dieta están representadas fundamentalmente por los triacilglicéridos. El número, la localización y la geometría de las dobles ligaduras de los tres ácidos grasos que esterifican al glicerol, tienen un profundo efecto sobre los niveles de lípidos plasmáticos (4).

En la alimentación se incorporan tres tipos de ácidos grasos: saturados, monoinsaturados y polinosaturados. A éstos debemos agregar un cuarto grupo que ha concentrado la atención de investigadores y que han demostrado poseer efecto sobre la colesterolemia y el metabolismo celular: los *isómeros trans de los ácidos grasos* (AGT).

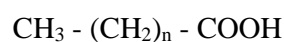
En términos generales los ácidos grasos saturados dietarios producen aumentos de la colesterolemia, en tanto que aquellos con uno o más dobles enlaces (configuración *cis*), ejercen el efecto opuesto. (4) Respecto de los isómeros *trans* de los ácidos grasos, a pesar de ser insaturados, tienen efecto similar a la de los ácidos grasos saturados (5).

A nivel del metabolismo celular estos ácidos producen variadas modificaciones en la actividad de enzimas, en particular aquellas vinculadas con el metabolismo de los ácidos grasos esenciales y eicosanoides (6).

Es objetivo de esta revisión, presentar la evidencia disponible a la fecha, sobre los diferentes aspectos de los isómeros *trans* de los ácidos grasos. Definición, síntesis, fuentes, metabolismo e implicancias clínicas, serán analizadas en detalle en esta revisión.

Definición.

Cómo ácidos grasos, agrupamos a los ácidos carboxílicos que contienen desde 4 átomos de carbono con una sola función ácido.



Donde n representa el número de grupos etileno.

Las cadenas de los ácidos grasos pueden ser saturadas, cuando contienen la máxima cantidad de átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono, ó insaturados, en caso que existan enlaces dobles ó triples entre los átomos de carbono, lo cual disminuye la cantidad de H que dichos átomos son capaces de ligar.

Los dobles enlaces entre los átomos de carbono pueden tener distintas configuraciones según la orientación espacial de los átomos de H enlazados a estos carbonos. Estas configuraciones son las llamadas Cis o Trans, de acuerdo a que los dos átomos de H estén del mismo lado ó de lados opuestos al plano delimitado por el doble enlace C = C.



Existen distintas nomenclaturas para los ácidos grasos: 1) Trivial, con nombres derivados de las fuentes naturales de obtención de los mismos. 2) IUPAQ o química, que indica en forma taquigráfica el número de átomos de carbono, el número de insaturaciones, su posición en la cadena y el tipo de configuración de las mismas. 3) Omega o metabólica, en base a la cual se pueden clasificar las familias de ácidos grasos según sea su precursor de síntesis.

En la tabla 1 se dan algunos ejemplos de ácidos grasos, y en la figura 1 se explica detalladamente la nomenclatura sobre la formula de un ácido graso, el palmitoleico de 16 átomos de carbono, con una sola insaturacion de configuracion cis.

Síntesis:

a) Biológica.

Los ácidos grasos, tanto saturados como insaturados de origen animal y vegetal tienen un número par de átomos de carbono, y la configuración en el caso de los insaturados corresponde a cis.

La síntesis de ácidos grasos de cadena larga en animales, se realiza por mecanismos llamados de elongación y desaturación.

Los seres humanos no pueden sintetizar algunos de los ácidos grasos, que reciben el nombre de esenciales, son el ácido linoleico y linolénico. Estos tienen importancia, per sé y por ser precursores de ácidos de cadena más larga que tienen importantes funciones biológicas, por ejemplo el ácido araquidónico que es precursor de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos (Eicosanoides).

En el rúmen de los animales poligástricos (rumiantes como vaca y oveja) se produce un gran número de modificaciones químicas de los ácidos grasos como biohidrogenación, isomerización e hidroxilación. Durante el transcurso de los dos primeros, se producen isómeros Trans, que posteriormente formarán parte de los lípidos del animal y se encontrarán así en su carne, grasa y leche.

Estos procesos justificarían la escasez de ácidos grasos esenciales en los lípidos de los rumiantes.

b) Industrial.

La industria modifica los ácidos grasos contenidos en los triacilglicéridos naturales durante los procesos de extracción y purificación de los mismos, como un efecto secundario al proceso. Estos producen transformaciones indeseables que alteran las propiedades biológicas y químicas de dichos triacilglicéridos. Una de las más importantes alteraciones es la transformación de los ácidos grasos Cis a Trans, fenómeno que también ocurre durante el proceso térmico de la elaboración de los alimentos.

La sensibilidad de los aceites vegetales ante el tratamiento térmico varía notablemente con la composición en ácidos grasos de los mismos. Así, en el aceite de girasol (86% insaturados) el calentamiento a 240° C (temperatura de fritura) durante 2hs, produce 5% de isómeros Trans, mientras que en el aceite de palma (50 % insaturados), el mismo tratamiento produce 0.3 % de estos isómeros (7).

La industria utiliza tecnología especializada para alterar la composición en ácidos grasos de los aceites vegetales para así modificar su fluidez y estabilidad ante la oxidación. El proceso de hidrogenación puede ser : 1-**Selectivo** (sobre un ácido graso en particular) por ejemplo para reducir el contenido en ácido linolénico (3 dobles enlaces) y aumentar de esta manera la estabilidad ante la oxidación del aceite, como se realiza sobre el aceite de soja. 2- **Total o parcial** que tiene por objetivo la obtención de grasas sólidas, base de la fabricación de margarinas y shortenings (grasas emulsionables). (7) Durante la hidrogenación parcial se producen aproximadamente 40% de isómeros Trans. Dada la importante cantidad de AGT que se producen en la hidrogenación de los aceites vegetales, es necesario tomar en cuenta su presencia en los alimentos cuando se trata de elaborar una dieta tendiente a controlar la colesteronemia: galletitas dulces y saladas, panes industrializados en rebanadas, tanto blancos como integrales, así como un sin número de golosinas, contienen en su composición aceite vegetal hidrogenado.

Metodología utilizada para el análisis de ácidos grasos Trans.

Para la cuantificación del contenido de cada tipo de ácido graso en una muestra, ya sea un alimento o un tejido animal, vegetal o humano es necesario en primer término aislar los lípidos del resto de los componentes de la muestra (proteínas, glúcidos y agua), utilizando la diferencia de solubilidad en mezclas de solventes no polares que los caracteriza (8). Una vez aislados estos lípidos que son triacilglicéridos, fosfolípidos, colesterol libre y esterificado, deben separarse

entre sí utilizando cromatografía en capa delgada (9). Por último la cuantificación propiamente dicha se realiza por cromatografía gas-líquido (10).

Fuentes alimentarias de los ácidos grasos trans (AGT)

La fuente mas común de AGT son las margarina, los “shortenings” así como su larga lista de derivados, como galletitas, tortas, panes lactales, alfajores, etc. (11) Todos ellos contienen aceites vegetales parcialmente hidrogenados. También la leche, sus derivados y la carne de rumiantes contienen estos ácidos. (12) (13)

Los AGT representan en promedio el 5 % del total de los ácidos grasos de aquellos productos derivados de las vacas y las ovejas, en tanto que los AGT generados por la industria al hidrogenar aceites vegetales, puede representar hasta mas del 50 %. (14)(15)(16)

Las estimaciones sobre el consumo de AGT es controversial, dependiendo fundamentalmente de la metodología utilizada para su evaluación (15) (17) (18). El promedio de consumo en USA se ha calculado en 7 a 8 gramos diarios (19). Otros autores consideran es de 13.3 g/día (20). En Alemania el consumo es de 3.4 g/día para las mujeres y 4.1 g/día para los hombres (21). En la población de Escocia se ha determinado que es de 7 g/día. (15) En tanto que España posee uno de los valores mas bajos, con 2.4 g/día. (22)

En los lactantes es posible encontrar cantidades variables de AGT en sus fosfolípidos plasmáticos. Desde que se ha demostrado que los AGT atraviesan la barrera placentaria y que se encuentran en la leche materna, estas fuentes deben ser consideradas, especialmente si la embarazada o madre lactante esta consumiendo alimentos ricos en AGT. (23). (24) (25) (26)

Efectos metabólicos de los AGT

Desde la década de los '80 al presente, numerosos trabajos de investigación se han realizado con el propósito de conocer el posible efecto de los isómeros trans de los ácidos grasos mono y poliéticos sobre el metabolismo celular.

Ratas (27), conejos (28), cerdos (29) y también seres humanos (30), han sido motivo de estudio. Células miocárdicas (31), de la corteza adrenal (32), hepatocitos (33), adipocitos (34), plaquetas (35) y fibroblastos (36) han sido utilizados para evaluar el posible impacto sobre distintos procesos celulares como: glucólisis (34), biosíntesis de ácidos grasos (37), β oxidación (38), desaturación (39), cetogénesis (40), absorción intestinal de colesterol (41), síntesis de colesterol (42), síntesis de receptor B-E (43), ciclo de Krebs (28).

El aporte de AGT, ya sea por la dieta o a través de incubaciones celulares o subcelulares produce en distintos grados su incorporación en fosfolípidos, triacilglicéridos y ésteres de colesterol, desplazando a los isómeros cis. (44) (33) Cuando estos lípidos están formando parte de membranas, estas se modifican, alterando así sus múltiples funciones.

Cuando la incorporación de trans dietilénicos se produce en fosfatidil colina, se genera una disminución de ácidos esenciales indispensables para la normal síntesis de eicosanoides.

Es importante destacar el hallazgo de Zavenbergen, quien demostró que cuando a ratas alimentadas con altas cantidades de AGT, se le incrementaba el aporte de ácido linoleico, se prevenía el efecto inhibitorio de la síntesis de eicosanoides (45).

Algunas de las alteraciones de procesos metabólicos que han podido demostrarse por aporte de AGT son: disminución de la función mitocondrial, inhibición de la glucólisis y estimulación de la lipogénesis en adipocitos, alteración de los receptores LDL, estímulo de la agregación plaquetaria, aumento de la cetogénesis, inhibición del metabolismo de los PUFA (por inhibición de la $\Delta 6$ y $\Delta 5$ desaturasas), aumento en la síntesis de colesterol.

En humanos es posible encontrar depósitos de AGT en tejidos, como adipocitos (46) y miocardio (47). Las concentraciones halladas se correlacionan directamente con su consumo ,

como así también a la presencia de lesiones ateroscleróticas objetivadas por angiografía (48). Respecto a la aterogénesis, las dietas ricas en AGT producen aumento de las concentraciones plasmáticas de LDL, Colesterol, Apolipoproteína B y Lipoproteína (a) y una disminución, menos constante, de HDL y Apolipoproteína AI. (5).

El estudio Seven Countries Study, en el cual 12763 hombres representando a 7 países fueron seguidos durante 25 años, demostró inequívocamente que el porcentaje de ácidos grasos saturados como de AGT contenidos en la dieta correlaciona fuertemente con la concentración de colesterol en el plasma de una población.(49)

Implicancias Clínicas

Considerada hasta aquí la evidencia obtenida de investigaciones realizadas sobre las alteraciones del metabolismo producidas por los AGT, es posible plantear una lógica precaución al consumo de dietas ricas en dichos ácidos. Sus efectos deletéreos serían aún peores en aquellas poblaciones que consumen bajas cantidades de ácidos grasos esenciales.

La falta de standarización en la medición de los AGT, con la consiguiente dificultad para comparar información, y el gran número de isómeros trans, algunos con efectos opuestos, han llevado a la moderación a la hora de proponer medidas destinadas a la población.(50)

Sin embargo, la franca tendencia hacia la aterogénesis observada con el aporte de AGT en la dieta, llevo a la World Health Organization (WHO) y a la Food and Agriculture Organization (FAO) a generar un reporte de expertos, cuyo párrafos mas importantes plantean: (51)

- * Los consumidores deben sustituir grasa por aceite, para así reducir el consumo de ácidos grasos saturados y trans.
- * Los Industriales de la alimentación deben reducir los niveles de trans generados por la hidrogenación.

- * Los gobiernos deben monitorizar los niveles de ácidos grasos trans en los alimentos grasos.
- * Los gobiernos deben limitar los anuncios sobre alimentos ricos en ácidos saturados y ácidos grasos trans, y no debe permitir que aquellos alimentos ricos en trans lleven leyendas que indiquen poseer bajas cantidades de saturados.

Conclusiones

El infarto y el accidente cerebrovascular causan el 25 por ciento de las muertes que se producen en el mundo, cobrando alrededor de 12 millones de vidas por año (52). El mayor porcentaje de las víctimas tienen menos de 65 años. En vista del aumento actual de la esperanza de vida, estas muertes deberán ser consideradas como prematuras.

Hoy en día, la perspectiva es distinta, a medida que los países en desarrollo se van modernizando, que logran controlar las enfermedades transmisibles y que la esperanza de vida de sus poblaciones aumenta, también aumenta la prevalencia de éstas. Su tasa está disminuyendo en países industrializados, especialmente en Europa occidental y América del Norte, así como en Australia y Nueva Zelanda, donde se ha comprobado que pueden evitarse a través de cambios en el hábito de vida (educación en los hábitos alimentarios, actividad física regular y aeróbica y abstinencia en el hábito de fumar). (53) (54).

La Argentina ocupa el 4to lugar en América en la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (52).

Surge de lo expuesto la importancia de iniciar rápidamente políticas sanitarias orientadas a controlar la aterosclerosis en nuestro país. Las mismas deben estar necesariamente sustentadas sobre un conocimiento profundo de las características o condiciones particulares a la que nuestra población se encuentra sometida. En tal sentido la Universidad Nacional de La Plata a través del

PROPIA (Programa de Prevención del Infarto en Argentina) ha iniciado un estudio sistemático de la composición en ácidos grasos (incluso saturados e insaturados Trans) de los principales alimentos grasos consumidos en nuestro medio.

Sólo instalando el tema en la comunidad médica primero, y con los resultados, en la población general después, podremos iniciar una intervención efectiva sobre nuestros cuestionados hábitos alimentarios.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a la Srta. Daniela Ardohain por su colaboración en la preparación del manuscrito.

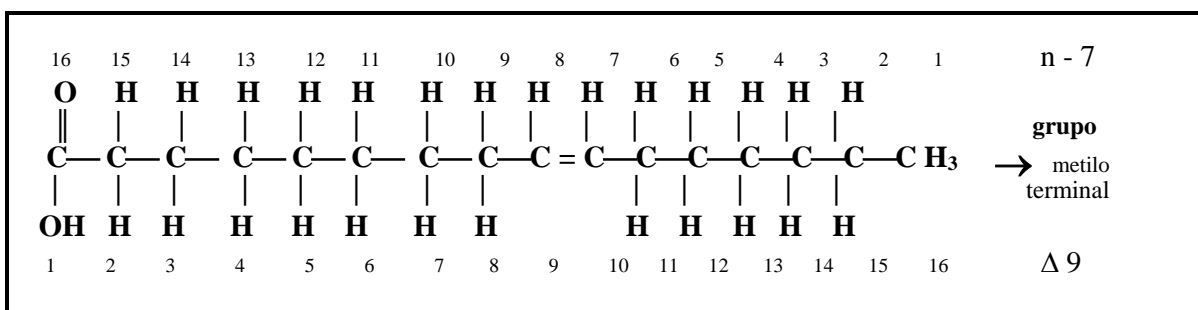
Tabla 1. Algunos ejemplos de ácidos grasos, su nomenclatura y representación taquigráfica.

Nombre y símbolo	N ^{ro} de átomos de carbono	N ^{ro} de dobles enlaces
Láurico (12:0)	12	0
Mirístico (14:0)	14	0
Palmítico (16:0)	16	0
Palmitoleico (16:1)	16	1 Cis, n-7 (a), Δ9 (b)
Esteárico (18:0)	18	0
Oleico (18:1)	18	1 Cis, n-9, Δ 9
Elaídico (18:1)	18	1 Trans, n-9, Δ 9
Linoleico (18:2)	18	2 Cis, Cis, n-6, 9, Δ 9,12
Linolénico (18:3)	18	3 Cis, Cis, Cis, n-3,6,9, Δ 9,12,15
Oleoesteárico (18:3)	18	3 Cis, Trans, Trans, n-3,6,9, Δ 9,12,15
Araquidónico (20:4)	20	4 Cis, Cis, Cis, Cis, n-6,9,12,15, Δ 5,8, 11,14

(a) Según la nomenclatura ω (omega) que comienza a numerar la cadena desde el grupo metilo terminal.

(b) Según la nomenclatura IUPAC que le dá el número 1 al átomo de carbono con la función ácido carboxílico.

Figura 1. Fórmula desarrollada del ácido palmitoleico



Bibliografía

1. Stamler J. Population Studies. In: Levy RI, Rifkind BM, Dennis BH, Ernst N, eds. Nutrition, Lipids and Coronary Heart Disease. New York: Raven Press, 1979; 25-88.
2. Keys A, Anderson JT, Grande F Serum cholesterol response to diet. II. The effect of cholesterol in the diet. *Metabolism* 1965;13: 759-765.
3. Keys A, Anderson JT, Grande F Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-787.
4. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, mono-unsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 26194-202.
5. Katan, MB; Zock, PL; Mensink, RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr.* 1995; 15: 473-93.
6. Kummerow FA Modification of cell membrane composition by dietary lipids and its implications for atherosclerosis in: *Biomembranes and Cell Function* eds: Fred A.Kummerow, Gheorghe Benga, Ross P.Holmes. *Ann N Y Acad Sci* vol 414 pp 29-43 1983.
7. Grandgirard, A.; Sebedio, JL.; Fleury, J. Geometrical isomerisation of linolenic acid during heat treatment of vegetable oils. *J Am. Oil Chem. Soc.* 61:1563-1568. 1984.
8. Folch, PJ.; Lees, M.; Sloann-Stanley, C. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *JBiolChem.* 1957; 226:497.
9. Malins, D. and Mangold, H. Analysis of complex lipid mixture by thin layer chromatography and complementary methods. *J.Am.Oil Chem.Soc.* 1957; 228:685.
10. Stoffel, W., Chu, F., Ahrens, E.H.Jr. Analysis of long-chain fatty acids by gas- liquid chromatography.Micromethod for preparation of metyl esters. *Anal.Chem.* 31:307-1957.
11. Ratnayake, WM; Hollywood, R.; O'Grady, E.; Pelletier, G. Fatty acids in some common food items in Canada. *J Am Coll Nutr.* 1993 Dec; 12(6): 651-60.

12. Precht, D. Variation of trans fatty acids in milk fats. *Z Ernährungswiss.* 1995 Mar; 34(1): 27-9.
13. Pfalzgraf, A.; Timm, M.; Steinhart, H. Content of trans fatty acids in food. *Z Ernährungswiss.* 1994 Mar; 33(1): 24-43.
14. Gurr MI. Trans fatty acids and health - an update. *Lipid Technology* 2: 105-107 1990.
15. Bolton, Smith C.; Woodward, M.; Fenton, S.; McCluskey, MK; Brown, CA. Trans fatty acids in the Scottish diet. An assessment using a semi quantitative food frequency questionnaire. *Br J Nutr.* 1995 Nov; 74(5): 661-70.
16. Laryea, MD; Biggemann, B.; Funke, M.; Lombeck, I.; Bremer, HJ. Trans fatty acid content of selected brands of West German nut nougat cream. *Z Ernährungswiss.* 1988 Dec; 27(4): 266-71.
17. Chen, ZY; Ratnayake, WM; Fortier, L.; Ross, R.; Cunnane, SC. Similar distribution of trans fatty acid isomers in partially hydrogenated vegetable oils and adipose tissue of Canadians. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995 Jun; 73(6): 718-23.
18. Van, Den Reek MM; Craig, Schmidt MC; Weete, JD; Clark, AJ. Fat in the diets of adolescent girls with emphasis on isomeric fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1986 Apr; 43(4): 530-7.
19. Hunter JE and Applewhite TH. Reassessment of trans fatty acid availability in the U.S. diet. *Am J Clin Nutr* 54: 363-369 1991.
20. Enig MG, Atal S, Keeney M and Sampugna J Isomeric trans fatty acids in the U.S. diet *J Am Coll Nutr* 9: 471-486 1990.
21. Steinhart, H.; Pfalzgraf, A. Intake of trans isomeric fatty acids an evaluation on the basis of data of the national consumption study in 1991. *Z Ernährungswiss.* 1992 Sep; 31(3): 196-204.
22. Boatella, J.; Rafecas, M.; Codony, R. Isomeric trans fatty acids in the Spanish diet and their relationships with changes in fat intake patterns. *Eur J Clin Nutr.* 1993 Sep; 47 Suppl 1: S62-5.

23. Koletzko B. Intake, metabolism and biological effects of trans isomeric fatty acids on infants. *Die Nahrung* 35: 229-283 1991.
24. Boatella, J.; Rafecas, M.; Codony, R.; Gibert, A.; Rivero, M.; Tormo, R.; Infante, D.; Sanchez, Valverde F. Trans fatty acid content of human milk in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 May; 16(4): 432-4.
25. Chen, ZY; Pelletier, G.; Hollywood, R.; Ratnayake, WM. Trans fatty acid isomers in Canadian human milk. *Lipids.* 1995 Jan; 30(1): 15-21.
26. Koletzko, B.; Mroczek, M.; Bremer, HJ. Fatty acid composition of mature human milk in Germany. *Am J Clin Nutr.* 1988 Jun; 47(6): 954-9.
27. Awad, AB; Chattopadhyay, JP. Alteration of rat heart sarcolemma lipid composition by dietary elaidic acid. *J Nutr.* 1983 Apr; 113(4): 913-20.
28. Ruttenberg, H.; Davidson, LM; Little, NA; Klurfeld, DM; Kritchevsky, D. Influence of trans unsaturated fats on experimental atherosclerosis in rabbits. *J Nutr.* 1983 Apr; 113(4): 835-44.
29. Toda, T.; Mahfouz, MM; Kummerow, FA. Influence of dietary fats on ultrastructure and fatty acid. Composition of swine arterial tissue. *Acta Pathol Jpn.* 1984 Sep; 34(5): 935-45.
30. Judd, JT; Clevidence, BA; Muesing, RA; Wittes, J.; Sunkin, ME; Podczasy, JJ. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 1994 Apr; 59(4): 861-8.
31. Biagi, PL; Maranesi, M. Dietary trans fatty acid effects on mitochondrial functionality and phospholipid composition in rat perfused hearts in oxygenation and anoxia. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1984 May 30; 60(5): 1029-35.
32. Ilinov, P.; Goranov, I.; Avramova, K. Cholesterol ester composition of the adrenal glands of rats in various fat rich diet regimes. *Nahrung.* 1985; 29(6): 597-607.

33. Lawson, LD; Hill, EG; Holman, RT. Dietary fats containing concentrates of cis or trans octadecenoates and the patterns of polyunsaturated fatty acids of liver phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine. *Lipids*. 1985 May; 20(5): 262-7.
34. Cromer, KD; Jenkins, TC; Thies, EJ. Replacing cis octadecenoic acid with trans isomers in media containing rat adipocytes stimulates lipolysis and inhibits glucose utilization. *J Nutr*. 1995 Sep; 125(9): 2394-9.
35. MacIntyre, DE; Hoover, RL; Smith, M.; Steer, M.; Lynch, C.; Karnovsky, MJ; Salzman EW. Inhibition of platelet function by cis unsaturated fatty acids. *Blood*. 1984 Apr; 63(4): 848-57.
36. Rosenthal, MD; Whitehurst, MC. Selective effects of isomeric cis and trans fatty acids on fatty acyl delta 9 and delta 6 desaturation by human skin fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. 1983 Oct 11; 753(3): 450-9.
37. Mahfouz, MM; Smith, TL; Kummerow, FA. Effect of dietary fats on desaturase activities and the biosynthesis of fatty acids in rat liver microsomes. *Lipids*. 1984 Mar; 19(3): 214-22.
38. Menon, NK; Dhopeswarkar, GA. Differences in the fatty acid profile and beta oxidation by heart homogenates of rats fed cis and trans octadecenoic acids. *Biochim Biophys Acta*. 1983 Mar 22; 751(1): 14-20.
39. Brenner RR The desaturation step in the animal biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 6: 567-575 1971.
40. Ide, T.; Sugano, M. Oxidation and esterification of cis and trans isomers of octadecenoic and octadecadienoic acids in isolated rat liver. *Biochim Biophys Acta*. 1984 Jul 6; 794(2): 281-91.
41. Koga, T.; Yamato, T.; Ikeda, I.; Sugano, M. Effects of randomization of partially hydrogenated corn oil on fatty acid and cholesterol absorption, and tissue lipid levels in rats. *Lipids*. 1995 Oct; 30(10): 935-40.
42. Cuchel, M.; Schwab, US; Jones, PJ; Vogel, S.; Lammi, Keefe C.; Li, Z.; Ordovas, J.; McNamara, JR; Schaefer, EJ; Lichtenstein, AH. Impact of hydrogenated fat consumption on

endogenous cholesterol synthesis and susceptibility of low density lipoprotein to oxidation in moderately hypercholesterolemic individuals. *Metabolism*. 1996 Feb; 45(2): 241-7.

43. Dietschy, JM; Woollett, LA; Spady, DK. The interaction of dietary cholesterol and specific fatty acids in the regulation of LDL receptor activity and plasma LDL cholesterol concentrations. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Mar 15; 676: 11-26.

44. Melchert, HU; Limsathayourat, N.; Mihajlovic, H.; Eichberg, J.; Thefeld, W.; Rottka H. Fatty acid patterns in triglycerides, diglycerides, free fatty acids, cholesteryl esters and phosphatidylcholine in serum from vegetarians and non vegetarians. *Atherosclerosis*. 1987 May; 65(1-2): 159-66.

45. Zavenbergen JL and Haddeman E. Lack of effects of trans fatty acids on eicosanoid biosynthesis with adequate intakes of linoleic acid. *Lipids* 24: 555-563 1989.

46. Hudgins, LC.; Hirsch, J.; Emken, EA. Correlation of isomeric fatty acids in human adipose tissue with clinical risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 1991 Feb; 53(2): 474 - 82.

47. Rocquelin, G.; Guenot, L.; Justrabo, E.; Grynberg, A.; David, M. Fatty acid composition of human heart phospholipids: data from 53 biopsy specimens. *J Mol Cell Cardiol*. 1985 Aug; 17(8): 769-73.

48. Siguel, EN; Lerman, RH. Trans fatty acid patterns in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1993 Apr 15; 71(11): 916-20.

49. Kromhout, D.; Menotti, A.; Bloemberg, B.; Aravanis, C.; Blackburn, H.; Buzina, R.; DoNtas, AS; Fidanza, F.; Giampaoli, S.; Jansen, A.; Et, Al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25 year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med*. 1995 May; 24(3): 308-15.

50. Position paper on trans fatty acids. ASCN/AIN Task Force on Trans Fatty Acids. American Society for Clinical Nutrition and American Institute of Nutrition. Am J Clin Nutr. 1996 May; 63(5): 663-70.
51. Fats and oils in human nutrition Report of the joint expert consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. FAO Food and Nutrition paper 57. Rome 1994.
52. Las condiciones de salud en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica Nro 524. 1990.
53. The community based strategy to prevent coronary heart disease: conclusion from 10 years of North Karelia Project. Ann. Rev. Public Health 6:147-193. 1985.
54. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World health statistics quarterly, 41:155-178, 1980.