

# Calidad de grasa, arterioesclerosis y enfermedad coronaria: efectos de los ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans

CLAUDIA TORREJÓN<sup>1,2</sup>, RICARDO UAUY<sup>2</sup>

## Quality of fat intake, atherosclerosis and coronary disease: effects of saturated and trans fatty acids

*Epidemiological, clinical and metabolic research has shown a strong association between dietary fatty acids intake and cardiovascular disease (CVD) risk factors and clinical events. Saturated fatty acids (SFA) and trans fatty acids (TFA) derived from industrial hydrogenation of oils have been associated with an increased prevalence of CVD. However experimental results on the relationship between physiological/pathologic effects and specific functions of individual SFA are often contradictory. Therefore a more detailed exploration of the potential benefit and risks of specific saturated and trans fatty acids is needed in order to update dietary recommendations. In the case of TFAs, the deleterious effect on CVD has been well demonstrated and a maximum accepted level of 1 % of total energy has been agreed internationally. What is currently under discussion is what would be the best alternative to replace them in the diet.*

(Rev Med Chile 2011; 139: 924-931).

**Key words:** Cardiovascular diseases; Fatty acids; Trans fatty acids.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Universidad de Chile, Campus Norte. Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 2 de agosto de 2010, aceptado el 24 de enero de 2011.

Correspondencia a:  
Dra. Claudia Torrejón  
Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos  
Av. El Líbano 5524.  
Santiago, Chile  
torrejon\_clau@yahoo.com  
Fax: 2214030

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en la población adulta en el mundo y en Chile<sup>1</sup>. En la etiopatogenia de esta enfermedad, la disfunción endotelial se considera como una manifestación precoz de la arteriosclerosis. Las causas desencadenantes de esta disfunción son principalmente fuerzas biomecánicas aumentadas por la hipertensión junto a la coexistencia de factores de riesgo como hipercolesterolemia, productos de glicosilación avanzada, irritantes químicos (tabaco), aminas vasoactivas circulantes e inmunocomplejos<sup>2</sup>. La hipercolesterolemia es considerada el principal factor de riesgo de la arteriosclerosis. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se introducen a través del endotelio vascular hacia la íntima, donde se producen interacciones iónicas entre

la apolipoproteína B con proteínas de la matriz. Una vez retenidas, las LDL sufren modificaciones a través de la oxidación o el ataque enzimático en la íntima. La interacción entre LDL oxidadas y proteoglicanos es crucial en las primeras etapas de la arteriosclerosis, principalmente en el fenómeno de retención de lipoproteínas y agregación intravascular de LDL, estos llevan a modificaciones químicas e inducen la inflamación<sup>3</sup>, fenómeno que juega un rol primordial en esta enfermedad. Las LDL modificadas son reconocidas por los macrófagos lo que lleva a la formación de células espumosas, las cuales progresan hasta formar placas fibrosas.

Si bien diversas investigaciones han mostrado la asociación entre la ingesta de ácidos grasos (AG) en la dieta, los niveles de colesterol sérico y las ECV,

en las últimas décadas ha quedado demostrado que no todos los AG tienen los mismos efectos. En estudios metabólicos se ha observado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) disminuyen los niveles de colesterol mientras que los ácidos grasos saturados (AGS) lo aumentan<sup>4</sup>. El reemplazo de los AGS y ácidos grasos trans (AGT) por AGPI ha sido recomendado en las últimas décadas para la prevención de la ECV<sup>5</sup>. Pese a la gran información derivada de investigaciones, en los últimos años se ha puesto un énfasis casi exclusivo en la reducción de la grasa total ingerida sin considerar la calidad de la grasa, aunque la evidencia existente en humanos no apoya la reducción de la ingesta total de grasa “*per se*” como un factor importante en la reducción del riesgo de ECV o para mejorar perfil lipídico<sup>6</sup>.

Basada en la evidencia actual, organizaciones como la *American Heart Association* (AHA) y la *Diabetes and Nutrition Study Group* de la Asociación Europea de Diabetes enfatizan más la calidad de la grasa de la dieta que la cantidad de ésta, y son más flexibles en el aporte diario de grasa dietaria (ej. 25-35% de la energía total ingerida)<sup>7,8</sup>. El comité de expertos de la *Organización Mundial de la Salud*, reunido en el año 2008 (OMS-FAO) sugirió que el rango aceptable de consumo de grasa de la dieta esté entre 15 y 35% de la energía diaria en la población general y entre 20 y 35% en las mujeres en edad reproductiva y adultos con IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> especialmente en países subdesarrollados en los cuales la grasa dietaria corresponde a un impor-

tante aporte para alcanzar los requerimientos de las poblaciones con malnutrición<sup>9</sup>. Nuestro objetivo en este primer artículo es analizar la relación entre AGS y AGT con las ECV según la evidencia actual a la luz de las nuevas recomendaciones OMS-FAO.

### Arteriosclerosis y ácidos grasos saturados

Los AGS son aquellos AG que en su estructura química sólo poseen enlaces simples. Los AGS más comunes en la dieta son los de 14, 16 y 18 átomos de carbono, excepto en el caso de la leche y el aceite de coco en que encontramos AGS que tienen entre 4 y 12 átomos de carbono. Dada su estructura los AGS son sustancias extremadamente estables desde el punto de vista químico (Tabla 1).

AGS por lo general representan el 30-40% de la grasa total del tejido animal.

El ácido palmítico y esteárico se encuentran universalmente en las grasas naturales. Mientras que el ácido láurico es especialmente abundante en el aceite de coco y en el aceite de palma. Aparte de las fuentes de alimentación, se sabe que el cuerpo es capaz de sintetizar AGS. Debido a sus múltiples orígenes, ha sido difícil cuantificar la importancia real de los AGS de la dieta en comparación de los AGS de producción endógena.

Estudios observacionales, como el estudio de los Siete Países<sup>10</sup> desarrollado por Keys hace más de 50 años, mostraron que altas ingestas de AGS

**Tabla 1. Los AGS más comunes en la dieta y su efecto sobre el riesgo cardiovascular**

Estructura	Nombre común	Fuente principal	Efecto sobre riesgo CV
C 4:0	Butírico	Leche de rumiantes	SE
C 9:0	Caproico	Leche de rumiantes	SE
C 8:0	Caprílico	Leche de rumiantes, aceite de coco	SE
C 10:0	Cáprico	Leche de rumiantes, aceite de coco	SE
C 12:0	Láurico	Aceite de coco, aceite nuez de palma	↑ Colesterol total, ↑ LDL, ↑ HDL
C 14:0	Mirístico	Coco, nuez de palma, otros aceites vegetales	↑ Colesterol total, ↑ LDL, ↑ HDL, disfunción endotelial, ↑ Factor VII, ↑ Lipemia p-p
C 16:0	Palmítico	Abundante en todas las grasas	↑ Colesterol total, ↑ LDL, ↑ HDL, disfunción endotelial, ↑ Factor VII, ↑ Lipemia p-p
C 18:0	Esteárico	Grasas animales, cacao	Disfunción endotelial, ↑ Factor VII, ↑ Lipemia p-p

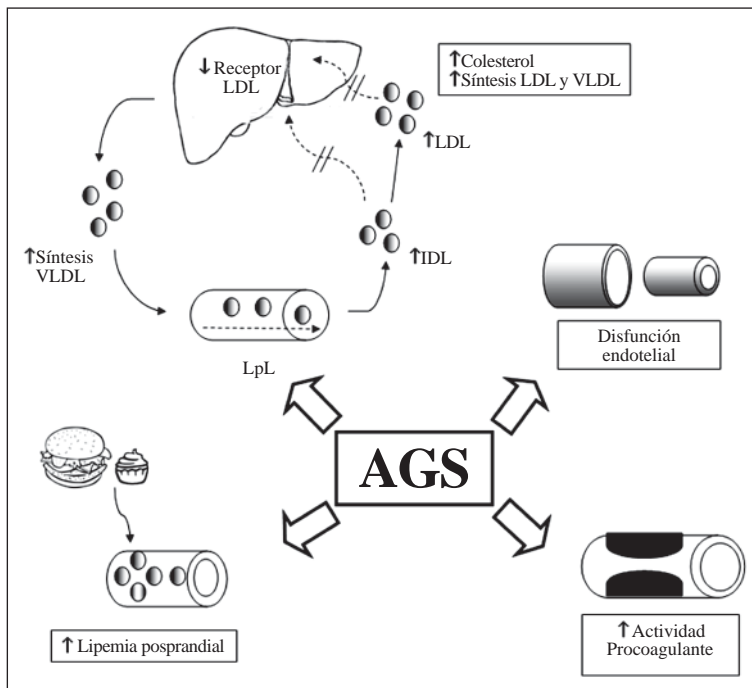
CV: cardiovascular, ↓: disminuye, ↑: aumenta, lipemia p-p: lipemia posprandial, SE: sin efecto.

(más de 15% de la ingesta energética diaria) se asocia directamente con un aumento de los niveles de colesterol plasmático y mortalidad por ECV. En un análisis posterior de este estudio, Kromhout et al<sup>11</sup> encontraron una correlación altamente positiva entre ECV con la ingesta de los 4 AGS de cadena larga ( $r = 0,8$ ) y AGT ( $r = 0,78$ ). Una asociación similar fue observada por Hu et al<sup>12</sup>, ellos estimaron que el reemplazo de 5% de la energía proveniente de AGS por grasa insaturada podría reducir el riesgo ECV en 42%. De esta manera estos estudios dieron a conocer que más que el porcentaje de grasa ingerida es el tipo de grasa el que se asocia a un mayor riesgo de ECV.

Sin embargo, con posterioridad sólo algunos estudios han comunicado la asociación entre AGS y riesgo de ECV<sup>13-15</sup>. Siri-Tarino et al<sup>16</sup> en un meta-análisis de 21 estudios prospectivos que reúnen aproximadamente 350.000 personas seguidas por 5 a 23 años, de las cuales 11.000 desarrollaron ECV, la ingesta de AGS no se asoció a un aumento de las ECV. Esta discordancia entre estudios se debería en parte al nivel de AGS en la dieta, ya que ingestas moderadas de estos AG no han demostrado mayor riesgo de hipercolesterolemia ni ECV y por otro lado, al hecho que no todos los AGS tendrían el

mismo efecto sobre el perfil lipídico y el riesgo de ECV<sup>17</sup>. Se ha observado por ejemplo que los AGS con 12-16 carbonos tienden a aumentar los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL y HDL, sin embargo, el ácido esteárico (18:0) no tiene estos efectos. Dentro de los ácidos grasos saturados que aumentan el colesterol, el ácido mirístico (14:0) aparece como el más potente luego le seguirían el ácido láurico(12:0) y palmítico (16:0)<sup>18</sup>. En el estudio de salud de las Enfermeras (*Nurses Health Study*) realizado en EE.UU. de Norteamérica, 80.082 mujeres fueron seguidas por 14 años, los resultados demuestran que la ingesta alta de grasa total no se asoció significativamente con el riesgo de ECV ( $p = 0,10$ )<sup>12</sup>. Sin embargo, al evaluar los AG en forma individual se encontró que los AGS de cadena larga 12-18 se asociaron con un riesgo mayor de ECV luego de ajustar por múltiples factores confundentes. Por el contrario, los AGS de cadena corta, 4-6 carbonos y los AGS de cadena media 8-10 no modificaron el riesgo de ECV<sup>19</sup>.

Los principales mecanismos biológicos por los cuales los AGS de cadena larga aumentan el riesgo ECV, basado en la evidencia actual, se detallan a continuación y se presentan en forma resumida en la Figura 1.



**Figura 1.** Acciones biológicas de los ácidos grasos saturados (AGS) que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). HDL: Lipoproteínas de alta densidad, LDL lipoproteínas de baja densidad, IDL lipoproteínas de densidad intermedia, VLDL lipoproteínas de muy baja densidad, LpL lipasa lipoproteica, ↑: aumenta, ↓: disminuye.

### 1. Aumento en los niveles de colesterol plasmático

- a) Los AGS disminuyen el número de receptores hepáticos de LDL afectando de esta manera la depuración de lipoproteínas. Se ha visto que los AGS disminuyen la expresión génica de la proteína del receptor de LDL a nivel hepático lo que lleva al aumento de las LDL circulantes y por ende del colesterol total y LDL<sup>20,21</sup>.
- b) Aumento de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y producción de colesterol LDL. Lin et al<sup>22</sup>, han mostrado que los AGS (C10:0-C18:0) aumentan la actividad de la familia de proteínas que se unen al factor de transcripción del elemento regulador de esteroides (SREBP) y como consecuencia aumenta la transcripción de los genes lipogénicos (FAS, SDC-1). Además estimula la activación del co-receptor nuclear hepático-X/ác. retinoico promoviendo la secreción de VLDL. Al mismo tiempo los AGS disminuyen la degradación intracelular no-proteosomal de la apoproteína B-100. De esta manera el aumento de lipoproteínas enriquecidas con AGS permitiría que dicha partícula escape a ser degradada por esta vía<sup>(23)</sup>. Esto se traduce en un aumento del colesterol total y triglicéridos plasmáticos (TG).

### 2. Reducción del potencial antiinflamatorio de la lipoproteína de alta densidad (HDL)<sup>24</sup>

Estudios *in vitro* han demostrado que células endoteliales de vena umbilical incubadas con HDL provenientes de individuos sometidos a diferentes dietas difieren en su capacidad antiinflamatoria. Es así como aquellas HDL provenientes de sujetos con dietas altas en AGS tienen menos capacidad de inhibir la expresión de marcadores de activación endotelial que aquellas provenientes de sujetos con dietas ricas en AGPI. Esto se debe en parte a que los AGS pueden alterar la composición de los fosfolípidos de las HDL y de esta manera alterar sus funciones.

### 3. Disfunción endotelial

El consumo de dietas ricas en AGS se ha asociado con una mayor reactividad vascular posprandial, mientras que ésta disminuye o no cambia al consumir dietas isocalóricas ricas en AGPI<sup>25</sup>.

### 4. Aumento de la actividad pro-coagulante y disminución de la actividad fibrinolítica

El aumento del factor VII y fibrinógeno y la disminución de los índices de actividad fibrinolítica se han asociado con mayor riesgo de arterioesclerosis. La pérdida de peso y dietas con disminución de la ingesta de grasas totales y saturadas resultan en una disminución del FVIIc y el mejoramiento de la actividad fibrinolítica<sup>26</sup>.

### 5. Aumento de la lipemia posprandial

La ingesta de dietas ricas en AGS de cadena larga (C14-C18 carbonos) elevan la lipemia posprandial, mientras dietas ricas en AGS de cadena corta y media (C2-C14) no producen cambios sustanciales en ella<sup>27</sup>.

Si bien se conoce que niveles de ingesta de AGS mayores al 15% de la ingesta energética diaria puede tener efectos nocivos sobre la ECV, se desconoce actualmente el nivel seguro de ingesta de estos AG y en especial que AGS y en que concentración son necesarios para conservar una salud cardiovascular adecuada. Algunos AGS poseen propiedades específicas asociadas con funciones biológicas. Es así como el ácido mirístico y palmítico participan directamente en dos clases de acilación grasa de proteínas, como parte de fenómenos co-traduccionales<sup>28</sup>. Estos procesos provocarían modificaciones en proteínas que aumentan la replicación y proliferación celulares<sup>29</sup>, activación de la angiogénesis<sup>30</sup>, interacción entre proteínas y membranas y en el tráfico subcelular de proteínas<sup>31</sup>. Si bien estas acciones ocurren normalmente en el organismo, el desequilibrio en el nivel de estos AG podría estimular la acilación de estas proteínas llevando a un aumento de la replicación celular y estimulación de la angiogénesis fenómenos importantes en los procesos neoplásicos e infecciosos. Por lo anterior la inhibición de la miristoilación de estas proteínas está siendo utilizada en la creación de drogas antineoplásicas, antifúngicas y antivirales<sup>28,32,33</sup>.

### Arterioesclerosis y ácidos grasos trans

Los AGT son ácidos grasos poliinsaturados con al menos un doble enlace en la configuración trans. En las fuentes naturales de ácidos grasos el doble enlace carbono-carbono ocurre típicamente en posición cis, más que en la posición trans. Las únicas fuentes de AGT eran los productos lácteos

y las carnes provenientes de rumiantes, en los cuales las bacterias del rumen poseen isomerasas que convierten los dobles enlaces de configuración cis a posición trans. A fines del siglo XIX y comienzos del siglo XX la industria desarrolló procesos de hidrogenación que transforman los AGPI presentes en aceites de semillas oleaginosas (maíz, soya, raps, maravilla) y aceites marinos de pescado en AG parcialmente hidrogenados. A través del proceso de conversión de los AGPI de forma cis en trans se eleva el punto de fusión a valores semejantes a los respectivos AGS lo que permite tener grasas sólidas para uso industrial, que además son más estables frente a la rancidez derivada del efecto de oxígeno.

Estos cambios en configuración no sólo cambian las características químicas de estos AG sino que modifican radicalmente sus propiedades biológicas: alterando las propiedades físicas de la membrana, función de receptores como los del LDL y otros receptores que modulan la actividad de diferentes hormonas<sup>34</sup>. Los AGT se encuentran predominantemente en margarinas, manufactura de mantecas vegetales usadas en frituras comerciales y en alimentos procesados, productos de panificación y repostería entre otros.

Numerosos estudios controlados, metanálisis y

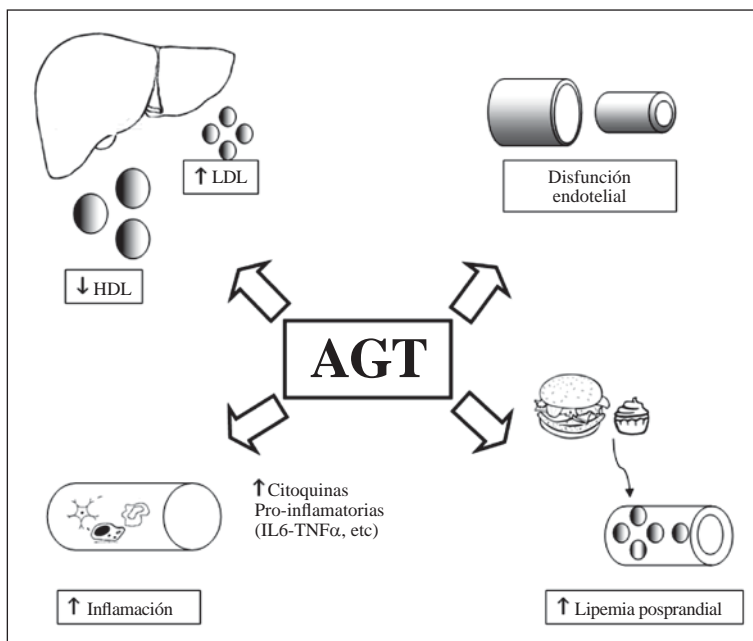
epidemiológicos han demostrado que el consumo de AGT eleva el riesgo de ECV, muerte súbita y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y esta asociación es más fuerte que la observada con AGS<sup>35-37</sup>.

De los isómeros trans los derivados del aceite de pescado, que contienen trans-isómeros C20-22, tienen mayores efectos deletéreos sobre el colesterol LDL y HDL al compararlos con AGT derivados del aceite de soya y mantequilla<sup>38</sup>. Por todo lo anterior éstos han sido considerados particularmente dañinos y su uso ha sido rápidamente reducido o abandonado por la industria alimenticia en países desarrollados<sup>39</sup>, aunque esto puede no ser el caso en otras regiones del mundo menos desarrolladas<sup>40</sup>. De los restantes isómeros trans los AGT de 18 carbonos (trans-C18:1 y trans-C18:2) han demostrado estar más asociados al riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios<sup>41</sup>.

Las principales acciones biológicas de los AGT que llevan a un aumento del riesgo de ECV, basado en la evidencia actual, se detallan a continuación y se presentan en forma resumida en la Figura 2.

### 1. Aumento del colesterol total y disminución del colesterol HDL

Estudios han mostrado que el principal efecto del consumo de AGT es la alteración de los lípidos



**Figura 2.** Acciones biológicas de los ácidos grasos Trans (AGT) que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares. HDL: Lipoproteínas de alta densidad, LDL lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, Lp(a): lipoproteína a, ↑: aumenta, ↓: disminuye.

plasmáticos. Mensink y Katan<sup>42</sup> estudiaron el efecto de los AGT (10% de las calorías totales) sobre los lípidos plasmáticos y los compararon con similares cantidades de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI). Ellos observaron que AGT aumentaron los niveles de colesterol LDL y disminuyeron los niveles de colesterol HDL. Estos resultados han sido confirmados por múltiples estudios internacionales<sup>35-38</sup>.

En un metanálisis con ocho estudios controlados sobre el consumo de AGT<sup>43</sup>, se encontró que cuando los AGT reemplazan 1% del total de calorías dadas por los hidratos de carbono (H. de C.), los niveles de colesterol LDL aumentan en 1,55 mg/dl pero los niveles de colesterol HDL permanecen sin cambios. Este efecto es único al compararlo con otros AGs (incluyendo AGS, AGMI y AGPI) los cuales además de sus efectos sobre colesterol total y LDL aumentan los niveles de colesterol HDL. Lichtenstein et al<sup>44</sup> por su parte en un estudio de consumo con diferentes concentraciones de AGT (0,6 a 6,7% de la energía total), encontraron que el consumo de AGT aumenta linealmente los niveles de colesterol LDL, pero los niveles de colesterol HDL permanecen constantes a niveles bajos de ingestas (0,9-4,2% de la energía total). Sin embargo, a niveles altos de consumo de AGT el colesterol HDL baja.

## 2. Aumento de triglicéridos y Lp(a)

El consumo de AGT afecta los lípidos plasmáticos y lipoproteínas más allá del colesterol LDL y HDL. Comparado con AGMI o AGPI, los AGT aumentan los niveles TG plasmáticos en ayunas<sup>45</sup> y los niveles de Lp(a)<sup>46</sup>. Interesantemente otros factores dietarios (incluyendo otras grasas) al parecer no afectarían los niveles de Lp(a).

## 3. Aumento de la lipemia posprandial

Se ha visto que comidas ricas en AGT elevan la lipemia posprandial. Esto trae como consecuencia una activación de las reacciones de transferencia de colesterol éster las que involucran la transferencia de TG desde lipoproteínas ricas en TG hacia las LDL y HDL, generando LDL y HDL ricas en TG que serán sustratos para la lipasa hepática. Esto lleva a la formación de LDL pequeñas y densas, las cuales son más aterogénicas y por otro lado, a la disminución de los niveles séricos de colesterol HDL ya que las HDL pequeñas son más rápidamente removidas de la circulación<sup>47</sup>.

## 4. Aumento de la inflamación sistémica

Los AGT se han asociado a altos niveles de marcadores inflamatorios circulares como interleuquina 6 y proteína C reactiva. En mujeres sanas la ingesta alta de AGT se asoció a un aumento del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , ICAM-1 y E-selectina (biomarcador de función endotelial) y este resultado fue independiente del efecto de los AGT sobre lípidos plasmáticos<sup>41</sup>.

## 5. Alteración de la función endotelial

Los AGT empeoran la función del endotelio al comparar su efecto con otros AGs. Roos et al<sup>48</sup> observaron que el consumo de una comida enriquecida con AGT o AGS tuvieron efectos adversos similares sobre vasodilatación posprandial mediado por flujo (VMF) de la arteria braquial.

En conclusión existen suficientes estudios en la literatura que apoyan la recomendación de la disminución del consumo AGT, derivados de hidrogenación parcial de aceites, para la prevención de ECV. El Comité de expertos OMS-FAO propone que se debe disminuir la ingesta de AGT a menos de 1% de la energía total ingerida para lograr una real prevención de ECV<sup>9</sup> y el Gobierno de Chile a partir del año 2008 se ha adherido a esta propuesta. Actualmente, se está estudiando cual sería la mejor alternativa para reemplazar los AGT y en un reciente metanálisis se observó que considerando estudios de cohorte el reemplazo por aceites vegetales más que por grasa animal generaría una mayor disminución del riesgo de ECV<sup>45</sup>.

En el caso de los AGS considerando los nuevos conocimientos sobre sus funciones celulares y fisiológicas ya no deben ser considerados "en bloque" en las recomendaciones y debates sobre alimentación. El comité de expertos OMS-FAO<sup>9</sup>, en base a la evidencia disponible a la fecha, recomiendan que la ingesta de AGS no excedan el 10% de la energía diaria y que su reemplazo sea realizado en base a AGPI (n-3 y n-6), de esta manera se lograría una disminución de los niveles de colesterol LDL y de la razón colesterol total/HDL, disminuyendo así el riesgo de ECV. La evidencia también apoya que el reemplazo de AGS por hidratos de carbono no tiene beneficios sobre la salud cardiovascular y podría por el contrario aumentar el riesgo de éstas y favorecer el desarrollo del síndrome metabólico<sup>49</sup>. Desde el punto de vista nutricional, es importante tener en cuenta que



cada AGS posee funciones específicas y que las recomendaciones dietéticas probablemente van a evolucionar hacia recomendaciones individuales de cada uno de ellos.

## Referencias

1. Ministerio de Salud. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Disponible en: <http://deis.minsal.cl>
2. Ignarro L. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2-16.
3. Khalil M, Wagner W, Goldberg I. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2211-8.
4. Keys A, Anderson J, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957; 273: 959-66.
5. Kritchevsky D. History of recommendations to the public about dietary fat. *J Nutr* 1998; 128: 449-52.
6. Erkkilä A, Mello V, Rise Rus U, Laaksonen D. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: An epidemiological approach. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 172-87.
7. Mann J, Hermansen K, Vessby B, Toeller M. Evidence-based nutritional recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications: a European perspective. *Diabetes Care* 2002; 25: 1256-8.
8. Lichtenstein A, Appel L, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch H, et al. Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2186-91.
9. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition, 10-14 November, 2008, WHO, Geneva. Disponible en [http://www.who.int/nutrition/topics/FFA\\_summary\\_rec\\_conclusion.pdf](http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_rec_conclusion.pdf)
10. Keys A. 1980. "Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease." Cambridge, MA: Harvard University Press.
11. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study *Prev Med* 1995; 24: 308-15.
12. Hu F, Stampfer M, Mansonm J, Rimm E, Colditz G, Rosner B, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-9.
13. Kushi L, Lew R, Stare F, Ellison C, El Lozy M, Bourke G, et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985; 312: 811-8.
14. Posner B, Cobb J, Belanger A, Cupples L, D'agostino R, Stokes J. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1181-7.
15. Goldbourt U, Yaari S, Medalie J. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993; 82: 100-21.
16. Siri-Tarino Pw, Sun Q, Hu Fb, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-46.
17. Gillman M, Cupples L, Millen B, Ellison R, Wolf P. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 1997; 278: 2145-50.
18. Kris-Etherton P, Yu S. Individual fatty acids on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1628S-44S.
19. Hu F, Stampfer M, Manson J, Ascherio A, Colditz G, Speizer F, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1001-8.
20. Matthan N, Welty F, Barrett P, Harausz C, Dolnikowski G, Parks J, et al. Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein apoA-I catabolism and decreases low-density lipoprotein apoB-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1092-7.
21. Horton JD, Jennifer A, Cuthbert JA, Spady DK. Dietary fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels. *J Clin Invest* 1993; 92: 743-9.
22. Lin J, Yang R, Tarr P, Wu P, Handschin, C, Li S, et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP. *Cell* 2005; 120: 261-73.
23. Osterud B, Bjorklid E. Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev* 2003; 83: 1069-112.
24. Nicholls S, Lundman P, Harmer J, Cutri B, Griffiths K, Rye K, et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 48: 715-20.
25. Keogh J, Grieger J, Noakes M, Clifton P. Flow-mediated dilatation is impaired by a high-saturated fat diet but not by a high-carbohydrate diet. *Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol 2005; 25: 1274-9.
26. Delgado-Lista J, López-Miranda J, Cortés B, Pérez-Martínez P, Lozano A, Gomez-Luna R, et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 317-22.
  27. Sanders TA. Dietary fat and postprandial lipids. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 445-51.
  28. Bhatnagar Rs, Fütterer K, Waksman G, Gordon JI. The structure of myristoyl-CoA:protein N-myristoyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1441: 162-72.
  29. Ducker CE, Upson JJ, French KJ, Smith CD. Two N-myristoyltransferase isozymes play unique roles in protein myristoylation, proliferation, and apoptosis. *Mol Cancer Res* 2005; 3:463-76..
  30. Isenberg J, Jia Y, Fukuyama J, Yu C, Nghiem K, Monsale J, et al. Thrombospondin-1 inhibits nitric oxide signaling via CD36 by inhibiting myristic acid uptake. *J Biol Chem* 2007; 282: 15404-15.
  31. Mitchell D, Vasudevan A, Linder M, Deschenes R. Protein palmitoylation by a family of DHHC protein S-acyltransferases. *J Lipid Res* 2006; 47: 1118-27.
  32. French KJ, Zhuang Y, Schrecengost Rs, Copper Je, Xia Z, Smith CD. Cyclohexyl-octahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-based inhibitors of human N-myristoyltransferase-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 340-7.
  33. Lodge JK, Jackson-Machelski E, Devadas B, Zupec ME, Getman DP, Kishore N, et al. N-myristoylation of Arf proteins in *Candida albicans*: an in vivo assay for evaluating antifungal inhibitors of myristoyl-CoA: protein N-myristoyltransferase. *Microbiology* 1997; 143: 357-66.
  34. Emken E. Nutrition and biochemistry of trans and positional fatty acid isomers in hydrogenated oils. *Ann Rev Nutr* 1984; 4: 339-76.
  35. Mozaffarian D, Katan M, Ascherio A, Stamler J, Willett W. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-13.
  36. Willett W. Trans fatty acids and cardiovascular disease epidemiological data. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 5-8..
  37. Muller H, Jordal O, Kierulf P, Kirkhus B, Pedersen J. Replacement of partially hydrogenated soybean oil by palm oil in margarine without unfavorable effects on serum lipoproteins. *Lipids* 1998; 33: 879-87.
  38. Muller H, Jordal O, Seljeflot I, Kierulf P, Kirkhus B, Ledsaak O, et al. Effect on plasma lipids and lipoproteins of replacing partially hydrogenated fish oil with vegetable fat in margarine. *Br J Nutr* 1998; 80: 243-51.
  39. Johansson L, Borgejordet A, Pedersen J. Trans fatty acids in the Norwegian diet. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 760-3.
  40. Valenzuela A, Uauy R. Consumption pattern of dietary fats in Chile: n 6 and n 3 fatty acids. *Int J Food Sci Nutr* 1999; 50: 127-33.
  41. López-García E, Schulze M, Meigs J, Manson J, Rifai N, Stampfer M, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005; 135: 562-6.
  42. Mensink R, Katan M. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323: 439-45.
  43. Mensink R, Zock P, Kester A, Katan M. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-55.
  44. Lichtenstein A, Ausman L, Jalbert S, Schaefer E. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1933-40.
  45. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S22-S33.
  46. Clevidence B, Judd J, Schaefer E, Jenner J, Lichtenstein A, Muesing R, et al. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or transmonounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1657-61.
  47. Gatto LM, Sullivan DR, Samman S. Postprandial effects of dietary trans fatty acids on apolipoprotein(a) and cholesteryl ester transfer. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1119-24.
  48. De Roos N, Siebelink E, Bots M, Van Tol A, Schouten E, Katan M. Trans monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids have similar effects on postprandial flow-mediated vasodilation. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 674-9.
  49. Siri-Tarino Pw, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 384-90.