

De la hipótesis grasa al modelo carbo-oleoso

Julio César Montero

RESUMEN

La epidemia de enfermedad cardiovascular (ECV) fue –y sigue siendo en los medios masivos y profesionales– atribuida a nutrientes contenidos en alimentos naturales, principalmente grasa saturada y colesterol. Las conclusiones del *Estudio de los siete países* dieron lugar a la “hipótesis lipídica”, que fue aplicada aun cuando los resultados de estudios inmediatos no la convalidaron. Los cambios alimentarios propuestos apuntaron a limitar la ingesta de grasas saturadas y de colesterol (carnes, lácteos, huevos). El conjunto de estas recomendaciones fue imperfecto, aun para conseguir los objetivos de la hipótesis lipídica. En parte porque las grasas saturadas de carnes y lácteos estaban siendo sustituidas inadvertidamente en los aceites agregados y en las grasas sólidas (margarinas industriales y *shortening*) empleados en la preparación de comestibles procesados que accesoriamente contenían carbohidratos para reemplazar las calorías de las grasas saturadas.

En aquellos países que han adoptado el nuevo modelo, las estadísticas muestran aumento de la ECV, mientras que estudios actuales no han podido comprobar las afirmaciones de la hipótesis lipídica.

Los efectos cardiovasculares de los ácidos grasos esenciales incorporados como sustitutos de las grasas animales deberían ser considerados.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular y nutrición, grasas saturadas y enfermedad cardiovascular, grasa animal y enfermedad cardiovascular, alimentos animales y aterosclerosis.

FROM DE LIPID HYPOTHESIS TO THE CARBO-OILY MODEL

ABSTRACT

The epidemic of cardiovascular disease (CVD) was –and still is in media– attributed to dietary factors present in natural foods, mainly saturated fat and cholesterol. The conclusions of the *Seven Countries Study* led to the ‘*lipid hypothesis*’, which was applied even when the results of succeeding studies did not validate it. The proposed changes aimed at limiting the intake of saturated fats and cholesterol from healthy foods (meat, dairy, eggs). These recommendations were imperfect, even to achieve the objectives of the lipid hypothesis. Saturated fats from meat and dairy products were being inadvertently replaced by hydrogenated oils and solid fats (margarines and industrial shortening) and were used in the preparation of processed food containing carbohydrates (proposed to replace the calories from saturated fats). Statistics show increased CVD in countries that have adopted this new model and the most recent studies have failed to substantiate the claims of the lipid hypothesis. Cardiovascular effects of fatty acids incorporated as animal fat substitutes, especially those known as essential, should be further investigated.

Key words: cardiovascular disease and nutrition, saturated fat and cardiovascular disease, animal fat and cardiovascular disease, animal food and atherosclerosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(3): 90-95.

INTRODUCCIÓN

La epidemia de enfermedad cardiovascular comenzada en la segunda mitad del siglo XX justificó cambiar el paradigma alimentario, partiendo de la premisa de que la alimentación –más que el tabaquismo– era su causa. El modelo cuestionado en ese momento jerarquizaba lácteos y carnes por considerarlos alimentos saludables y protectores de carencias.

ANTECEDENTES - LA HIPÓTESIS LIPÍDICA

En el comienzo de los 60 empezó una investigación en 22 países para establecer una posible relación entre hábitos alimentarios y el desarrollo de ECV. De esos datos fueron seleccionados los de Estados Unidos, Japón, Finlandia,

Holanda, la ex Yugoslavia, Italia y Grecia, cuyo procesamiento y análisis dio origen al llamado *Estudio de los siete países*, publicado en *Circulation* en abril de 1970 con el título *Coronary Heart Disease in Seven Countries*. Los tres países con costa mediterránea tenían la menor tasa de mortalidad cardiovascular y la mayor expectativa de vida, aun siendo elevada la ingesta total de grasas (40% de las calorías) y la prevalencia de obesidad, al menos en Grecia y Creta.

Los autores del estudio atribuyeron a la ingesta de grasa saturada la producción de enfermedad coronaria, argumentando que aumentaba el colesterol circulante y que este terminaba depositándose en las arterias como placas de ateroma, propuesta conocida como “hipótesis lipídica”. El argumento se vio fortalecido por la observación de ateromatosis coronaria en jóvenes con hipercolesterolemia familiar homocigota, aunque esta afección se debe a una alteración autosómica genética, sin relación con la alimentación. También la causal-

Recibido 3/10/2014

Aceptado 2/12/2014

Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA)
Correspondencia: julio.montero8@gmail.com

dad de la ECV ha sido asociada con enfermedades y condiciones clínicas diversas como diabetes, síndrome metabólico, bajo c-HDL, hipertrigliceridemia, obesidad, hipertensión, tabaquismo, homocisteinemia, hipovitaminosis D, anticonceptivos, hiperinsulinismo, inhibición de ciclooxigenasas, sedentarismo, entre cuyos particulares y variados mecanismos fisiopatológicos se diluyen y superponen los atribuidos a la grasa y al colesterol ingeridos.

Hoy, el *Estudio de los siete países* sería metodológicamente cuestionable. Sus datos provinieron de 12 770 varones entre 40 y 59 años, que tenían entre 29 y 48 años en 1945, cuando finalizó la Segunda Guerra, y entre 23 y 42 años a su comienzo. Por este motivo la población estudiada estuvo sometida a situaciones y a condiciones de vida inusuales —estrés, incertidumbres diversas, cambios alimentarios, traslados, pérdidas, etc. aun desde antes del comienzo del conflicto bélico—, durante un lapso suficientemente prolongado como para sesgar los datos obtenidos. Accesoriamente, las conclusiones del estudio se hicieron extensivas a la población femenina, que no había sido investigada.

Además, los datos de las 22 poblaciones no correlacionaron mayor consumo de grasa saturada con aumento de mortalidad de causa coronaria, si bien esta correlación existió para los datos de los 7 países elegidos. No obstante, la diversidad cultural y ambiental de sus poblaciones impide asegurar que el consumo de grasa saturada era la diferencia entre ellas. Es ejemplo la elevada ingesta de pescado (200 g/d) entre los pescadores japoneses de Ushibuka mientras que era de 10 a 100 g entre los de otras regiones.¹

La figura 1 muestra la línea de correlación entre consumo de grasas animales (principalmente carnes y lácteos) y mortalidad cardiovascular, según la comparación intercultural observada en los países del Estudio. En cambio, si se analizan los datos pertenecientes a poblaciones de cultura similar (y los de otros no seleccionados) (zona sombreada en la figura 1), la correlación desaparece.²

Incluso algunas contradicciones internas, en los datos de los países seleccionados, no respaldaron la hipótesis: entre los finlandeses del Este y del Oeste, con similar genética, hábitos de vida y nivel de colesterol, hubo notable diferencia en la mortalidad cardiovascular, en tanto que los del Este, con igual ingesta de grasa (40%) que Estados Unidos, Zutphen y Creta difirieron sustancialmente en la mortalidad coronaria.³

La aceptación de las conclusiones del *Estudio de los siete países* impulsó un cambio alimentario hacia un modelo con menos alimentos de origen animal y más rico en almidones y en aceites, preferidos porque sus calorías eran hidrocarbonadas y no grasas y porque su abundancia en ácidos grasos poliinsaturados permitía sustituir a los saturados.

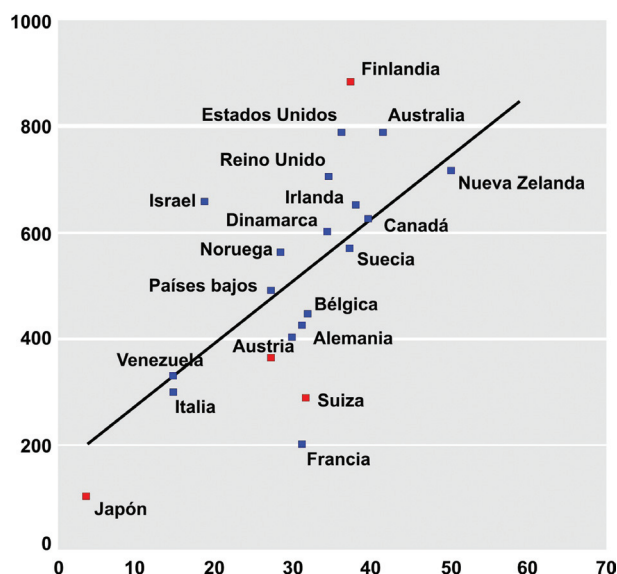


Figura 1. Comparación intercultural (línea ascendente) e intra-cultural (zona oscura) de mortalidad por enfermedad coronaria cada 100 000 varones (eje vertical) y proporción de ingesta energética a partir de carnes y lácteos (eje horizontal).

LA EVIDENCIA NO PARECE RESPALDAR LA HIPÓTESIS

Aun sin pruebas previas podría darse que los cambios alimentarios hubieran reducido la tasa de ECV. Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ECV encabeza las causas de muerte, aun cuando la alimentación ha cambiado en la dirección indicada. En 2005, tras 20 años de seguimiento, los datos de 78 778 mujeres del estudio de las Nurse's señalaban que la ingestión de grasas saturadas, ajustada para factores de riesgo dietarios y no dietarios, no era un predictor estadísticamente significativo de enfermedad coronaria,⁴ y los datos del estudio Framingham no habían podido establecer diferencias en el monto ni en el tipo de grasa consumida entre los que tenían un colesterol muy bajo (menor de 170 mg/dL) respecto de los que lo tenían muy elevado (más de 300).⁵

Tras treinta años de seguimiento, el estudio Framingham comprobó que los varones de más de 47 años, con colesterol bajo, tuvieron mayor mortalidad que aquellos con colesterol elevado. Adicionalmente, en aquellos en quienes el colesterol había decrecido espontáneamente en esos 30 años había aumentado el riesgo de morir por enfermedad cardíaca, respecto de aquellos en los que no había aumentado (por cada mg % de caída en el colesterol la mortalidad coronaria y total se incrementó 11%).^{6,7}

Después de 25 años, el *Estudio de los siete países* reconoció que el colesterol por sí solo no predice el riesgo absoluto de enfermedad coronaria.

No obstante, las grasas saturadas siguieron figurando como responsables y también la recomendación de, al igual que las totales, reducirlas.⁸

El *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) de principios de los 70 fue diseñado sobre una muestra de 350 000 varones con alto riesgo para ECV con el propósito de evidenciar la relación entre factores de riesgo: tabaco, hipertensión, colesterol con mortalidad por ECV. Se seleccionaron 12 866 sujetos entre 37 y 57 años, sin historia o evidencia de ECV.

Esta muestra fue aleatorizada para recibir cuidados habituales (grupo control) o dieta reducida en colesterol (300 mg/d al principio, luego 250); en grasas saturadas (10% al principio, luego 8%) y en calorías; control de la presión arterial y consejo antitabáquico (grupo intervención).

La tasa de mortalidad por enfermedad coronaria y por todas las causas no fue significativamente diferente entre los dos grupos, aunque la mortalidad fue mayor en el grupo intervención debido al incremento de accidente cerebrovascular, cáncer, suicidios y violencia.⁹

A partir de datos del MRFIT se calculó que la reducción dietaria de la colesterolemia total desde 250 a 220 mg/dL en los siguientes 6 años podía evitar 0,8% de mortalidad por ataque cardíaco (4 casos cada mil varones).⁵

En el estudio *ENHANCE*, la inhibición de la absorción del colesterol con ezetimibe no redujo la tasa de ECV, sugiriendo que el beneficio del uso de estatinas se debería a efectos distintos que la disminución de la colesterolemia.¹⁰

El *Coronary Primary Prevention Trial*, que vigiló casi 500 000 varones durante 7,4 años, no mostró diferencia significativa entre los tratados para reducir el colesterol respecto de los no tratados,¹¹ mientras que el *Women's Health Initiative* demostró, otra vez en mujeres, la inexistencia de relación entre alimentación más pobre en grasas y la reducción significativa del riesgo de enfermedad coronaria, cardiovascular, accidente cerebrovascular y de algunos cánceres.¹²

Del estudio *WHO-MONICA (Monitoring Trends in Cardiovascular Disease)*, M. Krendick hizo notar que Suiza –cuya población tiene el más elevado nivel de colesterol– presenta un tercio de la tasa de enfermedad cardíaca que el Reino Unido.¹³

*La paradoja francesa*¹⁴ fue un estudio comparativo de mortalidad en distintos países. En la población de Francia, de elevado consumo de grasas animales, no se comprobó correlación entre el consumo de grasa saturada y mayor mortalidad de causa coronaria. La falta de esta asociación fue observada también en poblaciones originarias cuya alimentación tradicional era notablemente elevada en grasas, especialmente saturadas¹⁵ como Fulani¹⁶ y Masai^{17,18} y aun en otras cuya dieta correspondía a la de la transición nutricional, más rica en comestibles procesados, como Austria, Finlandia, Bélgica, Holanda, Suiza y Francia.¹⁹ Estos datos no deberían sorprender teniendo en cuenta que en 1963 el estudio *Western Electric Company* había informado 88 casos coronarios de los cuales 14 provenían del grupo perteneciente al 15% de mayor

consumo de grasas, mientras que 16 pertenecían al de menor consumo.²⁰

En 2009, los metanálisis de Mente y cols.,²¹ de Skeaff y cols.,²² y de Jakobsen y cols.,²³ en 2010 los de Siri-Tarino y cols.,²⁴ en 2011 el de Astrup y cols.,²⁵ y en 2014 el de Chowdhury y cols.,²⁶ no encontraron correlación entre consumo de grasas saturadas y ECV, mientras la OMS en su informe de 2010, *Grasas y ácidos grasos en nutrición humana*, afirma que no existe especial relación entre grasa saturada y grasa total con ECV y obesidad, respectivamente.²⁷

LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL

El reemplazo de las grasas saturadas y del colesterol por almidones y grasas insaturadas fue posible debido a cambios en la selección de las comidas, y en sus componentes. Los principales alimentos y grasas animales (carnes, huevos, leche), ciertos procesados (lácteos enteros) y algunas comidas tradicionales perdieron prestigio y fueron sustituidos por comestibles de menor contenido graso o en los que las grasas saturadas habían sido reemplazadas, como las de la leche en la manteca por el aceite vegetal hidrogenado en las margarinas (Fig. 2).

Carnes, huevos y leche entera fueron reemplazados por almidones, aceites y sustitutos descremados, mientras los efectos debidos a la viscosidad de los betaglucanos de la fibra de avena fueron concedidos al resto de los cereales, como atenuantes de riesgos metabólicos.

Ciertos nutrientes refinados (almidones, aceites y fibra), combinados en proporciones variables bajo una gran diversidad de apariencias o integrando platos de cocina, fueron los reemplazos de las grasas saturadas y del colesterol animal. El reemplazo de las calorías de las grasas con las de carbohidratos y/o de aceites no parece convenir a una población en la que sobrealimentación, obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia y déficit nutritivo figuran entre sus amenazas. En el mejor de los casos sería más adecuado evitarlas, sin sustituirlas.

EL CONSUMO DE GRASAS Y ACEITES AGREGADOS EN ESTADOS UNIDOS AUMENTÓ 63% ENTRE 1970 Y 2005

Grasas y proteínas, reunidas en alimentos de alta calidad

Peso del producto (porcentual por persona)

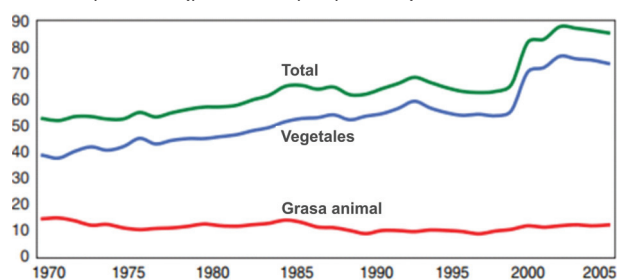


Figura 2. Fuente: USDA, ERS Food Availability (Per Capita) Data System. http://www.ers.usda.gov/media/210681/eib33_1_.pdf

nutricional fueron reemplazadas por almidones, disacáridos (azúcar), monosacáridos (glucosa, fructosa) y aceites, pobres en proteínas y en micronutrientes, cuyo principal vehículo fueron harinas y las preparaciones que las incluyen o bien fueron agregados a innumerables combinaciones y preparaciones. Las ensaladas, aun siendo vehículos de sodio y de aceites (ricos en omega 6 y en grasa saturada), se convertían en ícono de ‘alimentación saludable’.

El resultado de esta política alimentaria sobre el consumo fue reflejado por la *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2007*: el 70% de las calorías de las mujeres de la Argentina provinieron de comestibles procesados o fueron ‘agregadas’ como endulzantes y aderezos. Tal vez por eso, la composición porcentual en carbohidratos, proteínas y cuerpos grasos—si bien cumple las proporciones propuestas por los referentes de salud— presentan notable inadecuación nutritiva.

Ni los datos de esta Encuesta ni los de la de *Factores de Riesgo 2013* indican mejor estado de nutrición ni de salud general, sin evidencia de reducción de ECV ni de otras enfermedades crónicas no transmisibles atribuidas a la alimentación.

Las *Guías Alimentarias Norteamericanas 2010*, voceras de la transición nutricional, indican 180% de exceso de grasas sólidas y azúcares agregados; de 100% para cereales refinados; de 10% para grasas saturadas y de 49% para el sodio, lo que hace suponer que la disminución del consumo de grasa de carnes y el paso a lácteos descremados fue compensada por grasas sólidas aportadas por productos elaborados.

Según esta Guía, los cinco principales contribuyentes para estos excesos fueron: postres basados en cereales, productos de panadería, frituras (especialmente de pollo), pizzas y gaseosas comunes.

La maniobra de descartar la grasa de la carne vacuna—que contiene 40% de ácido oleico—, priva al consumidor de la segunda fuente alimentaria (después del aceite de oliva) de ácido oleico, superando al que contienen los aceites de uva (15%), girasol (19%), soja (24%) y maíz (28%).

La facilidad e invisibilidad con que la grasa desechada de las carnes suele ser compensada se debe a que el contenido graso del corte vacuno promedio es escaso (5-7%, de los cuales 50% son ácidos grasos saturados, o sea 2,5 a 3,5%), mientras que en las galletitas—de las que la Argentina es primer consumidor mundial ‘per cápita’—, las grasas rondan el 10%, y pueden superar el 20% en algunos productos, que en su composición cuentan con un 20-30% de ácidos grasos saturados.

Adicionalmente, los aceites de oliva y de semillas (maíz, girasol, uva) contienen al menos 12% de ácidos grasos saturados, mientras que las margarinas y las grasas industriales,²⁸ utilizadas en los productos procesados (panadería, pastelería y golosinas), además de sus grasas saturadas son ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega 6 (ácido

linoleico) reflejado por su aumento en las membranas celulares, tejido adiposo y leche materna.

Debido a que el organismo regula la síntesis de las grasas no esenciales (omega 9 [ácido oleico] y saturadas), su proporción en los fosfolípidos de las membranas celulares se mantiene constante sean o no ingeridas estas grasas—lo que garantiza la estabilidad estructural de las membranas. En cambio, depende del aporte alimentario la proporción de los esenciales omega 6 y omega 3 en las membranas,²⁹ que se comportan como un reservorio de precursores para síntesis de diversas sustancias con actividad biológica.

Por ser el ácido linoleico el predominante en los aceites de semilla se convierte en el sustrato mayormente disponible para fosfolipasas, ciclooxigenasas y lipooxigenasas que sintetizan tromboxanos, leucotrienos, prostaglandinas, ácido araquidónico, canabinoides y “epoxi” derivados.

Así, este omega 6 se ve implicado en mecanismos relacionados con eventos cardiovasculares, inflamación crónica, obesidad, hipertensión y cáncer. La elevación de la relación omega 6/omega 3¹¹ observada en la alimentación de los últimos años y su traducción en la composición de las membranas celulares parece más vinculada con la aterogénesis y la trombogénesis que el colesterol y las grasas saturadas, debido a la transformación de los omega 6 en ácido araquidónico, potencialmente proinflamatorio y procoagulante.^{30,31}

Coincidentemente, el reciente metanálisis de Chowdhury y cols. sobre ácidos grasos dietarios y circulantes y riesgo coronario no soporta las directrices que alientan el consumo de grasas poliinsaturadas.²⁶

El enroque de las calorías grasas por calorías oleosas, en el marco del modelo alimentario vigente, dudosamente contribuye a la reducción de la ingesta de grasas saturadas, sino más bien cambia su origen y posiblemente impide el descenso de las calorías totales.

La persistencia de la recomendación de reducir las grasas saturadas mediante la supresión de carne vacuna y la indicación de aceites debería ser revisada ya que—al menos en la Argentina— por ser los aceites la primera fuente alimentaria de cuerpos grasos lo son también de grasa saturada, según datos de Britos y cols. (Tabla 1).³²

Contrariamente, la dieta mediterránea, cuya abundancia en grasas puede superar el 45% de las calorías, es recomendada por sus efectos cardiovasculares y mejoradores de la glucemia, relacionados con el aceite de oliva,³³ mientras que la dieta Atkins—cuyas grasas (con alta participación de las saturadas) aportan al menos un 70% de la energía—mejora el perfil metabólico por sobre el de la dieta recomendada por la Asociación Estadounidense del Corazón y la severamente hipograsa de Ornish.³⁴ Coincidiendo, no fue posible predecir riesgo coronario a partir de la grasa saturada aportada por las comidas.²⁵

Estos datos abren interrogantes sobre los efectos saludables de las grasas, especialmente si el modelo alimentario

Tabla 1. Lista de alimentos de mayor incidencia en el consumo de los nutrientes para limitar

Calorías	Grasas totales	Grasas saturadas	Sodio
Pan	Aceite	Leche y yogur	Pan
Leche y yogur	Leche y yogur	Carne vacuna	Fiambres
Azúcar	Carne vacuna	Queso	Galletitas
Carne vacuna	Queso	Manteca	Jugos artificiales
Fideos	Fiambres	Galletitas	Queso
Aceite	Manteca	Factura y repostería	Carne vacuna
Galletitas	Galletitas	Pollo	Pastas rellenas
Facturas y repostería	Facturas y repostería	Huevo	Manteca
Gaseosas	Pollo	-	Pollo
Papa	Huevo	-	Conservas
Golosinas	Aderezos	-	Huevo
Pollo	-	-	-

global es menos estimulante de la secreción de insulina. Bajo esta condición, los ácidos grasos circulantes, sean exógenos o endógenos, ponen en marcha mecanismos dependientes de su unión al receptor de proliferación

peroxisomal activado alfa (PPAR α), como el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), y de intermediarios (FOXO) que activan distintas sirtuinas, todos relacionados con salud y longevidad.³⁵

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Kromhout D, Keys A, Aravanis C, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(5):889-94.
- Le Fanu J. The case of the missing data. *BMJ.* 2002;325(7378):1490-3.
- Garrow JS, James WP. Human nutrition and dietetics. 9th ed. London: Churchill Livingstone; 1993. p.622.
- Oh K, Hu FB, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(7):672-9.
- Taubes G. Good calories, bad calories. New York: Anchor Books; 2008. p.85.
- Rosch PJ. Cholesterol does not cause coronary heart disease in contrast to stress. *Scand Cardiovasc J.* 2008;42(4):244-9.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA.* 1987;257(16):2176-80.
- Garrow JS, James WP. Human nutrition and dietetics. 9th ed. London: Churchill Livingstone; 1993. p.772.
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA.* 1982;248(12):1465-77.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1431-43. Errata en: *N Engl J Med.* 2008;358(18):1977.
- Lands B. A critique of paradoxes in current advice on dietary lipids. *Prog Lipid Res.* 2008;47(2):77-106.
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295(6):655-66.
- Harcombe Z. The obesity epidemic: what caused it? How can we stop it? Caldwell: Columbus Publishing; 2010. p.107-110.
- Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart.* 2004;90(1):107-11.
- Datz T. Eating processed meats, but not unprocessed red meats, may raise risk of heart disease and diabetes [Internet]. [Boston, MA]: *Harvard School of Public Health; 2010 may 17.* [Citado: 19/01/2015]. Disponible en: <http://www.hsph.harvard.edu/news/press-releases/processed-meats-unprocessed-heart-disease-diabetes/>.
- Glew RH, Williams M, Conn CA, et al. Cardiovascular disease risk factors and diet of Fulani pastoralists of northern Nigeria. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(6):730-6.
- Mann GV, Spoerry A, Gray M, et al. Atherosclerosis in the Masai. *Am J Epidemiol.* 1972;95(1):26-37.
- Ho KJ, Biss K, Mikkelsen B, Lewis LA, et al. The Masai of East Africa: some unique biological characteristics. *Arch Pathol.* 1971;91(5):387-410.
- Petersen S, Peto V, Ryner M. European cardiovascular disease statistics: 2005 edition [Internet]. Oxford: University of Oxford. Department of Public Health; 2005. [Citado: 19/01/2015]. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/en/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CARDIOPATIA/opsc_est3.pdf.
- Paul O, Lepper MH, Phelan WH, et al. A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation.* 1963;28:20-31.
- Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-69.

22. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):173-201.
23. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1425-32.
24. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):535-46.
25. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):684-8.
26. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406. Errata en: *Ann Intern Med.* 2014;160(9):658.
27. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation: 10-14 November 2008 [Internet]. Rome: FAO; 2010. (FAO food and nutrition paper; 91). [Consulta: 19/01/2015]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/013/i1953e/i1953e00.pdf>
28. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Disponible en: <https://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>
29. Hulbert AJ, Turner N, Storlien LH, et al. Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2005;80(1):155-69.
30. Sears B, Ricordi C. Anti-inflammatory nutrition as a pharmacological approach to treat obesity. *J Obes.* 2011;2011. pii: 431985.
31. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, et al. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;104(11):1586-600.
32. Britos S, Saravi A, Vilella F. Buenas prácticas para una alimentación saludable de los argentinos. Buenos Aires: Fundación Bunge y Born; Universidad de Buenos Aires: Facultad de Agronomía; 2010. p. 24.
33. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1-11.
34. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297(9):969-77. Errata en: *JAMA.* 2007;298(2):178.
35. Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(1):42-52.