



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EFFECTOS METABÓLICOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA LECHE

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA EN ALIMENTOS**

PRESENTA

KARLA YARENI MUÑOZ ÁLVAREZ

ASESORA

MARÍA EUGENIA FRIGOLET VÁZQUEZ VELA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Iliana Elvira González Hernández
VOCAL: Profesora: Paola Viridiana León Mimila
SECRETARIO: Profesora: María Eugenia Frigolet Vázquez Vela
1er. SUPLENTE: Profesor: Ignacio González Sánchez
2° SUPLENTE: Profesor: José Pedraza Chaverri

LUGAR EN EL QUE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Unidad Periférica, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Obesidad y Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ASESOR DEL TEMA:

María Eugenia Frigolet Vázquez Vela

SUSTENTANTE (S):

Karla Yareni Muñoz Álvarez

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química

A la Unidad Periférica, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Obesidad y Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

A la Dra. María Eugenia Frigolet Vázquez Vela, asesora de esta tesis

A la Dra. Ruth Gutiérrez Aguilar, quién pertenece a la División de Investigación de la Facultad de Medicina, UNAM y es la responsable del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Obesidad y Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

A los miembros del jurado

Índice

Lista de abreviaturas	v
1. Introducción	1
1.1 Composición de la leche	1
1.2 Beneficios del consumo de la leche en la salud	2
2. Marco teórico	3
2.1 Perfil lipídico de la leche bovina	5
3. Los ácidos grasos con efectos benéficos en el metabolismo.....	7
4. Metodología	9
5. Resultados	11
5.1 Los ácidos grasos de la leche y enfermedades metabólicas.....	11
5.2 Obesidad y sobrepeso	11
5.3 Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.....	13
5.4 Dislipidemia y enfermedades cardiovasculares	16
5.5 Los ácidos grasos de la leche y la microbiota.....	27
5.5.1 Efectos directos de los ácidos grasos de la leche en la microbiota intestinal	27
5.5.2 Efectos indirectos de los ácidos grasos de la leche en la microbiota intestinal	30
6. Discusión.....	33
7. Conclusiones	48
8. Referencias	49

Lista de abreviaturas

AGPI, Ácido graso poliinsaturado

AGCC, Ácido graso de cadena corta

ALC, Ácido linoleico conjugado

AGS, Ácido graso saturado

ECV, Enfermedades cardiovasculares

DT2, Diabetes tipo 2

AG, Ácido graso

AGCM, Ácido graso de cadena mediana

MGGL, Membrana globular de la grasa de leche

AP, Ácido palmítico

AGMI, Ácido graso mono insaturado

APD, Ácido pentadecanoico

AHD, Ácido heptadecanoico

TP, Ácido *trans*-palmitoleico

TV, Ácido *trans*-vaccénico

OAS, Obesidad sagital abdominal

CP, Ácido *cis*-palmitoleico

AL, Ácido linoleico

HYA, Ácido 10-hidroxi-*cis*-12-octadecenoico

γ HYA, Ácido 10-hidroxi-6(Z), 12(Z)-octadecadienoico

KetoA, Ácido 10-oxo-*cis*-12-octadecenoico

γ KetoA, Ácido 10-oxo-6(Z),12(Z)-18:2

Keto C, Ácido 10-oxo-trans-11-octadecenoico

Keto B, Ácido 10-oxo-octadecanoico

HYB, Ácido 10-hidroxi-octadecanoico

1. Introducción

La leche bovina es un alimento que ha tenido un papel fundamental en la dieta a lo largo de la historia de la humanidad. Los historiadores estiman que la ordeña de vacas y el consumo de leche bovina tuvo su origen hace alrededor de 8,000 a 10,000 años (Bellwood, 2007). Se cree que esta práctica inició en Asia, para luego continuar distribuyéndose a lo largo del sur de Asia, hasta llegar a Europa (ProCon.Org, 2019). A su vez, el consumo de la leche bovina se estableció en el continente americano junto con la llegada de los europeos (Valenze, 2020).

Actualmente, esta actividad permanece en muchos países y culturas alrededor del mundo; de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés), más de 6 mil millones de personas en el mundo consumen leche y productos lácteos, siendo India el mayor productor (FAO, 2021a). Se espera que durante la próxima década el consumo de leche y productos lácteos aumente debido a la gran demanda dentro de los países en desarrollo, ya que posee un gran valor nutrimental y por ende tiene efectos en el crecimiento (German & Dillard, 2006; WHO, 2005).

1.1 Composición de la leche

La leche es un alimento que posee gran complejidad, ya que es una fuente dietaria muy importante de nutrimentos orgánicos e inorgánicos. Consiste principalmente en agua (87%), carbohidratos (5%, siendo la lactosa su componente más abundante), proteínas (3.5%) y lípidos (3%). Contiene una cantidad importante de nutrimentos inorgánicos como calcio (1275 ± 1.5 mg/kg), magnesio (137.0 ± 0.2 mg/kg), potasio (1499.6 ± 1.4 mg/kg), fósforo (911.7 ± 1.3 mg/kg) y sodio (437.4 ± 0.6 mg/kg) (Manuelian *et al.*, 2018). La leche y sus derivados son fuentes importantes de retinol (vitamina A, 0.7-1.3 mg/kg), riboflavina (vitamina B2, 1.8 mg/kg), ácido pantoténico (3.5 mg/kg), y calciferol (0.1–0.8 µg/kg) la forma más importante de vitamina D (Fox *et al.*, 2015; Manuelian *et al.*, 2018; Walstra *et al.*, 2005).

Los lípidos de la leche están conformados por un 62% de ácidos grasos saturados (AGS), 29% mono insaturados y 4% de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), además de contener entre 7-8% de ácidos grasos de cadena corta (AGCC, 4:0-6:0).

Recientemente se ha demostrado que hay componentes bioactivos de la leche de vaca que tienen influencia en la salud humana. Algunos de estos componentes son las inmunoglobulinas, enzimas, oligosacáridos, péptidos, la membrana globular de grasa de la leche y los factores de crecimiento. Por ejemplo, se han encontrado que hay proteínas de la membrana globular de grasa de leche podría tener influencia en el sistema inmune (Astrup *et al.*, 2019; Fardet *et al.*, 2019; Fontecha *et al.*, 2020; Mozaffarian, 2019^a), así como esfingolípidos que podrían ayudar a mejorar homeostasis lipídica y a prevenir enfermedades cardiovasculares (ECV) (Timby *et al.*, 2017). Además, se ha observado un contraste con los efectos fisiológicos que tienen otros alimentos que también son fuente de nutrientes como los AG, y que promueven el riesgo de enfermedades metabólicas (Mozaffarian, 2019a).

1.2 Beneficios del consumo de la leche en la salud

El consumo de la leche se ha recomendado en etapas tempranas de la vida humana debido a su gran valor nutricional y a sus efectos en el crecimiento, incluyendo el desarrollo del tejido adiposo y de la estructura ósea. Gracias a su composición nutricional, se ha determinado que el consumo diario de leche puede ayudar a combatir la insuficiencia de nutrientes inorgánicos (Ca, K, Fe, Mg) y fibra en la dieta (Rice *et al.*, 2013). Durante la infancia y la pubertad, ciertos nutrientes como la vitamina D y el calcio son necesarios para la formación de la masa ósea (German & Dillard, 2006; WHO, 2005). Asimismo, en adultos mayores, la ingesta de los nutrientes de la leche puede ayudar a lograr una densidad ósea saludable, y a mantener un estado de nutrición balanceado (Ratajczak *et al.*, 2021; Scholz-Ahrens *et al.*, 2020). Además de su amplio contenido de nutrientes, incluyendo lípidos, proteínas, carbohidratos y vitaminas, la leche contiene probióticos, los cuales ejercen gran influencia sobre la microbiota intestinal. Además, la leche proporciona otras moléculas bioactivas que desempeñan un rol importante en el sistema digestivo, cardiovascular, inmunológico y nervioso (Marcone *et al.*, 2017; Millar *et al.*, 2020).

Aunque la leche tiene un papel importante en la mayoría de las etapas de la vida, aún existe cierta controversia sobre si las autoridades nutricionales deberían recomendar su consumo (U.S., 2017). En México, la recomendación de ingesta de productos lácteos al día es de 2 porciones en todos los grupos de edad, y se recomienda que se consuma como leche descremada o con 1% de grasa, yogurt y queso (Bonvecchio Arenas *et al.*, 2015).

Actualmente, se estima que en México el consumo de lácteos es mayor en niños de entre 1 a 4 años, siendo de 65.4%. A su vez, entre los niños de 5 a 11 años, el 59.1% consume cotidianamente productos lácteos, mientras que, en adolescentes de 12 a 19 años, el consumo es del 46.6%. Sin embargo, en adultos mayores de 20 años el consumo de leche se ve disminuido de manera importante, siendo de solo el 25.2% (Reveles *et al.*, 2021).

Los lineamientos nutricionales de ciertos países, como Estados Unidos, Reino Unido y México (FAO, 2021b), podrían estar influenciando su consumo, ya que recomiendan la ingesta de productos lácteos bajos en grasa o sin grasa. Estas recomendaciones se deben a la asociación de la ingesta de AGS con ciertos efectos negativos en la salud (Comerford *et al.*, 2021). Además, el consumo de leche entera y productos lácteos sigue siendo un tema de preocupación entre los consumidores, debido a las asociaciones de este alimento con un mayor riesgo de padecer ECV. Sin embargo, publicaciones recientes acerca del consumo de los AG de la leche reportan, por un lado, que el riesgo de efectos perjudiciales es bajo (ECV, obesidad, diabetes tipo 2 (DT2)) mientras que otros trabajos indican que la evidencia no es concluyente (Mohan *et al.*, 2020).

Por lo tanto, al ser un alimento tan versátil que aporta una amplia cantidad de nutrimentos a la dieta, incluyendo diversos AG, su consumo podría representar importantes beneficios a la salud, por lo que es fundamental analizar la evidencia científica para poder evaluarlos de manera individual y así conocer sus efectos (Soedamah-Muthu *et al.*, 2020). El objetivo de esta revisión es recopilar la evidencia científica sobre los efectos de los ácidos grasos de la leche en las enfermedades metabólicas, evaluando la influencia de los ácidos grasos individuales de la leche sobre la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, y su efecto en la composición de la microbiota intestinal.

2. Marco teórico

Los lípidos son nutrimentos fundamentales en el cuerpo humano ya que tienen implicaciones estructurales, funcionales y energéticas. Los AG son los principales componentes de este grupo de nutrimentos y, además, su metabolismo da lugar a la formación de otros componentes importantes (triacilgliceroles, fosfolípidos, colesterol, AG libres) (Portillo & Martínez, 2017). Además, los AG constituyen una fuente energética importante en la mayoría

de los tejidos. El ser humano es capaz de obtenerlos por medio de dos maneras: la primera es por medio del metabolismo, es decir, de manera endógena. La segunda es por medio de su consumo en la dieta, de manera exógena.

En su mayoría, los AG son obtenidos de manera endógena, específicamente, los AG son sintetizados en el citoplasma (Portillo & Martínez, 2017). Se sabe que los AGS más abundantes en los animales y plantas son de 16 y 18 carbonos, por ejemplo, los ácidos palmítico (AP), esteárico, oleico y linoleico. Los ácidos grasos de cadena mediana (AGCM, C8:0-12:0), y los ácidos grasos de cadena larga (AGCL, C14:0-24:0) son los más abundantes en los tejidos de los mamíferos.

Sin embargo, los mamíferos únicamente podemos desaturar los AG a partir del carbono n-9 en adelante, y las desaturasas del cuerpo humano son incapaces de catalizar la desaturación en los carbonos en las posiciones anteriores a n-7, (Kaufner-Horwitz *et al.*, 2015; Portillo & Martínez, 2017), por lo que, al no ser posible sintetizar algunos AG a partir de otros precursores de menor insaturación, estos deben incluirse en la dieta. A los AG que solo son obtenidos por medio de la dieta se les denomina ácidos grasos indispensables (AGIs) en la dieta. Dentro de esta clasificación se encuentran el ácido linoleico (18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (18:3 n-3, α -AL) (Portillo & Martínez, 2017)

A su vez, el ácido linoleico y el α -AL son metabolizados transformándose en ácido araquidónico (20:4 n-6) y ácido docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA), respectivamente. Mientras que, el ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3, EPA), es el producto intermedio de la transformación de α -AL en DHA (Portillo & Martínez, 2017). La disponibilidad de estos AG está condicionada por la ingesta en la dieta, ya que cuando la síntesis endógena es su única fuente, su concentración es limitada.

En resumen, los humanos solo obtenemos ciertos AG a partir del metabolismo endógeno, y obtenemos otra parte de manera exógena, en este caso algunos de ellos solo pueden obtenerse por medio de la dieta. Algunos alimentos que son fuente de AGI son la leche y los productos lácteos, los aceites vegetales (aceite de oliva, girasol) y los productos marinos (aceite de pescado y de alga); mientras que otros alimentos son fuente de AGS como es el caso de los productos animales (principalmente productos lácteos) y aceites vegetales

(Chandan *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2017; Tvřzicka *et al.*, 2011). Más adelante, se mencionarán los AG que se encuentran contenidos en la leche de vaca.

2.1 Perfil lipídico de la leche bovina

Como se mencionó anteriormente, la leche contiene alrededor de 3-4% de lípidos que están compuestos a su vez por una gran variedad de AG, por lo que se considera que es una fuente significativa de los mismos en la dieta.

Existen dos vías principales que explican el origen de la presencia de los AG en la leche bovina. Primero, se ha propuesto que los AGCC y los AGCM son sintetizados a partir de productos de la lipogénesis *de novo* que tiene lugar en las glándulas mamarias de la vaca (Fox & McSweeney, 2006). En segundo lugar, parte de los AGCC y AGCL provienen de los lípidos de la dieta del ganado (glicolípidos, fosfolípidos y triacilglicerolos), y a partir de los productos de bio-hidrogenación, esterificación y desaturación de los lípidos circulantes del plasma (Fox & McSweeney, 2006; Lindmark Månsson, 2008; Shingfield *et al.*, 2010).

Los lípidos de la leche se presentan principalmente como glóbulos de grasa rodeados por una membrana conocida como la membrana de glóbulo de grasa de la leche (MGGL). Estos glóbulos están constituidos principalmente por triglicéridos (95.8%), otros lípidos en menores proporciones como AG libres (0.28%), mono y diglicéridos (0.08 y 2.25%, respectivamente), y finalmente, en menores cantidades se encuentran los fosfolípidos (1.11%) y el colesterol (0.46%) (Damodaran & Parkin, 2017).

Se han identificado cerca de 400 AG en la leche, que varían en el largo de la cadena y en sus saturaciones. Sin embargo, de todos los AG encontrados, tan solo 14 están presentes en concentraciones relevantes en la leche y productos lácteos (Tabla 1).

TABLA 1. Contenido de ácidos grasos en la leche y otros productos lácteos.

Ácido graso		Composición (m/m%) del total de ácidos grasos		
		Leche entera ^a (g/ 100g AG)	Queso fresco ^b (g/100g AG)	Yogurt (natural, leche entera) ^c (g/100g AG)
Butírico	4:0	3.1 – 4.4	1.1 ± 0.3	3.62 ± 0.12
Caproico	6:0	1.8 – 2.7	2.4 ± 0.7	2.35 ± 0.02
Caprílico	8:0	1.0 – 1.7	1.8 ± 0.4	1.61 ± 0.01
Cáprico	10:0	2.2 – 3.8	3.4 ± 0.7	3.21 ± 0.07
Láurico	12:0	2.6 – 4.2	2.4 ± 0.3	4.14 ± 0.06
Mirístico	14:0	9.1 – 11.9	12.5 ± 1.8	11.42 ± 0.12
Miristoleico	14:1	0.5 – 1.1	0.9 ± 0.2	1.15-1.46
Pentadecanoico	15:0	0.9 – 1.4	3.0 ± 0.4	0.01 - 1.06
Palmítico	16:0	23.6 – 31.4	27.9 ± 4.0	28.71 ± 0.33
Palmitoleico	16:1	0.4 – 3.65 ^d	1.2 ± 0.7	1.75 - 1.80
	t9-16:1, (TP)	0.036	0.009	0.062 ± 0.007
Heptadecanoico	17:0	0.60	0.3 ± 0.1	0.71-0.74
Estearico	18:0	10.4 – 14.6	12.8 ± 2.4	9.22 ± 0.16
Oleico	18:1	14.9 – 22.0	20.8 ± 2.9	22.53 ± 0.15
Trans-vaccénico	t11-18:1, (TV)	0.52 – 4.00	3.5 ± 0.5	0.26 – 0.54
Linoleico	18:2	1.2 – 1.7	1.2 ± 0.4	0.34 ± 0.01
	18:2 conj. (ALC)	0.8 – 1.5	0.85 ± 0.15	0.24-0.41
Linolénico	18:3	0.9 – 1.2	0.8 ± 0.1	0.02-0.03

a (Fox & McSweeney, 2006; Guillocheau *et al.*, 2020; Moate *et al.*, 2007); b (Guillocheau *et al.*, 2020; Paszczyk & Łuczyńska, 2020) c (Khan *et al.*, 2020; Serafeimidou *et al.*, 2013)d *Contenido incluye CP.

De los AG que se encuentran contenidos en la leche, hay un mayor porcentaje de AGS, de los cuales, la mayor proporción está representada por ácido mirístico (14:0), ácido palmítico (16:0, AP), y ácido esteárico (18:0). Los AGS son seguidos por los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), representados principalmente por el ácido oleico (18:1), y finalmente se encuentran los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) como el ácido linoleico (18:2), así como el ácido linolénico (18:3). La leche, además de los AGPI antes mencionados, también es una fuente importante de AGI como el ácido linoleico conjugado (18:2, ALC) y el ácido araquidónico.

Otros AG que los humanos obtenemos de manera exógena son los AG *trans* (AGT). Los principales AGTs que se encuentran en la leche y sus derivados son el ácido *trans*-palmitoleico (*t*9-16:1, TP), el ácido *trans*-vaccénico (*t*11-18:1, TV) y el ácido ruménico (*c*9, *t*11-18:2) (Tabla 1). Estos AGTs se originan en el tracto intestinal de los rumiantes por medio de la biohidrogenación de los AGPI que es realizada por los microorganismos del rumen, y después son incorporados a los tejidos del animal (Tvrzicka *et al.*, 2011). Además, el ALC también es sintetizado por las glándulas mamarias de la vaca a partir del ácido vaccénico (Fox *et al.*, 2015).

Otros productos lácteos que son frecuentemente consumidos en la dieta son el queso y yogurt. El contenido de grasa del yogurt y del queso fresco es similar, pero mayor que en la leche entera (Tabla 1). El queso es un producto variado que depende de método de manufactura, uso de cultivo iniciador y tiempo de maduración (Henning *et al.*, 2006). Durante la maduración del queso, la actividad de las bacterias ácido-lácticas aumenta el contenido de AG, debido a la lipólisis (Białek *et al.*, 2020). Por otro lado, en los productos lácteos como el yogurt, se ha encontrado que hay una disminución de ALC influenciada por reacciones oxidativas que ocurren durante el tiempo de almacenamiento (Serafeimidou *et al.*, 2013). Por lo tanto, el contenido de grasa en los productos lácteos depende del tipo de leche de vaca utilizada además del proceso industrial que se lleve a cabo.

3. Los ácidos grasos con efectos benéficos en el metabolismo

La diversidad de los AG que se encuentran en la leche representa un amplio rango de efectos benéficos en el metabolismo y en la salud en general. Por ejemplo, el ácido butírico (4:0) ha sido reportado como uno de los AGCC con efectos favorecedores en la salud al demostrar

influencia en la homeostasis intestinal (Gómez-Cortés *et al.*, 2018). No obstante, otros AGS de cadena mediana como el ácido láurico, mirístico y el AP (12:0, 14:0 y 16:0, respectivamente) tienen efectos perjudiciales en el metabolismo (Gómez-Cortés *et al.*, 2018). Por el contrario, los ácidos pentadecanoico (15:0, APD) (de Oliveira Otto *et al.*, 2018), heptadecanoico (17:0, AHD) (Biong *et al.*, 2006), así como los AGMIs *trans* de cadena larga como el TP y TV (Cimen *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2012), recientemente se han asociado con un menor impacto en la salud metabólica.

Otro AGPI de cadena larga que es fundamental de los productos lácteos es el ALC (18:2 conjugado), que ha sido extensamente estudiado ya que se ha encontrado que sus isómeros tienen importancia bioactiva, además de poseer efectos en el metabolismo. En específico, el isómero más estudiado es el *c9-t11*, que está contenido en mayor porcentaje en la leche (90% del total de ALC); seguido del *t10-c12* y los isómeros *c9-t12* y *t9-c12*.

En general, el ALC posee efectos en el metabolismo que disminuyen el riesgo de DT2 y obesidad, así como propiedades anti-aterogénicas (Gómez-Cortés *et al.*, 2018). No obstante, se ha encontrado que los efectos varían dependiendo del isómero de ALC estudiado. Más adelante se mencionarán sus efectos de manera individual encontrados en diferentes estudios clínicos y estudios *in vitro* e *in vivo*.

Por otro lado, ha demostrado que la fuente o matriz alimentaria de la cual se obtienen los AG puede ejercer efectos favorables en el metabolismo. Estas características de la matriz alimentaria (que incluyen composición, estructura, propiedades fisicoquímicas e interacciones entre nutrimentos de la misma matriz), tienen gran influencia en la digestión y absorción de los nutrimentos y compuestos bioactivos contenidos en el alimento (Cifelli, 2021). En consecuencia, estas propiedades inherentes a la leche tienen un impacto en la salud.

Entre los efectos que se han estudiado se encontró que cuando la matriz alimentaria es la leche, el contenido de calcio y fósforo puede modificar la absorción de los AG, y, por ende, reducir la concentración de lípidos en el plasma (Thorning *et al.*, 2017). Por lo tanto, las interacciones de los nutrimentos de la leche y los productos lácteos son factores fundamentales que podrían influenciar de manera individual los efectos de los AG en el metabolismo.

4. Metodología

Se llevó a cabo una investigación en diferentes bases de datos para poder elegir la bibliografía adecuada. Las bases de datos revisadas durante la investigación incluyeron: PubMed, Scopus, Elsevier, ScienceDirect, Wiley Online Library, Web of Science, OECD iLibrary y Biblioteca Digital UNAM.

La búsqueda se realizó en su mayoría en el idioma inglés utilizando términos específicamente relacionados con los AG de la leche y su influencia en enfermedades metabólicas, como son: “cow’s milk fat”, “milk fatty acids”, “milk composition”, “cow’s milk fatty acids and obesity”, “cow’s milk composition”, “short-chain fatty acids”, “medium-chain fatty acids and milk”. Además, se realizó una búsqueda de información sobre el efecto en el metabolismo específicamente de cada ácido graso individual: e.g.” cow’s milk butyric acid and metabolism”, “cow’s milk myristic acid and metabolism”, “dairy pentadecanoic acid and metabolism”, “cow’s milk palmitic acid and metabolism”, “cow’s milk palmitoleic acid and metabolism”, “conjugated linoleic acid and metabolism”.

Los términos utilizados para realizar la búsqueda de sobrepeso y obesidad fueron los siguientes: “dairy butyric acid and obesity”, “cow’s milk myristic acid and obesity”, “cow’s milk pentadecanoic acid and obesity”, “cow’s milk palmitic acid and obesity”, “cow’s milk palmitic acid and obesity”, “dairy palmitoleic acid and obesity”, “conjugated linoleic acid and obesity”.

En relación con la DT2 se buscaron los siguientes términos; “dairy butyric acid and diabetes”, “cow’s milk myristic acid and diabetes”, “cow’s milk pentadecanoic acid and diabetes”, “cow’s milk palmitic acid and diabetes”, “cow’s milk palmitic acid and diabetes”, “dairy palmitoleic acid and diabetes”, “conjugated linoleic acid and diabetes”. En el caso de las EVC, los términos utilizados se describen a continuación: “cow’s milk butyric acid and CVD”, “cow’s milk myristic acid and CVD”, “cow’s milk pentadecanoic acid and CVD”, “cow’s milk palmitic acid and CVD”, “cow’s milk palmitoleic acid and CVD”.

Por último, los términos utilizados para encontrar la bibliografía relacionada con los AG y la microbiota fueron los siguientes “cow’s milk butyric acid and microbiota”, “cow’s milk myristic acid and microbiota”, “cow’s milk pentadecanoic acid and microbiota”, “cow’s milk

palmitic acid and microbiota”, “cow’s milk palmitoleic acid and gut microbiota”, “cow’s milk heptadecanoic acid and microbiota”, “conjugated linoleic acid and microbiota”.

Con todos estos términos se encontraron 120 artículos de los cuales se incluyeron 51, eliminando los artículos en los que se estudiaba el consumo de lácteos en general (estudios que analizaban a todos sus nutrimentos en conjunto), para solo incluir los estudios que exploraban a los ácidos grasos de la leche de forma individual o bien, la mezcla de AG de la leche. Además, se incluyeron modelos clínicos, estudios *in vitro*, así como estudios en modelos animales.

Después, utilizando las bases de datos y las respectivas búsquedas antes mencionadas, se realizó el análisis de la información relacionada con el sobrepeso y la obesidad, DT2 y resistencia a la insulina, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, y microbiota. Además, se utilizó como herramienta didáctica la elaboración de tablas en las que se resumieron los efectos de cada ácido graso de la leche en la salud y en la microbiota.

5. Resultados

A continuación, se discutirán los resultados obtenidos de la investigación en diversos artículos científicos sobre los efectos de los AG obtenidos a través del consumo de leche en la salud y el desarrollo de enfermedades metabólicas, así como su influencia en la modificación de la composición y diversidad de la microbiota.

5.1 Los ácidos grasos de la leche y las enfermedades metabólicas

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones metabólicas que tiene alta prevalencia en la población adulta del mundo. Está caracterizada por una serie de factores de riesgo como la obesidad abdominal, dislipidemia, presión alta, estado inflamatorio crónico, concentraciones altas de glucosa en sangre y resistencia a la insulina (Bovolini *et al.*, 2021). Aunque aún no existe un consenso sobre las causas de su desarrollo, se ha sugerido que estos factores de riesgo podrían estar relacionados con patrones de una dieta incorrecta y el sedentarismo, llevando así a un desequilibrio entre el balance ingreso-gasto energético (García-García *et al.*, 2020).

Además, la grasa ingerida en la dieta se ha relacionado con un alto riesgo de padecer desórdenes metabólicos como ECV, DT2 y obesidad. Por lo que, la correlación entre los AG de la leche y las enfermedades metabólicas ha sido muy cuestionada. Se ha encontrado que los AG contenidos en la leche tienen diferentes efectos en la salud cuando se evalúan individualmente. En la siguiente sección, se describirán los efectos de la leche sobre algunas enfermedades metabólicas.

5.2 Obesidad y sobrepeso

El sobrepeso y la obesidad tienen una prevalencia del 52% en adultos y 25% en niños y adolescentes, representando un importante problema de salud en todo el mundo (WHO, 2021b). La obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de masa grasa corporal, y es una característica asociada al síndrome metabólico junto con la DT2, el hígado graso, las ECV, el cáncer y la muerte prematura (Blüher, 2019). Hoy en día las investigaciones tienen como objetivo encontrar estrategias de prevención y control de la obesidad.

Algunos de los efectos de los AGS contenidos en la grasa de la leche sobre la adiposidad y el aumento de peso se describen a continuación. Lu *et al.* (2016) realizaron un estudio *in vivo* en ratones con obesidad inducida, mediante la deficiencia en la expresión de receptores acoplados a la proteína G (*GPR*), en específico de *GPR41* y *GPR43*, también conocidos como receptores de AG libres. Estos receptores se expresan en el tejido adiposo, células β -pancreáticas y en células entero-endocrinas, y se han relacionado con la homeostasis de energía a través de la señalización inducida por AGCC como acetato, propionato y butirato. En el experimento se evaluaron 6 grupos: un grupo control que recibió una dieta baja en grasa y sin AGCC; otro grupo consumiendo una dieta alta en grasas; y, finalmente, otros 4 grupos con una dieta alta en grasa más la suplementación de los AGCC por separado y en mezcla. En los grupos donde se suplementaron los AGCC, se observó una disminución en el desarrollo de obesidad inducida por una dieta alta en grasa, y se encontró que hubo un aumento en la expresión de los *GPR*, relacionada con la expresión de hormonas anorexigénicas (Lu *et al.*, 2016).

Además, en estudios en ratones con obesidad inducida, la administración de butirato de sodio redujo significativamente el peso corporal y se observó un aumento en el gasto de energía (Fang *et al.*, 2019; Gao *et al.*, 2009; H. P. Li *et al.*, 2013; Mollica *et al.*, 2017).

En cuanto a los AGCL, en un estudio *in vivo* publicado en el año 2017, realizado en ratones macho NSY (con tendencia a DT2 y obesidad); se administró oralmente ácido mirístico y AP; y, se tuvo un grupo control donde se suplementó la dieta sólo con una albúmina sérica. El grupo con la suplementación de ácido mirístico tuvo una disminución en el desarrollo de obesidad en comparación con la suplementación de AP (Takato *et al.*, 2017).

Además, en un modelo clínico realizado en adultos mayores sanos, se evaluó el consumo de grasas lácteas. En este estudio se midieron las concentraciones de varios AGCL en los fosfolípidos de la sangre y en el tejido adiposo. La presencia de altas concentraciones de ácido mirístico se relacionó con mayor obesidad abdominal sagital, mientras que el APD y el AHD se asociaron con menor obesidad abdominal (Rosell *et al.*, 2004).

En estudios realizados en humanos se analizó el consumo de ácido *cis*-palmitoleico (CP; *c*9-16:1), el cual es un AG que se encuentra en bajas concentraciones en la leche. Se encontró

que el CP está asociado con un aumento en la adiposidad (Mozaffarian *et al.*, 2010c). No obstante, en un modelo animal se encontró que su isómero, el ácido *trans*-palmitoleico (TP) ayudó a disminuir la adiposidad y el tamaño de los adipocitos mediante la lipólisis en el tejido adiposo (Chávaro-Ortiz *et al.*, 2021). Además, este AGT ha sido asociado a una disminución en la inflamación en adultos (Mozaffarian *et al.*, 2010c).

Otro AGT que tiene efectos en la adiposidad es el TV. En un estudio *in vivo* en ratones con obesidad, se encontró que la suplementación de este AG ayudó a promover la redistribución del tejido adiposo y de la grasa corporal al disminuir la acumulación de grasa ectópica (Jacome-Sosa *et al.*, 2014).

Un AGPI que posee gran actividad biológica y que además ha sido muy estudiado recientemente es el ALC. En estudios *in vivo*, se encontró que la ingestión del isómero *t10-c12* del ALC conduce a una disminución de la grasa corporal (Yeganeh *et al.*, 2017), de forma similar, su administración en conjunto con el isómero *c9-t11* da lugar a esta reducción (Racine *et al.*, 2010). Por otra parte, en estudios clínicos se ha encontrado que su ingesta tiene efectos anti-adipogénicos (Chen *et al.*, 2012; Esmaeili Shahmirzadi *et al.*, 2019; Laso *et al.*, 2007; Xu *et al.*, 2019b), por lo que podría asociarse con una menor ganancia de peso. Sin embargo, es importante mencionar que en otros estudios no se observaron cambios en la composición corporal de los individuos (Penedo *et al.*, 2013; Venkatramanan *et al.*, 2010). A pesar de las observaciones contradictorias, cabe destacar que los efectos del ALC en la reducción de masa grasa corporal han sido más evidentes en personas con sobrepeso, pero no en individuos con obesidad (Laso *et al.*, 2007).

Estos estudios sugieren que, en general, el consumo de los AG de la leche previene el aumento de peso corporal y, por lo tanto, reducen el riesgo de desarrollar obesidad (Tabla 2).

5.3 Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2

Otra enfermedad que es un problema de salud pública y que ha ido en aumento los últimos años es la DT2. Tiene una prevalencia mundial de 9.3% y es una de las causas de muerte más común en adultos (Saeedi *et al.*, 2019). Además, está asociada con otros padecimientos metabólicos como la obesidad, la hipertensión y las dislipidemias. Se sabe que el 30% de las personas con sobrepeso padecen DT2, y el 85% de los diabéticos tiene sobrepeso (Powell,

2012). El desarrollo de esta enfermedad se caracteriza por una combinación de factores, entre ellos falta de sensibilidad a la insulina y la disfunción de células beta (Soumaya, 2013).

Es bien sabido que la dieta tiene un papel clave en el desarrollo de estas condiciones. Recientemente, el consumo de productos lácteos enteros se ha asociado con un menor riesgo en la progresión de DT2 (Bhavadharini *et al.*, 2020). Por lo tanto, se han hecho estudios para evaluar el efecto de los AG de la leche en esta enfermedad. Algunos de los componentes más controversiales de la leche son los AGS. En modelos animales (roedores), la suplementación con butirato mejoró la sensibilidad a la insulina, el funcionamiento de células β , y redujo la inflamación (Gao *et al.*, 2009; H. P. Li *et al.*, 2013; Mollica *et al.*, 2017).

De acuerdo con una cohorte de adultos, la ingesta de productos lácteos se relacionó inversamente con las medidas de glucemia e insulinemia. Específicamente, se encontró que el consumo moderado de ácido mirístico podría estar mediando la asociación entre el consumo de lácteos y la homeostasis de glucosa. En un estudio en ratones macho NSY, se observó que su ingesta podría contribuir a la reducción de la resistencia a la insulina, disminuyendo el riesgo de DT2 (Takato *et al.*, 2017). Además, podría activar la conversión de α -AL a DHA y a su vez, aumentar la concentración de EPA. Estos son AGIs que están asociados menor inflamación, y se relacionan con una mejora a la sensibilidad a la insulina. De esta manera, la ingesta moderada de este AG podría estar asociada con la prevención de DT2. (Drehmer *et al.*, 2015).

Algunos marcadores comúnmente asociados al consumo de leche son los APD y AHD razón por la cual se han estudiado algunos de sus efectos. En un estudio reciente, el APD mejoró significativamente la captura de glucosa en los mioblastos de ratón C2C12 a través de la activación de la cinasa activada por adenina monofosfato (AMPK) (Fu *et al.*, 2021) y aumentó la sensibilidad a la insulina. En un estudio clínico, las altas concentraciones séricas del APD se asociaron con una mayor sensibilidad a la insulina y con un mejor funcionamiento de las células β ; además, se produjo una reducción del 27% en el riesgo de incidencia de DT2 después de 5 años (Santaren *et al.*, 2014).

Otro AGS con mayor presencia en la leche (después del ácido mirístico) es el AP. En relación con sus efectos, se encontró que, en una línea celular tumoral productora de esteroides (KGN), el AP disminuyó la sensibilidad a la insulina y redujo la captura de

glucosa (Xu *et al.*, 2019a). En estudios *in vivo* en ratones macho NSY se encontró que la administración de AP condujo a un incremento en la resistencia a la insulina, aumentando las concentraciones de glucosa en sangre, lo que se relacionó con un mayor riesgo de DT2 (Takato *et al.*, 2017). Por otro lado, en un estudio transversal en adultos mayores, las concentraciones altas de AP en suero se relacionaron con menor sensibilidad a la insulina (Iggman *et al.*, 2010). El AP actúa promoviendo lipotoxicidad y lipoapoptosis, conduciendo de esta manera a la activación de factores proinflamatorios asociados con mayor riesgo de resistencia a la insulina y, por lo tanto, de DT2. (Korbecki & Bajdak-Rusinek, 2019).

En el caso de los AGMI, en la Tabla 1 se puede observar que el CP se encuentra dentro del contenido total del ácido palmitoleico en la leche; sin embargo, es un AG producido principalmente de manera endógena en los humanos (Cao *et al.*, 2008).

En un estudio en mioblastos de ratón C2C12, se observó que este AG aumenta la sensibilidad a la insulina mediante la activación de los receptores de insulina 1 y 2 y AKT; a su vez, estimuló la captura de glucosa (Cao *et al.*, 2008). Por otra parte, en modelos animales, la administración de este mismo AG se ha asociado con mayor sensibilidad a la insulina y con un menor desarrollo de hiperglicemia e hipertrigliceridemia (Yang *et al.*, 2011). En adultos con factores de riesgo metabólicos previos (enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular), el contenido de este AG en el plasma se ha relacionado con un aumento en la resistencia a la insulina en hombres, pero no se asoció con DT2, ni con la homeostasis glucosa-insulina en mujeres (Mozaffarian *et al.*, 2013, 2010c). En contraste, en un estudio en adultos sanos se observó un efecto neutral en el desarrollo de DT2 (Santaren *et al.*, 2014).

El consumo de leche entera también se ha relacionado con el TP (isómero del CP). En este caso, el TP, que es un biomarcador de la ingesta de la grasa de la leche, se ha asociado con menor resistencia a la insulina, menor incidencia de DT2 (Cimen *et al.*, 2019; Mozaffarian *et al.*, 2010a, 2013) y con una mayor sensibilidad hepática y sistémica a la insulina (Kratz *et al.*, 2014).

Otro AGMI evaluado en estudios clínicos es el TV, el cual ha sido asociado con una menor incidencia de DT2 y con una disminución en la resistencia a la insulina (Mozaffarian *et al.*, 2010a, 2013; Yu *et al.*, 2012). Además, el consumo de productos enriquecidos con TV en

modelos animales ha demostrado disminuir el estado prediabético mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina, asociado a una reducción en la acumulación de grasa ectópica (Jacome-Sosa *et al.*, 2014).

El ALC también ha presentado una amplia variedad de efectos relacionados con la DT2 en diferentes etapas de la vida. Principalmente se ha estudiado a sus isómeros *c9-t11* y *t10-c12*. En un estudio realizado en niños con obesidad, la administración de una mezcla de los isómeros de ALC logró mejorar la sensibilidad a la insulina (Garibay-Nieto *et al.*, 2017). Sin embargo, en modelos animales, el consumo de una mantequilla enriquecida con el isómero *t10-c12* de ALC empeoró significativamente la tolerancia a la glucosa y a la insulina (Hamilton *et al.*, 2015). Además, en tratamientos *in vitro* con células hepáticas humanas y de rata (HEPG2 y H4IIE, respectivamente) se ha observado que el isómero *c9-t11* tiene un efecto similar a la insulina, reduciendo la gluconeogénesis hepática. En contraste, el isómero *t10-c12*, incrementó la gluconeogénesis, lo cual podría aumentar la hiperglucemia en la DT2 (Chai *et al.*, 2019).

En general, el consumo de AG contenidos en la leche está relacionado de manera inversa con la resistencia a la insulina y, por lo tanto, con la DT2. Aunque en algunos estudios se ha encontrado que ciertos AG como el isómero *t10-c12* del ALC y el AP están asociados con la resistencia a la insulina, su obtención por medio del consumo de leche y productos lácteos no se han relacionado con efectos perjudiciales (Chai *et al.*, 2019; Iggman *et al.*, 2010; Mozaffarian *et al.*, 2010a). Por lo tanto, la evidencia destaca que algunos AG de la leche podrían prevenir la resistencia a la insulina y, por lo tanto, disminuir el riesgo de DT2.

5.4 Dislipidemia y enfermedades cardiovasculares

En el mundo, las ECV son principal causa de muerte en adultos, representando el 32% de las muertes totales (WHO, 2021a). Entre las enfermedades cardiovasculares se encuentran: la enfermedad de arterias coronarias, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad de arterias periférica, y la aterosclerosis aórtica (NHS, 2018). Las dislipoproteinemias constituyen el mayor factor de riesgo en la progresión de las enfermedades cardiovasculares junto con inflamación y la disfunción endotelial. Otros factores asociados a la progresión de esta enfermedad son el incremento de la concentración de partículas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) así como la presión sanguínea, la DT2, el sobrepeso y

la obesidad (Olvera-Lopez E *et al.*, 2021). En años recientes, algunos estudios han establecido la relación entre el consumo de AG de la leche y los factores de riesgo de las ECV.

Los productos lácteos se han asociado a efectos negativos en la salud debido a su contenido de AGS, que podrían derivar en concentraciones altas de colesterol LDL y por consiguiente en el desarrollo de ECV (Artaud-Wild *et al.*, 1993; Turpeinen, 1979). Sin embargo, algunas investigaciones recientes han encontrado que el consumo de AGS en la leche está asociado a un menor riesgo de ECV, teniendo incluso efectos preventivos (Bohl *et al.*, 2015; de Oliveira Otto *et al.*, 2018; Ortega *et al.*, 2019). El ácido butírico es uno de los AG que tiene mayor influencia en el metabolismo. En un estudio en ratones gestantes, se les administró butirato de sodio en el alimento junto con una dieta alta en grasa. Se encontró que mejoró el perfil lipídico y disminuyó otros factores de riesgo metabólico, comparado con el grupo que no recibió el butirato de sodio y solo tuvo una dieta alta en grasa, en el cual se observó un aumento en los factores proinflamatorios (H. P. Li *et al.*, 2013). Por otro lado, en un estudio en adultos con factores de riesgo metabólico previos, el consumo de AGCM de la leche disminuyó el riesgo de EVC (Bohl *et al.*, 2015). Y, en el caso de los AGCL, en un estudio multiétnico de aterosclerosis, el análisis del plasma sanguíneo reveló que mayores concentraciones de APD se asocian con una menor incidencia de ECV, mientras que el ácido mirístico y el CP no tuvieron ninguna relación con este padecimiento (de Oliveira Otto *et al.*, 2013). Además, en otro estudio donde se analizaron los AG por medio de biopsias del tejido adiposo, se estudió el APD, un AG que es utilizado como biomarcador del consumo de la leche. En este estudio, los individuos con un historial clínico con registro de al menos una incidencia de infarto al miocardio tuvieron menor riesgo de presentar un incidente adicional al tener mayor ingesta de leche (Biong *et al.*, 2006). A su vez, en un estudio realizado en adultos mayores sanos, se analizaron algunos biomarcadores del consumo de leche y su relación con ECV, midiendo en el plasma las concentraciones de algunos biomarcadores (fosfolípidos circulantes de APD, AHD y TP). Al término del estudio, no se encontró que hubiera relación con la incidencia de ECV (de Oliveira Otto *et al.*, 2018).

En otro análisis del tejido adiposo, por medio de biopsias se evaluó la concentración de ciertos biomarcadores de la ingesta de leche a largo plazo. El aumento de las concentraciones

de AGS (12:0, 14:0, 15:0, 17:0) y de AGTs (*t*11-18:1 y *c*9-*t*11 18:2)-de los cuales la leche es fuente importante- se asoció con un menor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (Laursen *et al.*, 2019).

Además, en un estudio donde se realizó un cohorte prospectivo se dividieron los grupos de estudio en quintiles, donde se analizó la relación entre la concentración del TP en los fosfolípidos del plasma y la incidencia de riesgo metabólico y DT2. Como resultado, se obtuvo que las mayores concentraciones de TP se asociaron con mayores concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con una menor concentración de proteína C-reactiva y, en general, con una menor presencia de dislipidemia (Mozaffarian *et al.*, 2010a). En contraste, en estudios en ratones se encontró que la suplementación de TP no promueve ni previene la aterogénesis (Cimen *et al.*, 2019).

Un factor importante relacionado con la progresión de ECV es la inflamación. En un estudio, se midieron los ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos en pacientes con ECV. Las altas concentraciones de los isómeros *trans* de ácido oleico y linoleico se asociaron con una mayor concentración de los marcadores inflamatorios en el suero sanguíneo (Mozaffarian, 2006). Asimismo, al analizar la concentración de AG en eritrocitos, se encontró que a mayor concentración de TV se asocian con un menor riesgo de dislipoproteinemia, hiperglucemia, e inflamación crónica (Yu *et al.*, 2012).

En cuanto al ALC, se ha observado que a mayor concentración de los isómeros *c*9-*t*12 y *t*9-*c*12 de ALC hay un mayor riesgo de desarrollar dislipidemia (Yu *et al.*, 2012), mientras que otros isómeros se han asociado con la prevención de ECV. En adultos con sobrepeso y obesidad, el consumo de queso enriquecido con una mezcla de ALC y AGPI mejoró el perfil lipídico en el suero (Fontecha *et al.*, 2019a).

El isómero que se encuentra en mayor proporción en la leche es el *c*9-*t*11 del ALC, constituyendo cerca del 90% de los isómeros totales (Fox *et al.*, 2015). En adultos jóvenes, el consumo de este isómero incrementó los factores antiinflamatorios y disminuyó las citocinas proinflamatorias (Penedo *et al.*, 2013). Además, este isómero está asociado con un menor riesgo de infarto miocárdico (Smit *et al.*, 2010). En cuanto a modelos animales, en un estudio examinaron los factores de riesgo relacionados con la deposición de lípido aórtico en hámsteres con hiperlipidemia alimentados con grasa de leche. En este modelo, la adición del

ALC *c9-t11* a la grasa de la leche amplificó el efecto anti-aterogénico, incrementado las concentraciones del colesterol HDL en la sangre (Valeille *et al.*, 2006).

También han sido evaluadas las implicaciones a la salud del isómero *c9-t11* mezclado con otros isómeros de ALC. En un estudio clínico en individuos con sobrepeso e hiperlipidemia se encontró que el consumo de leche enriquecida con ambos isómeros (*c9-t11* y *t10-c12*) no modificó la concentración de lípidos plasmáticos, ni la concentración de marcadores inflamatorios, el peso o la composición corporal (Venkatramanan *et al.*, 2010). Estos resultados muestran que los hallazgos son variados con respecto a los isómeros de ALC y su asociación con el riesgo de ECV relacionada a la inflamación (Tabla 2).

Hasta ahora, la investigación sobre el consumo de los AG de la leche ha establecido que podría estar asociado a una disminución en el riesgo de desarrollar obesidad y DT2. En cuanto a la salud cardiovascular y su asociación con la grasa de la leche, la investigación sugiere que los AG de la leche tienen efectos neutrales o respuestas antiinflamatorios y anti-aterogénicas. Sin embargo, es necesaria la investigación a futuro para esclarecer si el consumo de los AG de la leche y productos lácteos podría prevenir el riesgo de ECV.

En la siguiente tabla (Tabla 2), se presenta un resumen de toda la investigación bibliográfica de los AG contenidos en la leche, sus efectos en el metabolismo y su relación con enfermedades metabólicas.

TABLA 2. Resumen de los efectos metabólicos de los ácidos grasos de la leche.

Ácido graso	Modelo	Dieta/ Tratamiento	Resultado metabólico	Referencia
Ácidos grasos de cadena corta (2:0-4:0, AGCC)	OID, ratones macho deficientes en <i>GPR41</i> y <i>GPR43</i> (C57BL/6J)	DAG (34.9% grasa m/m, 60% kcal) suplementada con AGCC	↓ Aumento de peso corporal Regulación del metabolismo de lípidos	(Lu <i>et al.</i> , 2016)
Ácido butírico (4:0)	OID ratones macho (C57BL/6)	DAG (Suplementación con BS a 5% m/m)	↓ Obesidad ↑ Sensibilidad a la insulina	(Gao <i>et al.</i> , 2009)
	OID ratones gestantes (C57BL/6J)	DAG (Suplementación con BS a 5% m/m)	↓ Obesidad Mejora en perfil lipídico ↑ Sensibilidad a la insulina (proliferación de células β)	(H. P. Li <i>et al.</i> , 2013)
	OID ratones macho (C57BL/6J)	DAG (Suplementación SB 0.1 M)	↓ Obesidad ↓ Concentraciones séricas de LPS ↓ Inflamación	(Fang <i>et al.</i> , 2019)
	Ratones macho con obesidad y resistencia a la insulina inducida (C57BL/6)	DAG (Suplementación de BS 100mg/ kg)	↓ Acumulación hepática de lípidos ↑ Gasto de energía	(Mollica <i>et al.</i> , 2017)
Ácidos grasos de cadena mediana (6:0-12:0, AGCM)	Adultos con obesidad abdominal	63 g caseína + 63 g grasa de leche (con AGS de cadena mediana o corta)	↑ HDL-C ↓ Riesgo ECV	(Bohl <i>et al.</i> , 2015)
Ácido mirístico (14:0)	Ratones macho NSY	300 mg/kg de ácido mirístico o 300 mg/kg de	Atenuación del aumento de peso corporal.	(Takato <i>et al.</i> , 2017)

		ácido palmítico.	↓ Resistencia a la insulina ↓ DT2	
	Adultos sanos	Consumo al día de: 240 g leche, 120 g yogurt, 30 g queso y queso crema, 80 g helado, y 5 g mantequilla	Prevención de DT2 Mejora en la homeostasis de glucosa	(Drehmer <i>et al.</i> , 2015)
	Adultos masculinos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	Asociado con OSA	(Rosell <i>et al.</i> , 2004)
	Adultos sanos	Leche entera y mantequilla	↔ Riesgo ECV	(de Oliveira Otto <i>et al.</i> , 2013)
Ácido pentadecanoico (15:0, APD)	C2C12 mioblastos de ratón	0, 5, 10, 20, 40 μM	↑ Sensibilidad a la insulina ↑ Captura de glucosa	(Fu <i>et al.</i> , 2021)
	Adultos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↑ Sensibilidad a la insulina (por proliferación de células β) ↓ DT2	(Santaren <i>et al.</i> , 2014)
	Adultos sanos	Ingesta de lácteos enteros y mantequilla	↓ Riesgo ECV	(de Oliveira Otto <i>et al.</i> , 2013)
	Adultos con enfermedades metabólicas	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↓ Riesgo ECV ↓ Riesgo de IM	(Biong <i>et al.</i> , 2006)
	Hombres adultos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↓ Obesidad abdominal	(Rosell <i>et al.</i> , 2004)
	Adultos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↔ Riesgo ECV	(de Oliveira Otto <i>et al.</i> , 2012)
Ácido palmítico (16:0, AP)	Células KGN	0, 25, 50, 100 μM	↓ Captura de glucosa	(Xu <i>et al.</i> , 2019a)

				↓ Sensibilidad a la insulina	
		Ratones macho NSY	300 mg/kg de ácido mirístico o 300 mg/kg de ácido palmítico.	↓ Captura de glucosa ↑ DT2	(Takato <i>et al.</i> , 2017)
		Hombres adultos con sobrepeso	Ingesta de ácidos grasos (evaluación dietaria)	↓ Sensibilidad a la insulina	(Iggman <i>et al.</i> , 2010)
Ácido <i>cis</i>-palmitoleico (c9-16:1, CP)		C2C12 mioblastos de ratón	DAG	Regulación de la homeostasis metabólica Estimulación de la insulina	(Cao <i>et al.</i> , 2008)
		Adultos con factores de riesgo metabólico	Ingesta de lácteos (evaluación dietaria)	Mejora en perfil lipídico ↑ Adiposidad ↑ Resistencia a la insulina ↔ DT2	(Mozaffarian <i>et al.</i> , 2010c)
		Adultos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↔ Riesgo ECV	(de Oliveira Otto <i>et al.</i> , 2012)
		Adultos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↔ Riesgo de DT2	(Santaren <i>et al.</i> , 2014)
		Adultos sanos	Ingestión de leche entera y mantequilla	↔ Riesgo ECV	(de Oliveira Otto <i>et al.</i> , 2013)
Ácido <i>trans</i>-palmitoleico (t9-16:1, TP)		OID ratones macho (C57BL6)	DAG (3 g TP/ kg de dieta)	↓ Adiposidad ↓ Triglicéridos	(Chávaro-Ortiz <i>et al.</i> , 2021)
		<i>ApoE</i> -/- ratones macho	Suplementación de 1400 mg/kg/día TP	↓ Riesgo de DT2 ↔ Riesgo ECV ↔ Aterogénesis	(Cimen <i>et al.</i> , 2019)

	Adultos con NAFLD	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↑ Sensibilidad a la insulina ↓ Esteatosis del hígado	(Kratz <i>et al.</i> , 2014)
	Adultos sanos	Ingesta de lácteos enteros (evaluación dietaria)	↑ LDL-C ↑ HDL-C ↓ Triacilgliceroles ↓ Insulina en ayuno ↓ Riesgo de DT2	(Mozaffarian <i>et al.</i> , 2013)
	Adultos sanos	Ingesta de lácteos enteros (evaluación dietaria)	↓ Riesgo metabólico ↓ DT2 ↓ Inflamación ↓ Resistencia a la insulina ↓ Dislipidemia	(Mozaffarian <i>et al.</i> , 2010c)
Ácido heptadecanoico (17:0, AHD)	Adultos masculinos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↓ Obesidad abdominal	(Rosell <i>et al.</i> , 2004)
	Adultos con enfermedades metabólicas	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↓ Riesgo ECV	(Biong <i>et al.</i> , 2006)
	Adultos sanos	Ingesta de grasa láctea (evaluación dietaria)	↔ Riesgo ECV	(de Oliveira Otto <i>et al.</i> , 2013)
Ácido oleico (18:1)	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica ambulatoria	Ingesta de ATO (evaluación dietaria)	↑ Inflamación sistémica	(Mozaffarian, 2006)
Ácido trans-vaccénico (t11-18:1, TV)	Male obese JCR: LA-cp rats	Suplementación de TV (de grasa de leche)	↑ Sensibilidad a la insulina Redistribución de la grasa corporal ↓ Acumulación de grasa ectópica	(Jacome-Sosa <i>et al.</i> , 2014)

	Adultos sanos	Ingesta de AGT (evaluación dietaria)	<p>↓ Riesgo de DT2</p> <p>↓ Riesgo de Dislipoproteinemia e hiperglucemia</p> <p>↓ Resistencia a la insulina</p> <p>↓ Inflamación crónica</p>	(Yu <i>et al.</i> , 2012)
Ácido linoleico conjugado (18:2, ALC)	Cultivos celulares <i>HepG2</i> y <i>H4IIE</i>	ALC (<i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i>) a 0, 5, 15, 20, 30, 50, 70 y 100 μ M	<p><i>c9-t11</i>:</p> <p>↓ Gluconeogénesis hepática</p> <p><i>t10-c12</i>:</p> <p>↑ Gluconeogénesis hepática</p>	(Chai <i>et al.</i> , 2019)
	Ratas hembra Zucker	Mantequilla enriquecida con <i>t10-c12</i> ALC (DAG, 45% kcal)	↓ Tolerancia a la insulina y a la glucosa	(Hamilton <i>et al.</i> , 2015)
	Ratones macho db/db con obesidad (C57BL/6J)	0.4% m/m <i>t10-c12</i> ALC	↓ Grasa corporal	(Yeganeh <i>et al.</i> , 2017)
	Hámster macho sirio dorado	Suplementación con mezcla al 72% de ALC en grasa de leche (ALC, <i>c9-t11</i> : 84.31%, ALC, <i>t10-c12</i> : 13.38%, y otros ALC, 2.31%)	<p>↑ Efecto anti-aterogénico</p> <p>↑ HDL-C</p> <p>↓ Expresión de genes inflamatorios</p>	(Valeille <i>et al.</i> , 2006)
	Niños con obesidad	3g/día ALC (<i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i>)	↑ Sensibilidad a la insulina	(Garibay-Nieto <i>et al.</i> , 2017)
	Niños con sobrepeso y obesidad	Suplementación de 3g/día de 80% ALC (<i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i> , mezcla 50:50)	<p>↓ Grasa corporal</p> <p>↔ Lípidos plasmáticos</p> <p>↔ Glucosa</p>	(Racine <i>et al.</i> , 2010)

		↓ HDL-C	
Adultos jóvenes sanos	Suplementación de 20 g/día de mantequilla enriquecida con ALC (<i>c9-t11</i>)	↑ Marcadores antiinflamatorios ↔ Composición corporal ↔ Adiponectina ↔ Proteína C-reactiva	(Penedo <i>et al.</i> , 2013)
Adultos con sobrepeso y obesidad	Suplementación de 3g ALC (<i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i>)	↓ Grasa corporal	(Laso <i>et al.</i> , 2007)
Adultos con sobrepeso y obesidad	Suplementación de 3.4 g/día de ALC (<i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i>) en 200 mL de leche.	↓ Grasa corporal ↓ Riesgo de obesidad	(Chen <i>et al.</i> , 2012)
Adultos con obesidad	3.4 g de ALC (<i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i>)	↓ Grasa corporal ↓ Leptina sérica	(Esmaeili Shahrizadi <i>et al.</i> , 2019)
Adultos sanos	Ingesta de ALC (<i>c9-t12</i> y <i>t9-c12</i> , evaluación dietaria)	↑ Dislipoproteinemia	(Yu <i>et al.</i> , 2012)
Adultos (con un IM previo no fatal)	Evaluación dietaria de la ingesta de ALC <i>c9-t11</i>	↓ Riesgo de IM	(Smit <i>et al.</i> , 2010)
Adultos con sobrepeso e hiperlipidemia	Consumo de leche enriquecida con una mezcla de 4.2% de ALC <i>c9-t11</i> y <i>t10-c12</i>	↔ Perfil lipídico ↔ Composición corporal	(Venkatraman <i>et al.</i> , 2010)
Adultos con sobrepeso y obesidad	Queso enriquecido con 60 g/día ALC y n-3 AGPI	↑ HDL-C ↓ Proteína C-reactiva ↑ Apo B Perfil lipídico mejorado	(Fontecha <i>et al.</i> , 2019a)

Abreviatura: ↑: aumento significativo; ↓: disminución significativa, ↔: sin cambios; EVC: enfermedades cardiovasculares; OID: Obesidad inducida con la dieta; DAG: Dieta alta en grasa; BS: Butirato de sodio; *GPR41*: Receptor 41 acoplado a la proteína G; *GPR43*: Receptor 43 acoplado a la proteína G; LPS: Lipopolisacáridos; HDL-C: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; DT2: Diabetes tipo 2; OSA: Obesidad sagital abdominal, IM: Infarto miocárdico; LDL-C: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; *ApoE*^{-/-}: Apolipoproteína E-deficiente; NAFLD: Enfermedad del hígado graso no alcohólico; AGT: Ácidos grasos trans; m: Peso; AGPI: Ácido graso poliinsaturado; Apo B: Apolipoproteína B.

5.5 Los ácidos grasos de la leche y la microbiota

Existen muchos factores que influyen en la composición de la microbiota entre ellos la dieta y de acuerdo con investigaciones recientes, los desórdenes metabólicos y el desbalance de la microbiota pueden estar relacionados (Agus *et al.*, 2021). A continuación, se discutirán las relaciones encontradas entre el consumo de los ácidos grasos de la leche y la microbiota intestinal.

5.5.1 Efectos directos de los ácidos grasos de la leche en la microbiota intestinal

Los AG derivados de la dieta, incluyendo los AG de la leche, ejercen efectos directos sobre la composición de la microbiota intestinal. En un modelo animal se encontró que la suplementación de butirato acompañado de una dieta alta en grasa modificó la composición de la microbiota, incrementando el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, asociado con la obesidad, y reduciendo la abundancia de *Proteobacteria*, asociada con la inflamación (Fang *et al.*, 2019). Por otro lado, el butirato se ha asociado a una mayor presencia de bacterias relacionadas con un perfil metabólico sano, particularmente *Christensenellaceae*, *Blautia*, y *Lactobacillus* (Tabla 3). Estas bacterias producen ácido butírico, contribuyendo a mayores concentraciones de este AG en el hospedador (Zhou *et al.*, 2017), que como se mencionó, puede contribuir a múltiples efectos en la salud metabólica (Tabla 2).

El ALC es uno de los AG que ha demostrado generar grandes modificaciones en la composición de la microbiota intestinal. En un estudio en ratones, la suplementación con una mezcla de los isómeros *c9-t11* y *t10-c12* del ALC se asoció con efectos probióticos, incrementando la concentración de *Bacteroides/Prevotella* y *A. muciniphila* (Chaplin *et al.*, 2015), los cuales están asociados con un mejor perfil metabólico (Ley *et al.*, 2005; Rinninella *et al.*, 2019). En contraste, cuando se evaluó el isómero *t10-c12* individualmente, se observó una disminución en la proporción de *Firmicutes* y un aumento en la concentración de *Porphyomonadaceae*, este último se relaciona con la progresión de la aterosclerosis, de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y de la DT2.

El ALC también se ha asociado con un crecimiento mayor de bacterias productoras de AGCC, como *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Lactobacillus*, así como de bacterias productoras de butirato (Den Hartigh *et al.*, 2018) a través de la fermentación bacteriana, además de aumentar las concentraciones de acetato, propionato e isobutirato (Marques *et al.*, 2015).

Estos resultados indican que el ALC influye en el metabolismo lipídico mediante la modificación de la composición de la microbiota intestinal.

Adicionalmente, el consumo de la grasa de la leche se ha asociado con cambios en la composición de la microbiota intestinal. En este caso, un estudio donde se suplementó una fórmula para infantes con MGGL demostró que la suplementación promovió la abundancia de microbiota intestinal saludable, incrementando la proliferación de *Bifidobacterium*, que ha sido asociada con menor inflamación y con un menor riesgo de DT2 (Zhao *et al.*, 2021).

En modelos con roedores, la suplementación con MGGL también ha demostrado modificaciones en la diversidad y composición del microbioma. Al suplementar MGGL en la dieta de crías de rata, se estimuló el crecimiento de *Firmicutes* y se redujo la cantidad de *Proteobacteria* (Gong *et al.*, 2020).

Adicionalmente, la suplementación con productos lácteos en ratones aumentó la abundancia de *Actinobacteria*, redujo la abundancia de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*, e incrementó el ratio de *Firmicutes/Bacteroidetes*. Estas alteraciones están asociadas con un mayor riesgo de obesidad (Mayengbam *et al.*, 2019).

TABLA 3. Efectos directos del consumo de ácidos grasos de la leche en la microbiota.

Ácidos grasos	Modelo	Cambios en la composición de la microbiota	Referencias
Ácido butírico (4:0)	Ratones macho con obesidad (C57BL/6J)	↓ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	(Fang <i>et al.</i> , 2019)
	Ratones macho con obesidad (C57BL/6J)	↑ <i>Christensenellaceae</i> , <i>Blautia</i> y <i>Lactobacillus</i>	(Zhou <i>et al.</i> , 2017)
ALC (18:2)	Ratones macho (C57BL/6J)	↑ <i>Bacteroides/Prevotella</i> ↑ <i>A. muciniphila</i>	(Chaplin <i>et al.</i> , 2015)
	Ratones macho (C57BL/6)	↑ <i>Porphyomonadaceae</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i>	(Marques <i>et al.</i> , 2015)
	Ratones macho con obesidad deficientes en <i>Ldlr</i> (C57BL/6, <i>Ldlr</i> ^{-/-})	↓ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Ileubacterium valens</i> ↑ <i>Butyrivibrio</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Lactobacillus</i>	(Den Hartigh <i>et al.</i> , 2018)
MGGL	Crías de rata Sprague-Dawley (recién nacidas)	↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Proteobacteria</i>	(Gong <i>et al.</i> , 2020)
	Ratones macho Sprague-Dawley con obesidad	↑ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	(Mayengbam <i>et al.</i> , 2019)
	Infantes sanos	↑ <i>Bifidobacterium</i>	(Zhao <i>et al.</i> , 2021)
	Adultos con ML	↑ <i>Bifidobacterium</i>	(X. Li <i>et al.</i> , 2018)

Abreviatura: ↑: aumentos significativos; ↓: disminución significativa, *Ldlr*^{-/-}: Receptor de lipoproteínas de baja densidad deficientes. ML: Malabsorción de lactosa.

5.5.2 Efectos indirectos de los ácidos grasos de la leche en la microbiota intestinal

Los AG que contienen los productos lácteos pueden ser modificados por la microbiota gastrointestinal generando metabolitos que afectan el metabolismo del huésped. En este caso, los AG de la leche (a través de sus metabolitos) pueden promover indirectamente sus efectos. El ácido linoleico (AL, obtenido por medio de la dieta) en su proceso de conversión a ácido oleico, produce *hidroxi* y *oxo* AG como intermediarios (Miyamoto *et al.*, 2015). Estos son producidos en presencia del microorganismo *Lactobacillus plantarum*, que se encuentra en los productos lácteos. Además, ciertos estudios *in vitro* han demostrado que los metabolitos producidos a través de la saturación de AL y α -AL por la microbiota intestinal, incluyen ALC y ácido linolénico conjugado, así como sus isómeros (producidos por *Bifidobacterium*), además de otros AGTs, como TV y ácido esteárico (Devillard *et al.*, 2007; Gorissen *et al.*, 2010). Los efectos de los metabolitos mencionados se han observado principalmente en el intestino delgado, donde son primordialmente metabolizados los AG. Sin embargo, en los casos en los que administraron altas concentraciones de HYA, se observó que es capaz de ejercer efectos en el colon (Miyamoto *et al.*, 2019). En células HepG2 (línea celular obtenida a partir del tejido hepático), se encontró que los metabolitos derivados del AL -ácido 10-hidroxi-*cis*-12-octadecenoico (HYA), ácidos 10-hidroxi-6(Z), 12(Z)-octadecadienoico (18:2) (γ HYA), ácido 10-oxo-*cis*-12-octadecenoico (KetoA) y el ácido 10-oxo-6(Z), 12(Z)-18:2 (γ KetoA)- son útiles en el tratamiento de la aterosclerosis y de la hipertrigliceridemia dislipidemia al reducir la acumulación de triglicéridos y disminuir la expresión de genes asociados con la síntesis *de novo* de AG (Nanthirudjanar *et al.*, 2015).

Por otra parte, en otro estudio *in vitro* donde se utilizaron células Caco-2, se halló que el metabolito HYA redujo la expresión de genes relacionados con la inflamación, además de disminuir las respuestas inflamatorias, contribuyendo así a la homeostasis intestinal (Miyamoto *et al.*, 2015). Esto se confirmó por el mismo grupo de investigación utilizando ratones con deficiencia en la expresión de *GPR40* y *GPR120*. En este modelo, la generación de HYA contribuyó a la disminución del riesgo de obesidad mediante la disminución del peso corporal y del porcentaje de masa grasa, además de mejorar la homeostasis de glucosa y disminuir la absorción de lípidos (Miyamoto *et al.*, 2019). Otros intermediarios derivados del AL son el ácido 10-oxo-*trans*-11-octadecenoico (Keto C), el ácido 10-oxo-octadecanoico (Keto B), y el ácido 10-hidroxi-octadecanoico (HYB). En estudios recientes, el metabolito

Keto C se ha asociado con un mayor nivel de colesterol HDL en el suero (Sofyana *et al.*, 2020), mientras que HYB y Keto B no tuvieron efectos significativos (Miyamoto *et al.*, 2019)(Tabla 4).

TABLA 4. Efectos de los metabolitos de los ácidos grasos de la leche producidos por la microbiota intestinal sobre la salud metabólica.

Metabolito	Modelo	Resultado metabólico	Referencia
HYA	Ratones macho deficientes en <i>GPR120</i> y <i>GPR40</i> (C57BL/6J)	↓ Obesidad ↓ Respuestas inflamatorias Mejora en la homeostasis de la glucosa ↓ Absorción de lípidos	(Miyamoto <i>et al.</i> , 2019)
	Células Caco-2	↓ Respuestas inflamatorias Contribución a la homeostasis intestinal	(Miyamoto <i>et al.</i> , 2015)
HYA, γHYA, KetoA, y γKetoA	Células HepG2	↓ Expresión de genes relacionados con la LDN	(Nanthirudjanar <i>et al.</i> , 2015)
Keto B y HYB	Ratones macho con obesidad deficientes en <i>GPR120</i> y <i>GPR40</i> (C57BL/6J)	↔ HDL-C	(Miyamoto <i>et al.</i> , 2019)
Keto C	Ratones macho con EHNA (C57BL/6J)	↑ HDL-C	(Sofyana <i>et al.</i> , 2020)

Abreviatura: ↑: aumento significativo; ↓: disminución significativa, ↔: sin cambios, *GPR40*: Receptor 40 acoplado a las proteínas-G; *GPR120*: Receptor 120 acoplado a las proteínas-G; ECV: Enfermedades cardiovasculares, AG: Ácidos Grasos, EHNA: Esteatohepatitis no-alcohólica; LDN: lipogénesis *de novo*; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

En resumen, esta evidencia indica que los AG de la leche afectan directamente a la composición de la microbiota. Además, los AG de los productos lácteos pueden ser utilizados indirectamente por la microbiota intestinal para producir metabolitos que tienen efectos en la salud del hospedero. A pesar de que es un tema reciente, la investigación sugiere que los beneficios a la salud se encuentran impulsados por el metabolismo de la microbiota intestinal después del consumo de leche y de productos lácteos. Sin embargo, se necesita más investigación acerca de este tema para evaluar así las interacciones de los metabolitos derivados de los AG y la salud en general, así como para conocer los mecanismos involucrados.

6. Discusión

El consumo de la leche y productos lácteos es frecuente en todo el mundo, sin embargo, su ingesta ha sido controversial en las últimas décadas. Esta controversia se debe a que ciertos lineamientos nutricionales emitidos durante la década de los 80's y que actualmente siguen vigentes en ciertos países, han recomendado el consumo de productos lácteos bajos en grasa debido a su contenido de AGS, colesterol y al contenido energético (McGinnis & Nestle, 1989). Hoy en día esas recomendaciones están siendo reevaluadas por diversos estudios clínicos y metaanálisis donde se han encontrado resultados inconsistentes al estudiar la asociación entre el consumo de productos lácteos y el riesgo cardiometabólico (Astrup, 2014; Bernic *et al.*, 2017; Fontecha *et al.*, 2019). El objetivo de esta revisión fue recopilar la evidencia científica sobre los efectos de los ácidos grasos de la leche en las enfermedades metabólicas, evaluando la influencia de los ácidos grasos individuales de la leche sobre la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, y su efecto en la composición de la microbiota intestinal.

En los estudios recopilados en este trabajo, se observó que el consumo de la mayoría de los AG en la leche ayudó a regular el aumento de masa corporal y el metabolismo de lípidos. En un estudio *in vivo* mencionado anteriormente, se encontró que los AGCC sobre expresaron a los *GPR43* y *GPR41* en el colon. Estos genes están asociados con una mayor expresión del péptido YY (PYY) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), hormonas intestinales anorexigénicas, relacionadas con la homeostasis de glucosa al estimular la secreción de insulina a partir de las células beta-pancreáticas. Además, están asociadas a una menor

ingesta de comida ya que inhiben el apetito, lo cual podría estar influyendo en la disminución del peso. Adicionalmente, los AGCC regularon la adipogénesis del tejido adiposo pardo y la biogénesis mitocondrial (Lu *et al.*, 2016).

Sin embargo, ciertos AG fueron relacionados con un aumento en la masa corporal, como es el caso del CP, que se asoció con mayor adiposidad en adultos con factores de riesgo metabólico previos (Mozaffarian *et al.*, 2010a); el ácido mirístico también fue asociado con mayor incidencia de obesidad sagital abdominal (Drehmer *et al.*, 2015).

Además, en algunos estudios realizados en animales se registró que el ácido butírico tiene efectos anti-adipogénicos debido a que promueve una disminución en los factores inflamatorios (Fang *et al.*, 2019), los cuales se encuentran asociados a enfermedades como la obesidad. Se ha planteado que el aumento del gasto energético y de la oxidación de los AG puede ser responsable del efecto anti-adipogénico del butirato. En la experimentación *in vivo*, el mecanismo de acción del butirato se ha relacionado con la promoción del gasto energético y la inducción de la función mitocondrial. Además, se observó la activación de la vía AMPK en un cultivo de células musculares (línea celular L6) al agregar butirato. Esta activación de AMPK conlleva a la estimulación de la actividad del coactivador del receptor 1- α activado por proliferadores de peroxisoma (PGC-1 α) (Gao *et al.*, 2009). La reducción en la función de PGC-1 α ha sido asociada con disfunción mitocondrial, reducción de la oxidación de ácidos grasos y con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y de DT2, por lo que, la estimulación de PGC-1 α puede ser un mecanismo molecular de la actividad del butirato (Mootha *et al.*, 2003).

Por otra parte, al hablar de los efectos individuales de los AG se han encontrado resultados contradictorios en algunos estudios. Primero, habría que destacar que los estudios analizados además de ser modelos distintos (ya sean clínicos, *in vivo* e *in vitro*), tienen diferente diseño de experimento y diferente método, por lo tanto, los resultados en los efectos de los AG pueden variar. Por ejemplo, el ácido mirístico se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad en adultos jóvenes sanos (Rosell *et al.*, 2004), sin embargo, en un estudio *in vivo* en ratones macho NSY, se encontró que la administración de este AG en la dieta disminuyó el aumento de peso corporal (Takato *et al.*, 2017). Además de ser modelos diferentes, en el estudio que se llevó a cabo en adultos jóvenes, se realizó una evaluación dietaria donde se

calculó el consumo de grasa de leche de diferentes productos lácteos durante 7 días, y después, se analizaron biomarcadores del consumo de la grasa de leche, a través de la medición de fosfolípidos circulantes de ácido mirístico, el APD y el AHD. En este tipo de estudios, hay más variables a considerar, como la actividad física de los individuos, sexo, además de que el tiempo de duración del estudio fue muy corto (Rosell *et al.*, 2004). Mientras que, en el estudio en ratones con tendencia a DT2 y obesidad, se les administró 300 mg de ácido mirístico por kg de peso durante 4 semanas, ofreciendo una duración más amplia para conocer los efectos del AG suministrado individualmente. Sin embargo, sería necesario conocer si estos efectos pudieran ser los mismos si se evaluaran ratones sanos (Takato *et al.*, 2017).

En otros casos, como con el ALC, tanto en los estudios en animales como en los estudios clínicos se ha sugerido que sus efectos anti-adipogénicos se deben a que aumenta el gasto energético en el tejido adiposo y en los músculos (Oleszczuk *et al.*, 2012; Penedo *et al.*, 2013; Yeganeh *et al.*, 2017). Sin embargo, cuando se han analizado sus isómeros de manera individual, encontramos resultados diferentes. En el caso del isómero *n*10-*c*12, en un estudio de Yeganeh *et al.* (2017), en un modelo de ratones macho con obesidad, la administración de este isómero al 0.4% m/m durante 4 semanas, fomentó el pardeamiento del tejido adiposo blanco, contribuyendo a una disminución en la obesidad. (Yeganeh *et al.*, 2017). A pesar de lo anterior, en estudios *in vitro* e *in vivo* donde se habla sobre su efecto en la DT2 y ECV, al analizar marcadores inflamatorios, además de tolerancia a la insulina y a la glucosa, los resultados nos indican que promueve el desarrollo de estas enfermedades, lo cual, se discutirá a detalle más adelante, cuando se hable de estas enfermedades.

Por otra parte, es importante mencionar que los efectos anti-adipogénicos de ciertos AG podrían tener mayor influencia al analizar el consumo de leche entera. Cuando se ha comparado el consumo de lácteos bajos en grasa con productos enteros sobre la adiposidad los resultados son variados. En diferentes revisiones donde se analizó el consumo de lácteos se determinó que la ingesta de lácteos enteros está relacionada inversamente con el riesgo de desarrollar obesidad, mientras que los productos lácteos bajos en grasa se asociaron con un aumento de peso a largo plazo o no se asociaron con la obesidad (Kratz *et al.*, 2013; Mozaffarian, 2019b). Estas investigaciones nos sugieren que recomendar el consumo de

productos lácteos bajos en grasa no necesariamente previene la obesidad y los productos lácteos enteros no están directamente asociados con mayor riesgo de obesidad.

En la Figura 1, se resumen los resultados sobre los efectos de los AG en estudios *in vivo* y en estudios clínicos que se encontraron en la investigación bibliográfica.

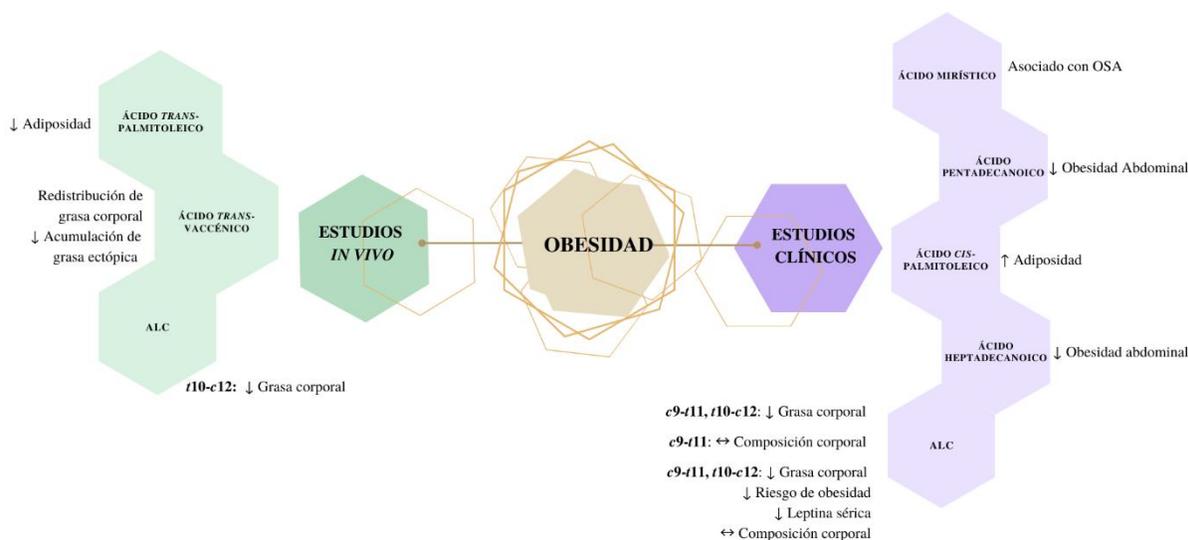


Figura 1. Resumen sobre los efectos de los AG de la leche en la obesidad. Abreviatura: ↑: aumento significativo; ↓: disminución significativa, ↔: sin cambios; OSA: Obesidad sagital abdominal; ALC: Ácido linoleico conjugado.

En el caso de la DT2, el consumo de lácteos se ha relacionado con un bajo riesgo en el desarrollo de esta enfermedad (A. Tremblay & Gilbert, 2009). Este efecto en la salud ha sido asociado con múltiples componentes de la leche. Por ejemplo, su contenido de calcio, magnesio, bacterias ácido-lácticas, así como la MGGL y varios AG se han asociado con una menor incidencia de DT2 y con menor resistencia a la insulina (Jakubowicz & Froy, 2013; Pittas *et al.*, 2007; Simental-Mendía *et al.*, 2016; B. L. Tremblay & Rudkowska, 2017). Al analizar a los AG de manera individual, se demostró que el ácido butírico aumentó la sensibilidad a la insulina (Gao *et al.*, 2009; H. P. Li *et al.*, 2013). El butirato podría aumentar la proliferación de células β mediante la estimulación de la neogénesis de células β y mediante la inducción del GLP-1 en las células entero-endocrinas del intestino delgado proximal. Además, el GLP-1 también afecta a la masa de células β mediante la limitación de la apoptosis (H. P. Li *et al.*, 2013).

Ciertos AGS como el ácido mirístico y el APD, que representan alrededor del 13-14% del contenido de AG en la leche, aumentaron la sensibilidad a la insulina y previnieron el desarrollo de DT2 en estudios clínicos (Drehmer *et al.*, 2015; Fu *et al.*, 2021; Santaren *et al.*, 2014). El ácido mirístico podría estar promoviendo la captura basal de glucosa al incrementar la expresión de la proteína DGK δ 2, de la cual, su disminución está relacionada con la patogénesis de la DT2 (Wada *et al.*, 2016). Mientras que, en el caso del APD, se encontró que su efecto está relacionado con el aumento en la captura de glucosa por medio de la activación de la vía de AMPK, promoviendo un aumento en la sensibilidad a la insulina en los mioblastos de ratón C2C12 (Fu *et al.*, 2021).

A pesar de que los AGS mencionados no representen un riesgo en el desarrollo de DT2, el AP presenta diferentes resultados en cuanto a la captura de glucosa y la sensibilidad a la insulina. En el estudio realizado por Xu *et al.* (2019), las células KGN a las que se les agregó AP a diferentes concentraciones (0, 25, 50, 100 μ M), fueron incubadas primero durante 12 horas, y posteriormente, se volvieron a incubar agregando insulina durante 15 minutos (Xu *et al.*, 2019a). Se observó que en el tratamiento únicamente con AP hubo una disminución en la sensibilidad a la insulina, e inclusive, hubo una notable disminución en la captura de glucosa a mayores concentraciones de AP. Además, en este estudio, los investigadores proponen que uno de los mecanismos en los que interfiere este AG, es mediante la vía JNK, aumentando la fosforilación (p-JNK), que disminuye la sensibilidad de la vía de PI3-K/Akt, esta última relacionada con la activación de los receptores de insulina en las células (Pinzón *et al.*, 2009). Por lo que, el AP es un AG que genera una disminución en la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, promueve el desarrollo de DT2.

En cuanto a los AGMI, el CP ha demostrado resultados contradictorios en diferentes estudios. En el estudio presentado por Cao *et al.* (2008), se obtuvo un aumento en la regulación de la homeostasis metabólica y se observó la estimulación de la sensibilidad a la insulina; sin embargo, en los modelos clínicos en adultos sanos y en adultos con factores de riesgo metabólico, se obtuvo un aumento en la resistencia a la insulina (Mozaffarian *et al.*, 2010c). A pesar de estas diferencias, habría que destacar que, en el modelo animal, se utilizaron ratones deficientes en proteínas de unión de ácidos grasos 4 y 5 (aP2 y mall respectivamente), del tejido adiposo. Esta deficiencia fue utilizada para observar el efecto de

un aumento en la concentración de los lípidos circulantes, en específico del CP, sobre la resistencia a la insulina. Después, se analizó el perfil lipídico del tejido adiposo, donde se encontró que el CP aumentó de concentración en comparación con otros AG. Además, se encontró que en ausencia de las proteínas aP2 y mal1, aumentó la lipogénesis *de novo* en el tejido adiposo, alterando la composición de los AG en el suero y en el tejido adiposo, específicamente promoviendo la síntesis de CP. Finalmente, mediante un ensayo en los miotubos C2C12, se encontró que el CP funciona como una lipocina, que estimula la sensibilidad a la insulina (Cao *et al.*, 2008). Los modelos en animales tienen mayor impacto al ayudar a vislumbrar los mecanismos involucrados en los efectos de los AG que se estudian al tener variables más controladas, a diferencia de los modelos clínicos, donde a veces no es posible realizar este tipo de estudios tan precisos que requieren análisis más complicados que no son posibles de realizar en humanos, y, por ejemplo, podrían estar influyendo factores como el estado metabólico previo de los individuos.

De manera similar, se ha encontrado un aumento en la sensibilidad a la insulina en estudios de ciertos AGT: el TP, TV y el ALC, que juntos se encuentran contenidos en la leche en concentraciones entre el 1 y 5% de los AG totales (Cimen *et al.*, 2019; Jacome-Sosa *et al.*, 2014; Kratz *et al.*, 2014; Mozaffarian *et al.*, 2010a, 2013). En un estudio en ratones, se encontró que el enriquecimiento de la leche con TV también disminuyó la forma activa de la lipasa sensible a hormonas (LSH) en el tejido adiposo, un efecto conocido de la acción de la insulina. Por lo tanto, es posible que un aumento de la sensibilidad a la insulina por parte del TV impida la activación y posterior actividad lipolítica de la LSH, ayudando a contrarrestar la lipotoxicidad, relacionada con efectos negativos en el metabolismo. Además, estos efectos de sensibilización a la insulina del TV también podrían estar asociados a su potencial para unirse y activar las vías reguladas por el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ) en el tejido adiposo (Jacome-Sosa *et al.*, 2014). A su vez, se encontró que el TP actúa previniendo el crecimiento del tejido adiposo al aumentar el número de adipocitos (en lugar del volumen), y, además, podría estar promoviendo un aumento de la lipólisis, evitando así consecuencias metabólicas perjudiciales (Chávaro-Ortiz *et al.*, 2021). En el caso del ALC, su efecto sensibilizador a la insulina se le ha atribuido a su isómero *c9-t11*, ya que se ha encontrado que disminuye la expresión de los genes fosfoenolpiruvato carboxicinasa citosólica 1 (*PCK1*) y la subunidad catalítica de glucosa-6-fosfatasa (*G6PC*),

que son mediadores de la gluconeogénesis hepática, por consiguiente, disminuyendo la misma. Mientras que, al evaluar al isómero *t10-c12*, se encontró que aumentó la expresión de *G6PC*, aumentando la gluconeogénesis hepática que podría estar influyendo en la hiperglucemia que está presente en la DT2 (Chai *et al.*, 2019). Inclusive, en una investigación de Hamilton *et al.* (2015) donde se analizaron ratas hembra Zucker (modelo de obesidad genética), encontraron que al alimentarlas durante 8 semanas con una mantequilla enriquecida con el isómero *t10-c12*, donde se separaron en 4 grupos; el primero con una dieta baja en grasa, y los otros tres con una dieta al 45% de kcal pero utilizando diferentes fuentes de grasa en la dieta: el segundo utilizando manteca de cerdo, el tercero al que se les dio la mantequilla enriquecida con el isómero de ALC, y el cuarto grupo sin la mantequilla. Los grupos alimentados con la mantequilla enriquecida desarrollaron mayor tolerancia a la insulina y a la glucosa similar a la que desarrollaron los grupos alimentados con manteca de cerdo, comparados con el control que no recibió ninguna (Hamilton *et al.*, 2015). Los investigadores proponen que el aumento en la tolerancia a la insulina está relacionado con cambios en la respuesta de tejidos en los que se observó disminución en AKT, que es intermediario en la señalización de insulina, que culmina con el transporte de glucosa.

En contraste, ciertos AG como el AP, que es un AGS, y el CP, que es un AGMI, se encuentran en mayor cantidad en la leche (alrededor del 24-35%), y fueron asociados con una menor sensibilidad a la insulina en adultos con factores de riesgo metabólico previos (Iggman *et al.*, 2010; Mozaffarian *et al.*, 2010a). Sin embargo, en adultos sanos no se ha encontrado que estén relacionados con un mayor riesgo de DT2 (Mozaffarian *et al.*, 2010c; Santaren *et al.*, 2014). Por otro lado, en un estudio *in vitro* se ha identificado que el CP actúa como una lipocina, una hormona derivada del tejido adiposo que estimula la acción de la insulina y disminuye la hepatoesteatosis por lo que podría estar actuando como un regulador de la homeostasis metabólica, al mismo tiempo que suprime de la expresión de citocinas pro-inflamatorias (Cao *et al.*, 2008).

En general, los AG de la leche mejoran la sensibilidad a la insulina y el funcionamiento de las células β del páncreas (Gao *et al.*, 2009; H. P. Li *et al.*, 2013; Mollica *et al.*, 2017). Además, tras evaluar el efecto metabólico del consumo de productos lácteos a largo plazo, se encontró que está relacionado con una disminución en el riesgo de DT2 (Santaren *et al.*,

2014). Es importante mencionar que se ha encontrado que la interacción de la mayoría de los componentes de la leche (nutrientes inorgánicos, proteínas y AG) modifica la resistencia a la insulina asociada con la DT2 (Jakubowicz & Froy, 2013; Pittas *et al.*, 2007; Simental-Mendía *et al.*, 2016; B. L. Tremblay & Rudkowska, 2017), por lo que el consumo en general de los productos lácteos debe ser considerado más allá de los efectos individuales de los AG contenidos en la leche.

En la Figura 2, se resumen los resultados sobre los efectos de los AG relacionados con la DT2, en estudios in vitro, in vivo y en estudios clínicos que fueron encontrados en la investigación bibliográfica.

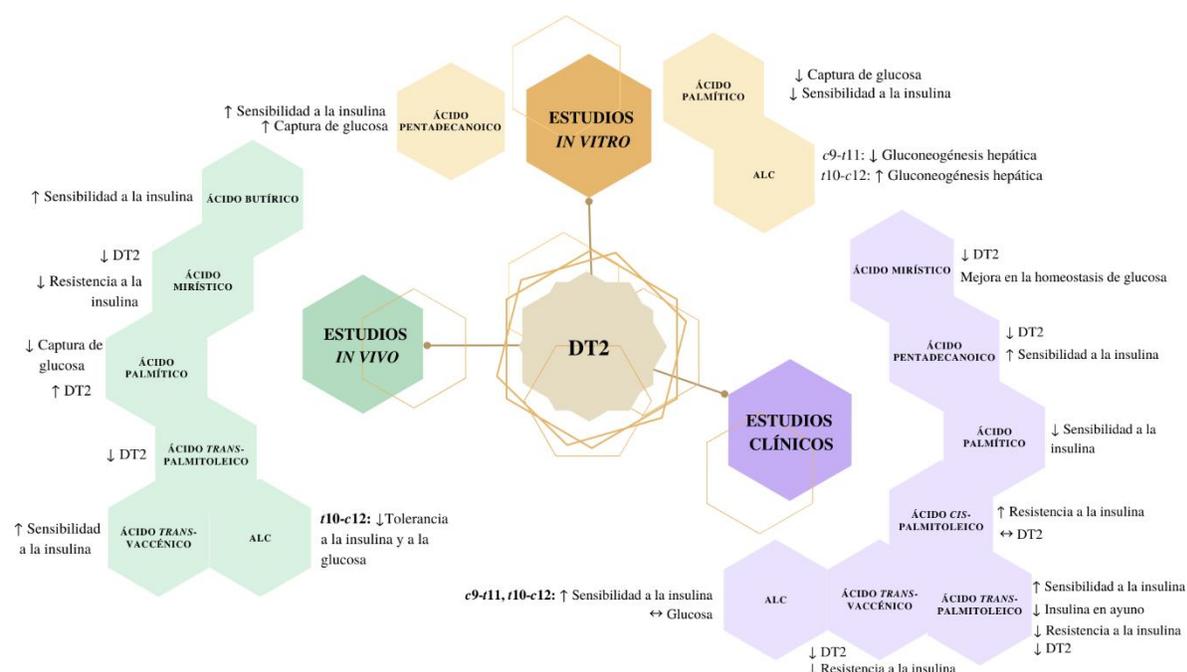


Figura 2. Resumen de los efectos de los AG de la leche en la DT2. Abreviatura: ↑: aumento significativo; ↓: disminución significativa, ↔: sin cambios; DT2: Diabetes tipo 2; ALC: Ácido linoleico conjugado.

Con respecto a la salud cardiovascular, recientemente se ha observado que el consumo de productos lácteos no tiene un efecto significativo sobre el desarrollo de EVC (Risérus & Marklund, 2017). Diversos análisis han señalado que, contrario a lo que se creía sobre este alimento, el consumo de productos lácteos no tiene influencia sobre el desarrollo de ECV, a pesar de que anteriormente ha sido asociado con estas enfermedades por su contenido de AGS (Fontecha *et al.*, 2019b; Guo *et al.*, 2017; Huth & Park, 2012).

Finalmente, en los estudios revisados en este trabajo se encontró que los AG no se asocian con un mayor riesgo de ECV, dislipidemia e IM. A su vez, la obesidad y la DT2 son factores de riesgo asociados a las ECV, y como ya se mencionó, estas enfermedades no se ven directamente influenciadas por el consumo de los AG de la leche. En varios estudios donde se utilizaron a los biomarcadores de la leche para evaluar la ingesta de este alimento en adultos, no se encontró ninguna asociación con el desarrollo de las ECV (Biong *et al.*, 2006; de Oliveira Otto *et al.*, 2013, 2018). Inclusive, a pesar de analizar el aumento de las concentraciones de AGS por el consumo de lácteos, este se asoció con un bajo riesgo de ECV, y en específico con bajo riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (Laursen *et al.*, 2019). Sin embargo, al evaluar individualmente el efecto de los AG, el ácido oleico (componente que abarca cerca del 16-17% de los AG de la leche) se asoció con un aumento en la inflamación sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca (Mozaffarian, 2006).

En el caso del ALC, los resultados de las investigaciones han sido inconsistentes, ya que ciertos isómeros como el *c9-t12* y el *t9-c12* se asociaron con mayor riesgo de dislipoproteinemia (Yu *et al.*, 2012). El estudio de Yu *et al.* (2012) fue realizado en adultos sanos, donde se llevó a cabo una evaluación dietaria sobre la ingesta de AGT. Se dividieron los grupos de estudio en cuartiles, y se analizó la relación entre la concentración de los AGT (ALC y TV) en los eritrocitos y la incidencia de factores relacionados con las ECV, como inflamación crónica y la concentración de colesterol. Se encontró que a mayores concentraciones de ALC, hubo un aumento en el colesterol total y colesterol LDL, y se asoció con mayor riesgo de dislipoproteinemia. Mientras que, mayores concentraciones de TV no mostraron relación con el desarrollo de factores asociados con ECV. Los autores proponen que el efecto que tienen estos isómeros proviene de la fuente en la que fueron ingeridos, ya que el TV se encuentra sobre todo en productos de origen animal, como los productos lácteos, y, por otro lado, los isómeros *c9-t12* y el *t9-c12*, han sido asociados con el consumo de productos fritos, donde el ALC es transformado como consecuencia del proceso térmico.

Por otra parte, el isómero *c9-t11* se ha relacionado con menor inflamación en estudios en hámsteres machos sirio dorado (Valeille *et al.*, 2006), y con menor riesgo de IM en adultos con una incidencia previa (Smit *et al.*, 2010). Este isómero es el más relevante, ya que abarca

la mayor proporción de los isómeros de ALC contenidos en la leche (90%) (Fox *et al.*, 2015) y además se ha señalado como un biomarcador del consumo de lácteos. Al evaluar la mezcla de estos isómeros de ALC, no se encontraron modificaciones de los factores de riesgo como marcadores inflamatorios (Penedo *et al.*, 2013), peso y composición corporal pero sí se asociaron con un menor riesgo de ECV (Venkatramanan *et al.*, 2010). Esto significa que el efecto del isómero *c9-t11* tiene mayor impacto en los efectos a la salud, y podría explicar por qué al evaluar el consumo de los AG de la leche en conjunto no se observa relación con las ECV.

Con respecto a los AGT, algunos estudios realizados desde las décadas de los 50's y 90's asociaron el consumo de AGT con un mayor riesgo de aterogénesis y por lo tanto se relacionaron con un mayor riesgo de ECV (Johnston *et al.*, 1957; RP & MB, 1990; Givens, 2010). En respuesta a estos hallazgos, múltiples países recomendaron limitar su consumo. Sin embargo, ciertos estudios recientes han mostrado que los AG contenidos en la leche y los producidos industrialmente (en alimentos procesados como: margarinas, frituras o aceites), tienen efectos diferentes en la salud (Lock *et al.*, 2005; Weggemans *et al.*, 2004).

Los AGT son componentes lipídicos que se encuentran en proporción minoritaria en la leche, constituyendo alrededor del 1-5% de los AG totales (Tabla 1). Para empezar, el origen de estos AG en la leche se produce por medio de la bio-hidrogenación que tiene lugar en el rumen del bovino, mientras que la presencia de AGT en los alimentos producidos industrialmente son generados por la hidrogenación parcial de grasas vegetales (Gómez-Cortés *et al.*, 2019). En ambos casos se generan AGT, sin embargo, las proporciones individuales de cada uno de ellos varían de manera importante: en los productos industrializados, el AGT que se produce en mayor proporción es el ácido elaídico. En la leche, el *t11-TV* es el isómero más abundante, y en menor proporción se encuentran el TP y el *c9, t11- ALC*, constituyendo a los principales AGT. En algunas investigaciones se ha demostrado que su presencia en el suero no está relacionada con la incidencia de aterogénesis, hiperglucemia y DT2 (Cimen *et al.*, 2019; Kratz *et al.*, 2014). Inclusive, se ha encontrado que estos AGT estimulan la sensibilidad a la insulina (Garibay-Nieto *et al.*, 2017; Kratz *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2012). Por otro lado, en un estudio *in vivo* se analizó el impacto del TP en la hiperlipidemia, en el estrés mitocondrial, así como en la inflamación. Se

encontró que el TP no redujo ni aumentó la concentración de la interleucina-1 β (IL-1 β , citocina proinflamatoria) en el suero sanguíneo. Tampoco alteró la acumulación de macrófagos en las lesiones de las raíces aórticas de los ratones (Cimen *et al.*, 2019). Esto sugiere que el TP no es un AG que tenga efecto en el desarrollo de las ECV.

Por otro lado, en un metaanálisis y revisión sistemática donde se analizaron estudios en los que se evaluó la ingesta de AGT de origen animal y de alimentos procesados, se encontró que un aumento del 2% en la energía proveniente de AGT en la dieta se asoció con un incremento de más de 25% en el riesgo de ECV y de su mortalidad (de Souza *et al.*, 2015). Estos resultados solo fueron observados al analizar la ingesta de AGT de alimentos procesados. Sin embargo, esta relación entre el riesgo de ECV y la ingesta de AGT no se encontró al evaluar el consumo de AGT provenientes de los productos lácteos. De la misma manera, no se ha encontrado relación entre el consumo de AGT y DT2 (Mozaffarian *et al.*, 2010b; Wang *et al.*, 2015). Esto sugiere que el origen de los AGT influye directamente sobre los efectos metabólicos y nos demuestra que, contrario a lo que se creía anteriormente, los AGT de la leche podrían no representar riesgo en el desarrollo de obesidad, DT2 y ECV.

En la siguiente figura (Figura 3), se encuentran resumidos los resultados sobre los efectos de los AG en las dislipidemia y ECV en estudios *in vivo* y en estudios clínicos.

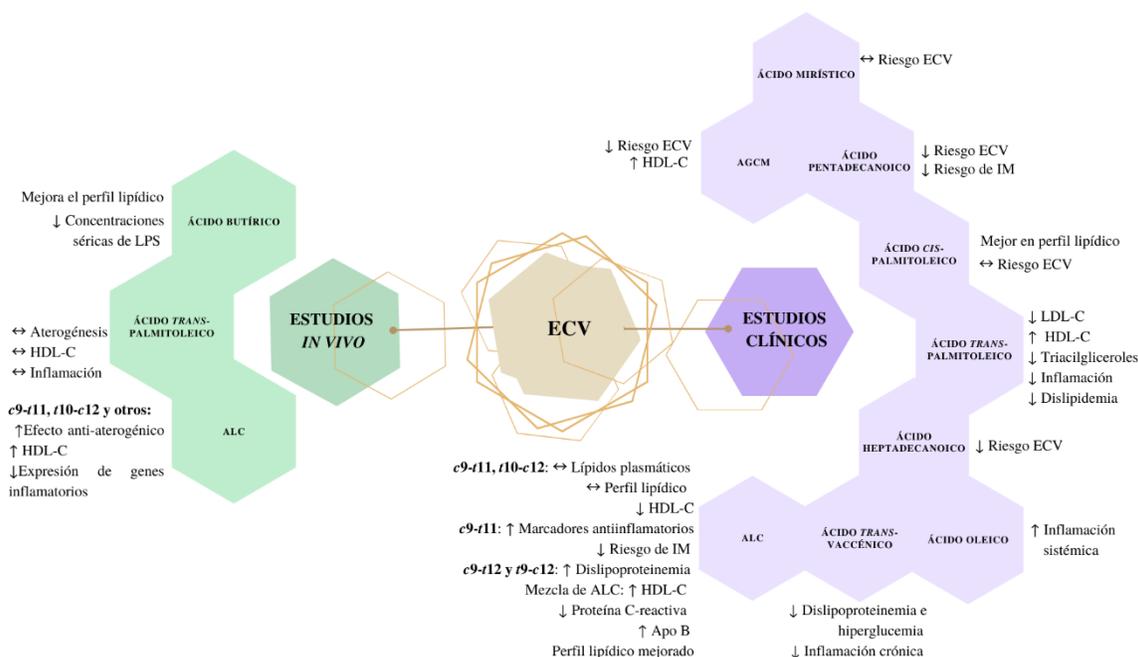


Figura 3. Resumen de los efectos de los AG de la leche en las ECV. Abreviatura: ↑: aumento

significativo; ↓: disminución significativa, ↔: sin cambios; EVC: enfermedades cardiovasculares; LPS: Lipopolisacáridos; HDL-C: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IM: Infarto miocárdico; LDL-C: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Apo B: Apolipoproteína B; ALC: Ácido linoleico conjugado.

Por su parte, en las últimas décadas se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal tiene un rol importante en la salud (Cani & Delzenne, 2009). La microbiota regula varios procesos fisiológicos mediante sus interacciones con el hospedador, como son la digestión, la absorción de nutrimentos y el metabolismo, la síntesis de vitaminas y ácidos biliares; así mismo, tiene influencia en el sistema inmune (Festi *et al.*, 2014; Gérard, 2016; Martoni *et al.*, 2015). La asociación entre las alteraciones en la microbiota intestinal y el síndrome metabólico es un tema que se ha investigado de manera más extensa recientemente y se encuentra en continuo estudio.

La microbiota intestinal está compuesta principalmente por 5 *phyla* de las cuales aproximadamente el 90% pertenecen a *Firmicutes* (*Bacillus spp.*) y *Bacteroidetes* (*Bacteroides spp.*), junto con otros *phyla* de igual importancia, como: *Actinobacteria* (*Bifidobacterium spp.*), *Proteobacteria* (*Escherichia, Helicobacter*) y *Verrucomicrobia* (*Akkermansia spp.*) (Jandhyala *et al.*, 2015). Se ha demostrado que la dieta es un factor relevante que influye en la composición de la microbiota (Mozaffarian, 2019c). Cuando se presenta un desbalance en la composición de la microbiota se produce una disbiosis, lo cual también implica un cambio en la distribución de las especies, y en general, en pérdidas de la diversidad microbiana. Por ende, se ha analizado cómo afecta el consumo de ciertos nutrimentos, en este caso los AG de la leche, en el desarrollo de las enfermedades metabólicas y su asociación con la microbiota.

La evidencia muestra que, en su mayoría, los AG de la leche contribuyen a una composición de la microbiota intestinal asociada a individuos sanos. Por ejemplo, el ácido butírico aumentó la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, que está asociada con menor riesgo de obesidad (Fang *et al.*, 2019). En estudios *in vivo*, se ha demostrado que el butirato reduce la señalización de NF-κB inducida por citocinas o LPS (Fang *et al.*, 2019). Los LPS derivados de las bacterias gram negativas del intestino desempeñan un papel fundamental en la inflamación de bajo grado. Los LPS participan en la inflamación crónica causada por una dieta alta en grasas, y aceleran la progresión de enfermedades metabólicas. Por lo tanto, se ha planteado que los LPS podrían ser el vínculo clave entre la microbiota intestinal y los

trastornos metabólicos. De esta manera, la función intestinal y la microbiota podrían desempeñar un papel fundamental en la pérdida de peso inducida por el butirato, así como en la reducción de la inflamación sistémica.

Al analizar el consumo de la MGGL se observó que, tanto en infantes como en adultos aumentó la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, aunque los autores sugirieron que lo anterior no es un factor determinante de la obesidad (Schwartz *et al.*, 2010). Inclusive, a pesar de observar que sí hubo cambios en la microbiota, en otro estudio se observó que estos cambios no influyeron de manera significativa en los factores cardiometabólicos (X. Li *et al.*, 2018). Por otro lado, aún se encuentra en discusión si la disbiosis en la microbiota intestinal es un factor causal o un efecto secundario del riesgo metabólico. Sin embargo, a partir de los resultados en estos estudios es posible asociar las modificaciones a la microbiota intestinal con un menor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas.

Aunado a lo anterior, a través de diversos estudios se observó que los AG modifican la composición de la microbiota indirectamente a través de sus productos o metabolitos, lo que da lugar a cambios en ciertas características del metabolismo del hospedador. Los estudios fueron realizados en múltiples líneas celulares, así como en modelos animales. En general, se observó que los metabolitos derivados de AL (HYA, γ HYA, KetoA, γ KetoA, Keto B y Keto C) disminuyeron las respuestas inflamatorias y la absorción de lípidos, mejorando el perfil lipídico y la homeostasis de glucosa. En especial, HYA, γ HYA, KetoA, γ KetoA están relacionados con la reducción de la expresión del gen proteína de unión a elementos reguladores de esteroides-1c (*SREBP-1c*), que está involucrado en la síntesis *de novo* de ácidos grasos en el hígado. También se encontró que estos metabolitos disminuyeron la expresión de acetil-CoA carboxilasa 2 (*ACC2*), un gen implicado en la síntesis de ácidos grasos y, por lo tanto, en la homeostasis de energía. La disminución en la expresión de este gen ha sido relacionada con una menor acumulación de lípidos y con un aumento en la β -oxidación de los ácidos grasos (Nanthirudjanar *et al.*, 2015). Estos resultados podrían indicar que estos metabolitos podrían reducir el riesgo de ECV y aterosclerosis. Es por esto que la investigación acerca de los efectos indirectos en la salud de los metabolitos derivados de los AG de la leche podría aportar un nuevo enfoque para la prevención de enfermedades metabólicas.

En lo que respecta a la respuesta individual de la ingesta de los lípidos de la leche, las consecuencias del consumo de algunos AG dependen de la edad del individuo, sexo y del estado metabólico basal, como se observó con el CP (de Oliveira Otto *et al.*, 2012, 2013; Mozaffarian *et al.*, 2010c; Santaren *et al.*, 2014), con el ácido oleico (Mozaffarian, 2006), y con los isómeros de ALC (*c9-t12*, *t9-c12* y *t10-c12*) (Laso *et al.*, 2007; Racine *et al.*, 2010; Venkatramanan *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 2012).

En resumen, podemos destacar que los efectos metabólicos de los AG consumidos en la dieta se debe a su respuesta individual, aunque también están directamente relacionados con la matriz alimentaria que los contiene. La leche es un alimento complejo que proporciona nutrimentos fundamentales para la dieta humana y es una de las fuentes más importantes de componentes bioactivos (YW, n.d.). Debido a este alto contenido nutrimental, es que los lineamientos nutricionales alrededor del mundo recomiendan el consumo de leche y productos lácteos. Sin embargo, algunos de estos lineamientos internacionales tienen opiniones encontradas sobre si se debe o no recomendar el consumo de productos lácteos enteros (FAO, 2021b), incluyendo países de Norte América, Latinoamérica, y países de Asia y el Pacífico. Por ejemplo, hay autoridades que recomiendan consumir productos lácteos bajos en grasa preferentemente o, inclusive, se recomienda evitar completamente la grasa de la leche en la dieta (Ireland, 2021; U.S., 2017; Weaver, 2014), mientras que países como Estados Unidos recomiendan consumir de 2 a 3 porciones de productos lácteos (yogurt, queso, leche, etc.)(Hess *et al.*, 2020), o en otros casos sin una cantidad en específico, mientras que otros países como Francia, Bélgica, Irlanda y España, recomiendan de 3 a 4 porciones de productos lácteos al día (European Dairy Association, 2013). En México, la recomendación de consumo es de 2 porciones de productos lácteos al día (Bonvecchio Arenas *et al.*, 2015). Sin embargo, al analizar los datos sobre el consumo de leche per cápita al día, se estima que la ingesta es de 340 mL (SADER, 2022), lo cual se encuentra por debajo de las 2 porciones (500 mL) recomendadas. A su vez, en países como Estados Unidos, el consumo de leche per cápita al día es de alrededor de 330 mL según la USDA (USDA, 2021), también por debajo de sus recomendaciones de consumo.

Hasta la fecha, la comunidad científica y las autoridades no han esclarecido si los lípidos de la leche están relacionados con las enfermedades metabólicas, a pesar de que, en la

actualidad, existe más evidencia de que su relación con el síndrome metabólico es baja o nula. Todos estos hallazgos proporcionan una base para futuras investigaciones sobre las propiedades bioactivas de los lípidos lácteos y el impacto que tiene su consumo en ciertos grupos dentro de la población que podrían beneficiarse desde una perspectiva individual.

7. Conclusiones

A través de esta revisión bibliográfica se recopiló evidencia científica acerca de la relación entre los ácidos grasos individuales de la leche sobre las enfermedades metabólicas como la obesidad, la DT2, las dislipidemias y las ECV, así como sus efectos en la microbiota intestinal. Se evaluó la investigación en diferentes líneas celulares, en animales y en estudios clínicos.

Los AG de la leche poseen efectos en el metabolismo que podrían ayudar a disminuir el desarrollo del síndrome metabólico. En el caso del sobrepeso y la obesidad, el TV, el TP y el ALC, además de ciertos biomarcadores relacionados con el consumo de leche (AHD y APD) ayudan a reducir la adiposidad y por lo tanto el desarrollo de obesidad. Además, esos AG y el ácido mirístico tienen efectos sobre el metabolismo que podrían reducir el riesgo de DT2 mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina. E inclusive, el ácido butírico, el TV, el TP, el APD y el ALC podrían tener efectos preventivos sobre las ECV, mejorando el perfil lipídico y disminuyendo la inflamación crónica relacionada con los padecimientos metabólicos.

Además, los AG de la leche poseen un efecto directo en la composición de la microbiota, que, a su vez, tiene efectos indirectos por medio de metabolitos producidos por la microbiota, que podrían resultar en mejoras metabólica.

Por estas razones, los lineamientos nutricionales que recomiendan disminuir el consumo de los lípidos de la leche y que recomiendan la ingesta de productos lácteos bajos en grasa o sin grasa han dejado de ser una estrategia nutricional válida. La evidencia actual no asocia directamente a los AG contenidos en la leche con alteraciones metabólicas. Se deben reevaluar las restricciones en el consumo la leche entera, evaluando las necesidades específicas de ciertos grupos y sus condiciones específicas de salud metabólica.

8. Referencias

- 1 Agus, A., Clément, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, 70(6), 1174–1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>
- 2 Artaud-Wild, S. M., Connor, S. L., Sexton, G., & Connor, W. E. (1993). Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation*, 88(6), 2771–2779. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.6.2771>
- 3 Astrup, A. (2014). Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(5), 1235S–1242S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073015>
- 4 Astrup, A., Geiker, N. R. W., & Magkos, F. (2019). Effects of Full-Fat and Fermented Dairy Products on Cardiometabolic Disease: Food Is More Than the Sum of Its Parts. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(5), 924S–930S. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMZ069>
- 5 Bellwood, P. S. (2007). First Farmers: The Origins of Agricultural Societies. In *Cambridge Archaeological Journal* (Vol. 17, Issue 1, p. 384). Wiley-Blackwell Pub. <https://doi.org/10.1017/S0959774307000078>
- 6 Bernic, D., Brassard, D., Droit, A., Roux-Dalvai, F., Tessier-Grenier, M., Rajendiran, E., She, Y., Ramprasath, V., Gigleux, I., Levy, É., Tremblay, A., Jones, P., Couture, P., & Lamarche, B. (2017). Comparing the Impact of Saturated Fatty acids from Different Dairy Sources on the proteome of High Density Lipoproteins. *The FASEB Journal*, 31(S1), 1b272–1b272. https://doi.org/https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.1b272
- 7 Bhavadharini, B., Dehghan, M., Mente, A., Rangarajan, S., Sheridan, P., Mohan, V., Iqbal, R., Gupta, R., Lear, S., Wentzel-Viljoen, E., Avezum, A., Lopez-Jaramillo, P., Mony, P., Varma, R. P., Kumar, R., Chifamba, J., Alhabib, K. F., Mohammadifard, N., Oguz, A., ... Yusuf, S. (2020). Association of dairy consumption with metabolic syndrome, hypertension and diabetes in 147 812 individuals from 21 countries. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e000826. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000826>
- 8 Białek, A., Białek, M., Lepionka, T., Czerwonka, M., & Czauderna, M. (2020). Chemometric Analysis of Fatty Acids Profile of Ripening Chesses. *Molecules*, 25(8), 1814. <https://doi.org/10.3390/molecules25081814>
- 9 Biong, A. S., Veierød, M. B., Ringstad, J., Thelle, D. S., & Pedersen, J. I. (2006). Intake of milk fat, reflected in adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction: a case–control study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(2), 236–244. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602307>
- 10 Blüher, M. (2019). *Obesity: global epidemiology and pathogenesis*. 15(05) (Nature reviews. Endocrinology), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- 11 Bohl, M., Bjørnshave, A., Rasmussen, K. v., Schioldan, A. G., Amer, B., Larsen, M. K., Dalsgaard, T. K., Holst, J. J., Herrmann, A., O'Neill, S., O'Driscoll, L., Afman, L., Jensen, E., Christensen, M. M., Gregersen, S., & Hermansen, K. (2015). Dairy proteins, dairy lipids, and postprandial lipemia in persons with abdominal obesity (DairyHealth): a 12-wk, randomized, parallel-controlled, double-blinded, diet intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(4), 870–878. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097923>
- 12 Bonvecchio Arenas, A., Fernández-Gaxiola, A. C., Plazas Belausteguigoitia, M., Kaufer-Horwitz, M., Pérez Lizaur, A. B., & Rivera Dommarco, J. Á. (2015). GUÍAS ALIMENTARIAS Y DE ACTIVIDAD FÍSICA En contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana. CONACYT.

- 13 Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A., & Duarte, J. A. (2021). Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *International Journal of Sports Medicine*, 42(3), 199–214. <https://doi.org/10.1055/A-1263-0898>
- 14 Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(6), 737–743. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2009.06.016>
- 15 Cao, H., Gerhold, K., Mayers, J. R., Wiest, M. M., Watkins, S. M., & Hotamisligil, G. S. (2008). Identification of a Lipokine, a Lipid Hormone Linking Adipose Tissue to Systemic Metabolism. *Cell*, 134(6), 933–944. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.048>
- 16 Chai, B. K., Al-Shagga, M., Pan, Y., Then, S. M., Ting, K. N., Loh, H. S., & Mohankumar, S. K. (2019). Cis-9, Trans-11 Conjugated Linoleic Acid Reduces Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Expression and Hepatic Glucose Production in HepG2 Cells. *Lipids*, 54(6–7), 369–379. <https://doi.org/10.1002/lipd.12154>
- 17 Chaplin, A., Parra, P., Serra, F., & Palou, A. (2015). Conjugated Linoleic Acid Supplementation under a High-Fat Diet Modulates Stomach Protein Expression and Intestinal Microbiota in Adult Mice. *PLOS ONE*, 10(4), e0125091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125091>
- 18 Chávaro-Ortiz, L. I., Tapia, B. D., Rico-Hidalgo, M., Gutiérrez-Aguilar, R., & Frigolet, M. E. (2021). Trans-palmitoleic acid reduces adiposity via increased lipolysis in a rodent model of diet-induced obesity. *Br J Nutr*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/s0007114521001501>
- 19 Chen, S.-C., Lin, Y.-H., Huang, H.-P., Hsu, W.-L., Houg, J.-Y., & Huang, C.-K. (2012). Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition*, 28(5), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.09.008>
- 20 Cifelli, C. J. (2021). Looking beyond traditional nutrients: The role of bioactives and the food matrix on health. *Nutrition Reviews*, 79, 1–3. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUAB100>
- 21 Comerford, K. B., Miller, G. D., Boileau, A. C., Masiello Schuette, S. N., Giddens, J. C., & Brown, K. A. (2021). Global Review of Dairy Recommendations in Food-Based Dietary Guidelines. *Frontiers in Nutrition*, 8(247). <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.671999>
- 22 Damodaran, S., & Parkin, K. L. (2017). *Fennema's food chemistry* (5th edition). Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- 23 de Oliveira Otto, M. C., Lemaitre, R. N., Song, X., King, I. B., Siscovick, D. S., & Mozaffarian, D. (2018). Serial measures of circulating biomarkers of dairy fat and total and cause-specific mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr*, 108(3), 476–484. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy117>
- 24 de Oliveira Otto, M. C., Mozaffarian, D., Kromhout, D., Bertoni, A. G., Sibley, C. T., Jacobs, D. R., & Nettleton, J. A. (2012). Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(2), 397–404. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037770>
- 25 de Oliveira Otto, M. C., Nettleton, J. A., Lemaitre, R. N., M. Steffen, L., Kromhout, D., Rich, S. S., Y. Tsai, M., Jacobs, D. R., & Mozaffarian, D. (2013). Biomarkers of Dairy Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, 2(4), e000092–e000092. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000092>

- 26 de Souza, R. J., Mente, A., Maroleanu, A., Cozma, A. I., Ha, V., Kishibe, T., Uleryk, E., Budyłowski, P., Schönemann, H., Beyene, J., & Anand, S. S. (2015). Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Online)*, *351*. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H3978>
- 27 den Hartigh, L. J., Gao, Z., Goodspeed, L., Wang, S., Das, A. K., Burant, C. F., Chait, A., & Blaser, M. J. (2018). Obese Mice Losing Weight Due to trans-10, cis-12 Conjugated Linoleic Acid Supplementation or Food Restriction Harbor Distinct Gut Microbiota. *The Journal of Nutrition*, *148*(4), 562–572. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy011>
- 28 Devillard, E., Mcintosh, F. M., Duncan, S. H., & Wallace, R. J. (2007). Metabolism of Linoleic Acid by Human Gut Bacteria: Different Routes for Biosynthesis of Conjugated Linoleic Acid. *Journal of Bacteriology*, *189*(6), 2566–2570. <https://doi.org/10.1128/jb.01359-06>
- 29 Drehmer, M., Pereira, M. A., Schmidt, M. I., Molina, M. D. C. B., Alvim, S., Lotufo, P. A., & Duncan, B. B. (2015). Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia, independent of obesity, in Brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *The American Journal of Clinical Nutrition*, *101*(4), 775–782. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102152>
- 30 Esmaeili Shahmirzadi, F., Ghavamzadeh, S., & Zamani, T. (2019). The Effect of Conjugated Linoleic Acid Supplementation on Body Composition, Serum Insulin and Leptin in Obese Adults. *Arch Iran Med*, *22*(5), 255–261. <http://aimjournal.ir/Article/aim-2036>
- 31 European Dairy Association. (2013, October). Nutrition Fact Sheet: DAIRY AND CHILDREN – A HEALTHY COMBINATION Nutritional importance of milk and dairy products for children and adolescents. EDA. [En línea] (Actualizado a octubre de 2013). Disponible en: http://eda.euromilk.org/fileadmin/user_upload/Public_Documents/Nutrition_Factsheets/EDA_Nutrition_Fact_Sheet_-_Dairy_and_children-_A_healthy.pdf [Último acceso el 22 de mayo de 2022].
- 32 Fang, W., Xue, H., Chen, X., Chen, K., & Ling, W. (2019). Supplementation with Sodium Butyrate Modulates the Composition of the Gut Microbiota and Ameliorates High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice. *The Journal of Nutrition*, *149*(5), 747–754. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy324>
- 33 FAO. (2021a). *Dairy production and products: products* (Vol. 2021). [En línea] (Actualizado al 19 de enero de 2022). Disponible en: <http://www.fao.org/dairy-production-products/products/en/> [Último acceso el 19 de enero de 2022]
- 34 FAO. (2021b). *Food-based dietary guidelines*. [En línea] (Actualizado al 19 de enero de 2022) Disponible en: <https://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/en/> [Último acceso el 19 de enero de 2022]
- 35 Fardet, A., Dupont, D., Rioux, L. E., & Turgeon, S. L. (2019). Influence of food structure on dairy protein, lipid and calcium bioavailability: A narrative review of evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(13), 1987–2010. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1435503>
- 36 Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Marasco, G., Taddia, M., & Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(43), 16079–16094. <https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I43.16079>
- 37 Fontecha, J., Calvo, M. V., Juarez, M., Gil, A., & Martínez-Vizcaino, V. (2019a). Milk and Dairy Product Consumption and Cardiovascular Diseases: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Advances in Nutrition*, *10*(suppl_2), S164–S189. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy099>
- 38 Fontecha, J., Brink, L., Wu, S., Pouliot, Y., Visioli, F., & Jiménez-Flores, R. (2020). Sources, Production, and Clinical Treatments of Milk Fat Globule Membrane for Infant Nutrition and Well-Being. *Nutrients*, *12*(6), 1607. <https://doi.org/10.3390/NU12061607>

- 39 Fox, P. F., & McSweeney, P. L. H. (2006). *Advanced dairy chemistry* (3ra edición, Vol. 2). Nueva York: Springer.
[http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001260870\(=es&site=eds-live](http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001260870(=es&site=eds-live)
- 40 Fox, P. F., Uniacke-Lowe, T., McSweeney, P. L. H., & O'Mahony, J. A. (2015). *Dairy Chemistry and Biochemistry* (2da edición). Suiza: Springer International Publishing.
- 41 Fu, W.-C., Li, H.-Y., Li, T.-T., Yang, K., Chen, J.-X., Wang, S.-J., Liu, C.-H., & Zhang, W. (2021). Pentadecanoic acid promotes basal and insulin-stimulated glucose uptake in C2C12 myotubes. *Food & Nutrition Research*, 65. <https://doi.org/10.29219/fnr.v65.4527>
- 42 Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*, 58(7), 1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- 43 García-García, F. J., Monistrol-Mula, A., Cardellach, F., & Garrabou, G. (2020). Nutrition, Bioenergetics, and Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 12(9), 1–39. <https://doi.org/10.3390/NU12092785>
- 44 Garibay-Nieto, N., Queipo-García, G., Alvarez, F., Bustos, M., Villanueva, E., Ramírez, F., León, M., Laresgoiti-Servitje, E., Duggirala, R., Macías, T., Cuevas, S., Jalife, A., Fonseca-Sánchez, M., Serratos, F., & López-Alvarenga, J. C. (2017). Effects of Conjugated Linoleic Acid and Metformin on Insulin Sensitivity in Obese Children: Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(1), 132–140. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2701>
- 45 Gérard, P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 73(1), 147–162. <https://doi.org/10.1007/S00018-015-2061-5>
- 46 German, J. B., & Dillard, C. J. (2006). Composition, structure and absorption of milk lipids: a source of energy, fat-soluble nutrients and bioactive molecules. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46(1), 57–92. <https://doi.org/10.1080/10408690590957098>
- 47 Gómez-Cortés, P., de la Fuente, M. Á., & Juárez, M. (2019). [Trans fatty acids and conjugated linoleic acid in food: origin and biological properties]. *Nutricion Hospitalaria*, 36(2), 479–486. <https://doi.org/10.20960/NH.2466>
- 48 Gómez-Cortés, P., Juárez, M., & de La Fuente, M. A. (2018). Milk fatty acids and potential health benefits: An updated vision. *Trends in Food Science & Technology*, 81, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.014>
- 49 Gong, H., Yuan, Q., Pang, J., Li, T., Li, J., Zhan, B., Chang, R., & Mao, X. (2020). Dietary Milk Fat Globule Membrane Restores Decreased Intestinal Mucosal Barrier Development and Alterations of Intestinal Flora in Infant-Formula-Fed Rat Pups. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(21), 2000232. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mnfr.202000232>
- 50 Gorissen, L., Raes, K., Weckx, S., Dannenberger, D., Leroy, F., de Vuyst, L., & de Smet, S. (2010). Production of conjugated linoleic acid and conjugated linolenic acid isomers by Bifidobacterium species. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87(6), 2257–2266. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2713-1>
- 51 Guillocheau, E., Penhoat, C., Drouin, G., Godet, A., Catheline, D., Legrand, P., & Rioux, V. (2020). Current intakes of trans-palmitoleic (trans-C16:1 n-7) and trans-vaccenic (trans-C18:1 n-7) acids in France are exclusively ensured by ruminant milk and ruminant meat: A market basket investigation. *Food Chemistry: X*, 5, 100081. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2020.100081>

- 52 Guo, J., Astrup, A., Lovegrove, J. A., Gijsbers, L., Givens, D. I., & Soedamah-Muthu, S. S. (2017). Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, *32*(4), 269–287. <https://doi.org/10.1007/S10654-017-0243-1>
- 53 Hamilton, M., Hopkins, L. E., Alzahal, O., Macdonald, T. L., Cervone, D. T., Wright, D. C., McBride, B. W., & Dyck, D. J. (2015). Feeding butter with elevated content of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid to obese-prone rats impairs glucose and insulin tolerance. *Lipids in Health and Disease*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0122-2>
- 54 Henning, D. R., Baer, R. J., Hassan, A. N., & Dave, R. (2006). Major Advances in Concentrated and Dry Milk Products, Cheese, and Milk Fat-Based Spreads. *Journal of Dairy Science*, *89*(4), 1179–1188. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(06\)72187-7](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(06)72187-7)
- 55 Hess, J. M., Cifelli, C. J., & Fulgoni, V. L. (2020). Energy and Nutrient Intake of Americans according to Meeting Current Dairy Recommendations. *Nutrients*, *12*(10), 1–14. <https://doi.org/10.3390/NU12103006>
- 56 Huth, P. J., & Park, K. M. (2012). Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: A review of the evidence. *Advances in Nutrition*, *3*(3), 266–285. <https://doi.org/10.3945/AN.112.002030>
- 57 Iggman, D., Ärnlov, J., Vessby, B., Cederholm, T., Sjögren, P., & Risérus, U. (2010). Adipose tissue fatty acids and insulin sensitivity in elderly men. *Diabetologia*, *53*(5), 850–857. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1669-0>
- 58 Ireland, H. S. E. (2021). *Healthy Food for Life Guidelines*. [En línea] (Actualizado al 19 de febrero de 2022) Disponible en: <http://www.hse.ie/eng/about/Who/healthwellbeing/Our-Priority-Programmes/HEAL/Healthy-Eating-Guidelines> [Último acceso el 19 de febrero de 2022]
- 59 Jacome-Sosa, M. M., Borthwick, F., Mangat, R., Uwiera, R., Reaney, M. J., Shen, J., Quiroga, A. D., Jacobs, R. L., Lehner, R., & Proctor, S. D. (2014). Diets enriched in trans-11 vaccenic acid alleviate ectopic lipid accumulation in a rat model of NAFLD and metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *25*(7), 692–701. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.02.011>
- 60 Jakubowicz, D., & Froy, O. (2013). Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2012.07.008>
- 61 Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *21*(29), 8787. <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I29.8787>
- 62 Johnston, P. v., Johnson, O. C., & Kummerow, F. A. (1957). Occurrence of trans fatty acids in human tissue. *Science (New York, N.Y.)*, *126*(3276), 698–699. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.126.3276.698-A>
- 63 Khan, I. T., Nadeem, M., Imran, M., & Khalique, A. (2020). Impact of post fermentation cooling patterns on fatty acid profile, lipid oxidation and antioxidant features of cow and buffalo milk set yoghurt. *Lipids in Health and Disease*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01263-1>
- 64 Korbecki, J., & Bajdak-Rusinek, K. (2019). The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflammation Research*, *68*(11), 915–932. <https://doi.org/10.1007/S00011-019-01273-5>

- 65 Kratz, M., Baars, T., & Guyenet, S. (2013a). The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *European Journal of Nutrition*, *52*(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/S00394-012-0418-1>
- 66 Kratz, M., Marcovina, S., Nelson, J. E., Yeh, M. M., Kowdley, K. v, Callahan, H. S., Song, X., Di, C., & Utzschneider, K. M. (2014). Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not β -cell function in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *99*(6), 1385–1396. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.075457>
- 67 Laso, N., Brugué, E., Vidal, J., Ros, E., Arnaiz, J. A., Carné, X., Vidal, S., Mas, S., Deulofeu, R., & Lafuente, A. (2007). Effects of milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12) on body composition and metabolic syndrome components. *British Journal of Nutrition*, *98*(04). <https://doi.org/10.1017/s0007114507750882>
- 68 Laursen, A. S. D., Dahm, C. C., Johnsen, S. P., Schmidt, E. B., Overvad, K., & Jakobsen, M. U. (2019). Adipose tissue fatty acids present in dairy fat and risk of stroke: the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *European Journal of Nutrition*, *58*(2), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1608-2>
- 69 Ley, R. E., Backhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(31), 11070–11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
- 70 Li, H. P., Chen, X., & Li, M. Q. (2013). Butyrate alleviates metabolic impairments and protects pancreatic β cell function in pregnant mice with obesity. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, *6*(8), 1574–1584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726973/>
- 71 Li, X., Yin, J., Zhu, Y., Wang, X., Hu, X., Bao, W., Huang, Y., Chen, L., Chen, S., Yang, W., Shan, Z., & Liu, L. (2018). Effects of Whole Milk Supplementation on Gut Microbiota and Cardiometabolic Biomarkers in Subjects with and without Lactose Malabsorption. *Nutrients*, *10*(10), 1403. <https://doi.org/10.3390/nu10101403>
- 72 Lindmark Månsson, H. (2008). Fatty acids in bovine milk fat. *Food & Nutrition Research*, *52*(1), 1821. <https://doi.org/10.3402/fnr.v52i0.1821>
- 73 Lock, A. L., Parodi, P. W., & Bauman, D. E. (2005). The biology of trans fatty acids: Implications for human health and the dairy industry. *Australian Journal of Dairy Technology*, *60*(2 SPEC. ISS.), 134–142.
- 74 Lu, Y. Y., Fan, C., Li, P., Lu, Y. Y., Chang, X., & Qi, K. (2016). Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Scientific Reports*, *6*(1), 37589. <https://doi.org/10.1038/srep37589>
- 75 Manuelian, C. L., Penasa, M., Visentin, G., Zidi, A., Cassandro, M., & de Marchi, M. (2018). Mineral composition of cow milk from multibreed herds. *Journal of Animal Science*, *89*(11), 1622–1627. <https://doi.org/10.1111/asj.13095>
- 76 Marcone, S., Belton, O., & Fitzgerald, D. J. (2017). Milk-derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *83*(1), 152–162. <https://doi.org/10.1111/bcp.13002>
- 77 Marques, T. M., Wall, R., O’Sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Shanahan, F., Quigley, E. M., Cotter, P. D., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Ross, R. P., & Stanton, C. (2015). Dietary trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice. *British Journal of Nutrition*, *113*(5), 728–738. <https://doi.org/10.1017/s0007114514004206>

- 78 Martoni, C. J., Labbe, A., Ganopolsky, J. G., Prakash, S., & Jones, M. L. (2015). Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active *L. reuteri* NCIMB 30242. *Gut Microbes*, 6(1), 57–65. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1005474>
- 79 Mayengbam, S., Mickiewicz, B., Trottier, S. K., Mu, C., Wright, D. C., Reimer, R. A., Vogel, H. J., & Shearer, J. (2019). Distinct Gut Microbiota and Serum Metabolites in Response to Weight Loss Induced by Either Dairy or Exercise in a Rodent Model of Obesity. *Journal of Proteome Research*, 18(11), 3867–3875. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00304>
- 80 McGinnis, J. M., & Nestle, M. (1989). The Surgeon General's Report on Nutrition and Health: policy implications and implementation strategies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49(1), 23–28. <https://doi.org/10.1093/ajcn/49.1.23>
- 81 Millar, C. L., Jiang, C., Norris, G. H., Garcia, C., Seibel, S., Anto, L., Lee, J.-Y., & Blesso, C. N. (2020). Cow's milk polar lipids reduce atherogenic lipoprotein cholesterol, modulate gut microbiota and attenuate atherosclerosis development in LDL-receptor knockout mice fed a Western-type diet. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 79, 108351. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286319309003>
- 82 Miyamoto, J., Igarashi, M., Watanabe, K., Karaki, S.-I., Mukoyama, H., Kishino, S., Li, X., Ichimura, A., Irie, J., Sugimoto, Y., Mizutani, T., Sugawara, T., Miki, T., Ogawa, J., Drucker, D. J., Arita, M., Itoh, H., & Kimura, I. (2019). Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11978-0>
- 83 Miyamoto, J., Mizukure, T., Park, S.-B., Kishino, S., Kimura, I., Hirano, K., Bergamo, P., Rossi, M., Suzuki, T., Arita, M., Ogawa, J., & Tanabe, S. (2015). A Gut Microbial Metabolite of Linoleic Acid, 10-Hydroxy-cis-12-octadecenoic Acid, Ameliorates Intestinal Epithelial Barrier Impairment Partially via GPR40-MEK-ERK Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 290(5), 2902–2918. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.610733>
- 84 Moate, P. J., Chalupa, W., Boston, R. C., & Lean, I. J. (2007). Milk Fatty Acids. I. Variation in the Concentration of Individual Fatty Acids in Bovine Milk. *Journal of Dairy Science*, 90(10), 4730–4739. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0225>
- 85 Mohan, M., O'Callaghan, T., Kelly, P., & Hogan, S. (2020). *Milk fat: opportunities, challenges and innovation*. 61, 1–33.
- 86 Mollica, M. P., Mattace Raso, G., Cavaliere, G., Trinchese, G., de Filippo, C., Aceto, S., Prisco, M., Pirozzi, C., di Guida, F., Lama, A., Crispino, M., Tronino, D., di Vaio, P., Berni Canani, R., Calignano, A., & Meli, R. (2017). Butyrate Regulates Liver Mitochondrial Function, Efficiency, and Dynamics in Insulin-Resistant Obese Mice. *Diabetes*, 66(5), 1405–1418. <https://doi.org/10.2337/db16-0924>
- 87 Mootha, V. K., Lindgren, C. M., Eriksson, K. F., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J., Puigserver, P., Carlsson, E., Ridderstråle, M., Laurila, E., Houstis, N., Daly, M. J., Patterson, N., Mesirov, J. P., Golub, T. R., Tamayo, P., Spiegelman, B., Lander, E. S., Hirschhorn, J. N., ... Groop, L. C. (2003). PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature Genetics*, 34(3), 267–273. <https://doi.org/10.1038/NG1180>
- 88 Mozaffarian, D. (2006). Trans fatty acids – Effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atherosclerosis Supplements*, 7(2), 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2006.04.007>

- 89 Mozaffarian, D. (2019a). Dairy Foods, Obesity, and Metabolic Health: The Role of the Food Matrix Compared with Single Nutrients. *Advances in Nutrition*, 10(5), 917S-923S. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz053>
- 90 Mozaffarian, D., Cao, H., King, I. B., Lemaitre, R. N., Song, X., Siscovick, D. S., & Hotamisligil, G. S. (2010a). Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 153(12), 790-799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21173413>
- 91 Mozaffarian, D., Cao, H., King, I. B., Lemaitre, R. N., Song, X., Siscovick, D. S., & Hotamisligil, G. S. (2010b). Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(6), 1350-1358. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.003970>
- 92 Mozaffarian, D., de Oliveira Otto, M. C., Lemaitre, R. N., Fretts, A. M., Hotamisligil, G., Tsai, M. Y., Siscovick, D. S., & Nettleton, J. A. (2013). trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(4), 854-861. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.045468>
- 93 Nanthirudjanar, T., Furumoto, H., Zheng, J., Kim, Y.-I., Goto, T., Takahashi, N., Kawada, T., Park, S.-B., Hirata, A., Kitamura, N., Kishino, S., Ogawa, J., Hirata, T., & Sugawara, T. (2015). Gut Microbial Fatty Acid Metabolites Reduce Triacylglycerol Levels in Hepatocytes. *Lipids*, 50(11), 1093-1102. <https://doi.org/10.1007/s11745-015-4067-z>
- 94 NHS. (2018). *Cardiovascular disease*. [En línea] (Actualizado al 9 de noviembre de 2021) Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/> [Último acceso el 9 de noviembre de 2021]
- 95 Oleszczuk, J., Oleszczuk, L., Siwicki, A. K., & Skopińska-Rózewska, E. (2012). Biological effects of conjugated linoleic acids supplementation. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 15(2), 403-408. <https://doi.org/10.2478/V10181-012-0063-X>
- 96 Olvera-Lopez E, Ballard BD, & Jan A. (2021). *Cardiovascular Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/#_NBK535419_pubdet_
- 97 Ortega, R. M., Jiménez Ortega, A. I., Perea Sánchez, J. M., Cuadrado Soto, E., Aparicio Vizuete, A., & López-Sobaler, A. M. (2019). Nutritional value of dairy products and recommended daily consumption. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.02803>
- 98 Paszczyk, B., & Łuczyńska, J. (2020). The Comparison of Fatty Acid Composition and Lipid Quality Indices in Hard Cow, Sheep, and Goat Cheeses. *Foods*, 9(11), 1667. <https://doi.org/10.3390/foods9111667>
- 99 Penedo, L. A., Nunes, J. C., Gama, M. A., Leite, P. E., Quirico-Santos, T. F., & Torres, A. G. (2013). Intake of butter naturally enriched with cis9, trans11 conjugated linoleic acid reduces systemic inflammatory mediators in healthy young adults. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(12), 2144-2151. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.08.006>
- 100 Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(6), 2017-2029. <https://doi.org/10.1210/JC.2007-0298>
- 101 Polan, C. E., McNeill, J. J., & Tove, S. B. (1964). BIOHYDROGENATION OF UNSATURATED FATTY ACIDS BY RUMEN BACTERIA. *Journal of Bacteriology*, 88(4), 1056-1064. <https://doi.org/10.1128/jb.88.4.1056-1064.1964>

- 102 Portillo, M., & Martínez, J. A. (2017). Regulación del balance energético y de la composición corporal. In *Tratado de nutrición Tomo 1 Bases fisiológicas y bioquímicas de la Nutrición*. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA.
- 103 Powell, A. (2012). *Obesity? Diabetes? We've been set up – Harvard Gazette*. [En línea] (Actualizado al 12 de junio de 2022) Disponible en: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2012/03/the-big-setup/> [Último acceso el 12 de junio de 2022]
- 104 ProCon.Org. (2019). *Historical Timeline*. ProCon.Org. [En línea] (Actualizado al 13 de diciembre de 2021) Disponible en: <https://milk.procon.org/historical-timeline/> [Último acceso el 13 de diciembre de 2021]
- 105 Racine, N. M., Watras, A. C., Carrel, A. L., Allen, D. B., Mcvean, J. J., Clark, R. R., O'Brien, A. R., O'Shea, M., Scott, C. E., & Schoeller, D. A. (2010). Effect of conjugated linoleic acid on body fat accretion in overweight or obese children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *91*(5), 1157–1164. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28404>
- 106 Ratajczak, A. E., Zawada, A., Rychter, A. M., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Milk and Dairy Products: Good or Bad for Human Bone? Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Osteoporosis. *Nutrients*, *13*(4), 1329. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1329>
- 107 Reveles, F., Reyes, R., Tlapale Vázquez Diseño formación, A., Pablo Luna, J., & Montiel, A. (2021). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. INSP.
- 108 Rice, B. H., Quann, E. E., & Miller, G. D. (2013). Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutrition Reviews*, *71*(4), 209–223. <https://doi.org/10.1111/nure.12007>
- 109 Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, *7*(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- 110 Risérus, U., & Marklund, M. (2017). Milk fat biomarkers and cardiometabolic disease. *Current Opinion in Lipidology*, *28*(1), 46–51. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000381>
- 111 Rosell, M., Johansson, G., Berglund, L., Vessby, B., de Faire, U., & Hellénius, M.-L. (2004). Associations between the intake of dairy fat and calcium and abdominal obesity. *International Journal of Obesity*, *28*(11), 1427–1434. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802769>
- 112 RP, M., & MB, K. (1990). Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *The New England Journal of Medicine*, *323*(7), 638–639. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008163230703>
- 113 SADER. (2022). Convoca Agricultura a impulsar el consumo de leche en México | Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural | Gobierno | gob.mx. [En línea] (Actualizado al 7 de julio de 2022) Disponible en: <https://www.gob.mx/agricultura/prensa/convoca-agricultura-a-impulsar-el-consumo-de-leche-en-mexico> [Último acceso el 7 de julio de 2021]
- 114 Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *157*, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

- 115 Santaren, I. D., Watkins, S. M., Liese, A. D., Wagenknecht, L. E., Rewers, M. J., Haffner, S. M., Lorenzo, C., & Hanley, A. J. (2014). Serum pentadecanoic acid (15:0), a short-term marker of dairy food intake, is inversely associated with incident type 2 diabetes and its underlying disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *100*(6), 1532–1540. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092544>
- 116 Scholz-Ahrens, K. E., Ahrens, F., & Barth, C. A. (2020). Nutritional and health attributes of milk and milk imitations. *European Journal of Nutrition*, *59*(1), 19–34. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01936-3>
- 117 Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *18*(1), 190–195. <https://doi.org/10.1038/OBY.2009.167>
- 118 Serafeimidou, A., Zlatanov, S., Kritikos, G., & Tourianis, A. (2013). Change of fatty acid profile, including conjugated linoleic acid (CLA) content, during refrigerated storage of yogurt made of cow and sheep milk. *Journal of Food Composition and Analysis*, *31*(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2013.02.011>
- 119 Shingfield, K. J., Bernard, L., Leroux, C., & Chilliard, Y. (2010). Role of trans fatty acids in the nutritional regulation of mammary lipogenesis in ruminants. *Animal*, *4*(7), 1140–1166. <https://doi.org/10.1017/s1751731110000510>
- 120 Simental-Mendía, L. E., Sahebkar, A., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacological Research*, *111*, 272–282. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.019>
- 121 Smit, L. A., Baylin, A., & Campos, H. (2010). Conjugated linoleic acid in adipose tissue and risk of myocardial infarction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *92*(1), 34–40. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29524>
- 122 Soedamah-Muthu, S. S., Guo, J., & Givens, D. I. (2020). Chapter 1 - Dairy consumption and cardiometabolic diseases: Evidence from prospective studies. In *Milk and Dairy Foods* (pp. 4–6). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815603-2.00001-2>
- 123 Sofyana, N. T., Zheng, J., Manabe, Y., Yamamoto, Y., Kishino, S., Ogawa, J., & Sugawara, T. (2020). Gut microbial fatty acid metabolites (KetoA and KetoC) affect the progression of nonalcoholic steatohepatitis and reverse cholesterol transport metabolism in mouse model. *Lipids*, *55*(2), 151–162. <https://doi.org/10.1002/lipd.12219>
- 124 Soumaya, K. (2013). Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Diabetes. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 240–251). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_19
- 125 Takato, T., Iwata, K., Murakami, C., Wada, Y., & Sakane, F. (2017). Chronic administration of myristic acid improves hyperglycaemia in the Nagoya–Shibata–Yasuda mouse model of congenital type 2 diabetes. *Diabetologia*, *60*(10), 2076–2083. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4366-4>
- 126 Thorning, T. K., Bertram, H. C., Bonjour, J.-P., de Groot, L., Dupont, D., Feeney, E., Ipsen, R., Lecerf, J. M., Mackie, A., Mckinley, M. C., Michalski, M.-C., Rémond, D., Risérus, U., Soedamah-Muthu, S. S., Tholstrup, T., Weaver, C., Astrup, A., & Givens, I. (2017). Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *105*(5), 1033–1045. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151548>

- 127 Timby, N., Domellöf, M., Lönnerdal, B., & Hernell, O. (2017). Supplementation of Infant Formula with Bovine Milk Fat Globule Membranes. *Advances in Nutrition* (Bethesda, Md.), 8(2), 351–355. <https://doi.org/10.3945/AN.116.014142>
- 128 Tremblay, A., & Gilbert, J. A. (2009). Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 28, 91S-102S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719809>
- 129 Tremblay, B. L., & Rudkowska, I. (2017). Nutrigenomic point of view on effects and mechanisms of action of ruminant trans fatty acids on insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutrition Reviews*, 75(3), 214–223. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUW066>
- 130 Turpeinen, O. (1979). Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. *Circulation*, 59(1), 1–7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.59.1.1>
- 131 Tvrzicka, E., Kremmyda, L. S., Stankova, B., & Zak, A. (2011). Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 155(2), 117–130. <https://doi.org/10.5507/BP.2011.038>
- 132 U.S., U. S. D. of H. and H. S. and. (2017). *Dietary Guidelines for Americans 2015–2020*. Nueva York: Skyhorse Publishing Inc.
- 133 USDA. (2021). USDA ERS - Chart Detail. [En línea] (Actualizado al 7 de marzo de 2022) Disponible en: <https://www.ers.usda.gov/data-products/chart-gallery/gallery/chart-detail/?chartId=103091> [Último acceso el 7 de marzo de 2022]
- 134 Valeille, K., FêRéZou, J., Parquet, M., Amsler, G., Gripois, D., Quignard-Boulangé, A., & Martin, J.-C. (2006). The Natural Concentration of the Conjugated Linoleic Acid, cis-9, trans-11, in Milk Fat Has Antiatherogenic Effects in Hyperlipidemic Hamsters. *The Journal of Nutrition*, 136(5), 1305–1310. <https://doi.org/10.1093/jn/136.5.1305>
- 135 Valenze, D. (2020). Foreword Persistence: The nature of milk. In D. I. Givens (Ed.), *Milk and Dairy Foods* (pp. xix–xxi). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815603-2.09999-X>
- 136 Venkatramanan, S., Joseph, S. v, Chouinard, P. Y., Jacques, H., Farnworth, E. R., & Jones, P. J. (2010). Milk enriched with conjugated linoleic acid fails to alter blood lipids or body composition in moderately overweight, borderline hyperlipidemic individuals. *Journal of the American College of Nutrition*, 29(2), 152–159. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719829>
- 137 Wada, Y., Sakiyama, S., Sakai, H., & Sakane, F. (2016). Myristic Acid Enhances Diacylglycerol Kinase δ -Dependent Glucose Uptake in Myotubes. *Lipids*, 51(8), 897–903. <https://doi.org/10.1007/S11745-016-4162-9>
- 138 Walstra, P., Wouters, J. T. M., & Geurts, T. J. (2005). *Dairy Science and Technology*, 2da edición. **En:** *Food science and technology: 147*. Florida: CRC.
- 139 Wang, Q., Imamura, F., Ma, W., Wang, M., Lemaitre, R. N., King, I. B., Song, X., Biggs, M. L., Delaney, J. A., Mukamal, K. J., Djousse, L., Siscovick, D. S., & Mozaffarian, D. (2015). Circulating and dietary trans fatty acids and incident type 2 diabetes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*, 38(6), 1099–1107. <https://doi.org/10.2337/DC14-2101>
- 140 Weaver, C. M. (2014). How sound is the science behind the dietary recommendations for dairy? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(5), 1217S-1222S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073007>

- 141 Weggemans, R. M., Rudrum, M., & Trautwein, E. A. (2004). Intake of ruminant versus industrial trans fatty acids and risk of coronary heart disease - What is the evidence? *European Journal of Lipid Science and Technology*, 106(6), 390–397. <https://doi.org/10.1002/EJLT.200300932>
- 142 WHO. (2005). *Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age*. [En línea] (Actualizado al 1 de enero de 2005). Disponible en: <https://ahpsr-who-int.pbidi.unam.mx:2443/publications/i/item/9241593431> [Último acceso el 3 de noviembre de 2021]
- 143 WHO. (2021a). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [En línea] (Actualizado al 11 de junio de 2021). Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Último acceso el 9 de noviembre de 2021]
- 144 WHO. (2021b). *Obesity and overweight*. [En línea] (Actualizado al 9 de junio de 2021). Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Último acceso el 3 de octubre de 2021]
- 145 Xu, L., Wang, W., Zhang, X., Ke, H., Qin, Y., You, L., Li, W., Lu, G., Chan, W. Y., Leung, P. C. K., Zhao, S., & Chen, Z. J. (2019a). Palmitic acid causes insulin resistance in granulosa cells via activation of JNK. *Journal of Molecular Endocrinology*, 62(4), 197–206. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0214>
- 146 Xu, L., Wang, W., Zhang, X., Ke, H., Qin, Y., You, L., Li, W., Lu, G., Chan, W.-Y., Leung, P. C. K., Zhao, S., & Chen, Z.-J. (2019b). Palmitic acid causes insulin resistance in granulosa cells via activation of JNK. *Journal of Molecular Endocrinology*, 62(4), 197–206. <https://doi.org/10.1530/jme-18-0214>
- 147 Yang, Z.-H., Miyahara, H., & Hatanaka, A. (2011). Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 10(1), 120. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-120>
- 148 Yeganeh, A., Zahradka, P., & Taylor, C. G. (2017). Trans -10, cis -12 conjugated linoleic acid (t 10- c 12 CLA) treatment and caloric restriction differentially affect adipocyte cell turnover in obese and lean mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 49, 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.08.003>
- 149 Yu, D. X., Sun, Q., Ye, X. W., Pan, A., Zong, G., Zhou, Y. H., Li, H. X., Hu, F. B., & Lin, X. (2012). Erythrocyte trans-fatty acids, type 2 diabetes and cardiovascular risk factors in middle-aged and older Chinese individuals. *Diabetologia*, 55(11), 2954–2962. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2674-2>
- 150 YW, P. (n.d.). Bioactive components in cow's milk. In B. N (Ed.), *Achieving sustainable production of milk Volume 1: Milk composition, genetics and breeding* (1st ed., Vol. 1, p. 360). Burleigh Dodds Science Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.4324/9781351114165>
- 151 Zhao, J., Yi, W., Liu, B., Dai, Y., Jiang, T., Chen, S., Wang, J., Feng, B., Qiao, W., Liu, Y., Zhou, H., He, J., Hou, J., & Chen, L. (2021). MFGM components promote gut Bifidobacterium growth in infant and in vitro. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02638-5>
- 152 Zhou, D., Pan, Q., Xin, F.-Z., Zhang, R.-N., He, C.-X., Chen, G.-Y., Liu, C., Chen, Y.-W., & Fan, J.-G. (2017). Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World Journal of Gastroenterology*, 23(1), 60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.60>