

Revisión

## Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad

S. G. Sáyago-Ayerdi\*, M. P. Vaquero\*\*, A. Schultz-Moreira\*, S. Bastida\*\*\* y F. J. Sánchez-Muniz\*

\*Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España. \*\*DMN. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. España. \*\*\*DCP. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. España.

Resumen

Los ácidos grasos de cadena media (AGCM) contienen entre 6 y 12 átomos de carbono y son digeridos, absorbidos y metabolizados de manera distinta que los ácidos grasos de cadena larga (AGCL). En este trabajo se revisan algunas de las utilidades potenciales y reales de los AGCM y su papel en la salud. Por ello, se utilizan en nutrición enteral y parenteral debido a la buena absorción que presentan; y en fórmulas lácteas en niños prematuros para mejorar la absorción de calcio. AGCM han cobrado un gran interés especialmente por su posible papel en el tratamiento y prevención de la obesidad. Al ser más hidrosolubles, no se incorporan a los quilomicrones y se acepta que no participan directamente en la lipogénesis. Son capaces de incrementar el efecto termogénico de los alimentos y en su metabolización elevan la formación de cuerpos cetónicos con el consiguiente efecto anorexígeno. No obstante, se requiere ingerir cantidades elevadas de AGCM para obtener efectos significativos en la reducción de peso. Los efectos sobre el metabolismo lipoproteico son controvertidos. Así, aunque parecen disminuir la respuesta triglicéridémica postprandial, los resultados no son uniformes respecto a sus efectos sobre la triglicéridemia y colesterolemia. A pesar de ello, se diseñan cada vez más productos en los que se incorporan grasas con AGCM para el tratamiento de la obesidad y sobrepeso, habiendo sido considerados por la ADA como componentes "GRAS" (Generally Recommended As Safe). Son necesarios estudios a más largo plazo para garantizar la utilidad del consumo de estos compuestos, particularmente en el tratamiento y prevención de obesidad.

(Nutr Hosp. 2008;23:191-202)

Palabra clave: Ácidos grasos de cadena media. Metabolismo lipoproteico. Metabolismo postprandial. Absorción. Calcio. Glucosa. Colesterol. Obesidad.

**Correspondencia:** M. P. Vaquero.  
Departamento de Metabolismo y Nutrición.  
Instituto del Frío.  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).  
C/ José Antonio Novais, 10.  
28040 Madrid. España.  
E-mail: mpvaquero@if.csic.es

Recibido: 28-VI-2007.  
Aceptado: 18-VII-2007.

### USEFULNESS AND CONTROVERSIAL ISSUES OF MIDDLE-CHAIN FATTY ACIDS CONSUMPTION ON LIPID-PROTEIN METABOLISM AND OBESITY

Abstract

Middle-chain fatty acids (MCFA) contain 6-12 carbon atoms and are digested, absorbed and metabolized differently than long-chain fatty acids (LCFA). This work reviews some of the potential and real utilities of MCFA and their role on health. For this reason, they are used in enteral and parenteral nutrition because of their good absorption, and in premature-feeding milk-based formulas in order to improve calcium absorption. MCFA have become particularly important because of their possible role in treating and preventing obesity. Since they are more water soluble, they are taken-up by chylomicrons, and it is believed that they do not directly participate in lipogenesis. They are able to increase the thermogenic effect of foods, and its metabolism increases the production of ketonic agents with the subsequent anorexigenic effect. However, high doses of MCFA are required to obtain significant effects on weight reduction. The effects on lipid-protein metabolism are controversial. So, although they seem to reduce the post-prandial triglyceridemic response, the results their effects are not uniform regarding triglyceridemia and cholesterolemia. In spite of this, more and more products are being designed incorporating MCFA to treat obesity and overweight, having been considered as "GRAS" (Generally Recommended as Safe) components by the ADA. Further long-term studies are needed to warrant the usefulness of consumption of these compounds, particularly in the treatment and prevention of obesity.

(Nutr Hosp. 2008;23:191-202)

Key words: Middle-chain fatty acids. Lipid-protein metabolism. Post-prandial metabolism. Absorption. Calcium. Glucose. Cholesterol. Obesity.

## Abreviaturas

AGCM, ácidos grasos de cadena media; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; AGCL, ácidos grasos de cadena larga; AGP, ácidos grasos poliinsaturados; TG, triglicéridos; TGCM, triglicéridos de cadena media; TGCL, triglicéridos de cadena larga; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; Apo, apolipoproteína.

## Introducción

Los triglicéridos de cadena media (TGCM) contienen ácidos grasos saturados con una longitud de 6 a 12 carbonos, como son el ácido caproico (C6:0), el ácido caprílico (C8:0), ácido cáprico (C10:0) y ácido láurico (C12:0). Si bien el ácido láurico presenta propiedades intermedias entre los AGCM y los ácidos grasos de cadena larga (AGCL). Se encuentran en algunos aceites como el de coco o el palmiste, cuyo contenido en ácidos grasos de cadena media (AGCM) supera el 50% del total de ácidos grasos, y en una pequeña proporción en otros productos naturales como la leche bovina en la que C6:0-C10:0, constituyen del 4 al 12% del total de ácidos grasos<sup>1</sup>, existiendo grandes diferencias entre especies, así la leche de cabra puede contener un 50% más AGCM que la de vaca<sup>2</sup>. También pueden producirse por hidrólisis de los aceites de coco o palmiste después de la fase de filtración de los AGCM y posterior re-esterificación de los mismos. Los TGCM obtenidos contienen principalmente ácido octanoico y decanoico en una relación de 50:50 a 80:20<sup>3</sup>.

Comparados con los triglicéridos que contienen principalmente ácidos grasos de cadena larga (TGCL), los TGCM presentan un punto de fusión más bajo, menor tamaño de partícula, son líquidos a temperatura ambiente y proporcionan 8,25 kcal/g o menos frente a las 9,2 kcal/g de los TGCL<sup>4</sup>. Los AGCM tienen propiedades fisicoquímicas y metabólicas muy diferentes a los ácidos grasos de cadena larga (AGCL), como se presentará más adelante, y se consideran grasas no convencionales<sup>5</sup>.

Los TGCM, han sido empleados como fuente de energía en nutrición clínica, y se han propuesto para su uso tanto en nutrición oral como enteral, cuando la digestión, absorción, transporte o metabolismo de los TGCL está disminuida, en alimentación parenteral cuando se requiere una fuente rápida de energía, o en estados catabólicos como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y cáncer<sup>6</sup>. Así, se utilizan en casos de insuficiencia pancreática, malabsorción de grasas, deficiencia en el transporte linfático de quilomicrones e hiperquilocrinemia severa<sup>7</sup>. También son de utilidad como componentes dietéticos en el tratamiento de la epilepsia infantil<sup>8,9</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que los TG que componen la leche materna pueden ser hidrolizados más eficientemente por el recién nacido si

contienen en posición uno o tres un AGCM, por lo que se han obtenido diversas fórmulas lácteas adicionando AGCM<sup>10</sup>. Los TGCM se emplean en fórmulas infantiles para prematuros. Desde 1994, los productos alimenticios que los contienen han merecido por la Agencia de Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, USA) la denominación de sustancia generalmente reconocida como segura (GRAS)<sup>11,12</sup>.

Como es sabido, la obesidad es un importante factor a controlar, en particular aquella de localización central por su implicación en el síndrome metabólico y por elevar el riesgo cardiovascular<sup>13,14</sup>. La hiperinsulinemia y resistencia a la insulina implican además el incremento de la prevalencia de hipertensión, dislipemias y diabetes mellitus tipo 2 que se produce en estos individuos<sup>15</sup>. Debido a que los triglicéridos con AGCM se metabolizan de manera distinta a aquellos conteniendo AGCL, ya que no son almacenados en los adipocitos o en otros tejidos, se ha buscado desde hace años la manera de "confeccionar grasas" o elaborar dietas con este tipo de ácidos grasos a fin de que puedan contribuir al control del peso corporal en humanos y reducir a su vez los efectos deletéreos de la obesidad<sup>5,16-20</sup>.

De esta forma, el objetivo de este trabajo es presentar el estado del arte acerca del metabolismo y nutrición de los ácidos grasos de cadena media y de sus usos e implicaciones en diferentes situaciones con especial mención de utilidad potencial en la prevención y tratamiento de la obesidad y de sus efectos deletéreos.

## Absorción intestinal de los AGCM

La hidrólisis intraluminal de los TGCM es más rápida y más eficiente que la de los TGCL. Asimismo, la absorción de los AGCM es más rápida y más eficiente que la de los AGCL. Se sabe que los AGCM estimulan menos la secreción de colecistoquinina, fosfolípidos biliares y colesterol que los AGCL. En situaciones de deficiencia de lipasa pancreática o de sales biliares, los AGCM pueden absorberse, al contrario de lo que sucede con los AGCL<sup>6</sup>. En pacientes con insuficiencia pancreática que presentaban esteatorrea, la presencia de grasa en heces disminuyó tras 5 días de dieta suplementada con aceites ricos en TGCM, comparada con una dieta suplementada con TGCL<sup>21</sup>.

Los TGCM que contienen ácidos caprílico (C8:0) y ácidos capríco (C10:0), son hidrolizados por las lipasas gástrica, lingual e intestinal y rápidamente absorbidos. La masa molar es lo suficientemente pequeña para que sean hidrosolubles por lo que se requieren menos sales biliares para su digestión, no se reesterifican en el enterocito, y son transportados por la vena porta<sup>22</sup>. Pueden ingresar en las células de la mucosa intestinal en forma de diglicéridos y monoglicéridos, los cuales son hidrolizados por la lipasa de la mucosa a AGCM y glicerol, los AGCM libres son unidos a albúmina y transportados vía porta al hígado (fig. 1). En virtud de que la velocidad de flujo sanguíneo portal es casi 250 veces mayor

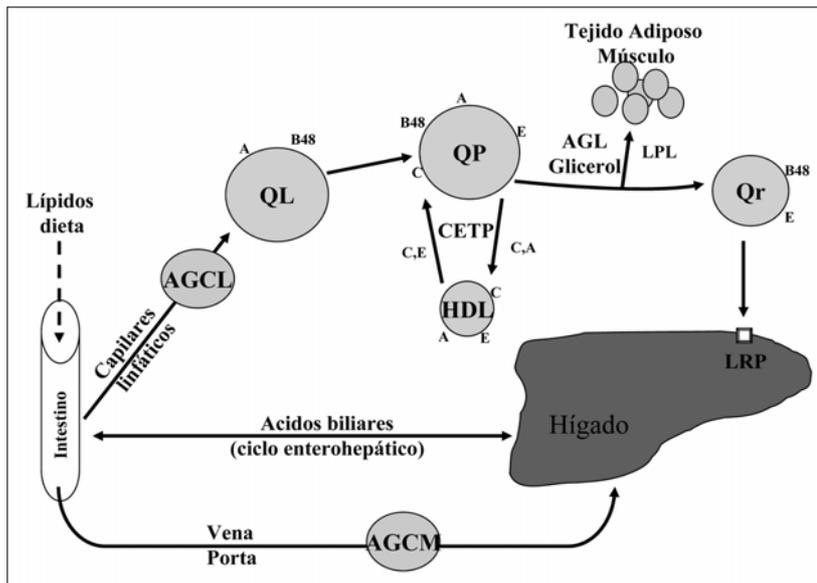


Fig. 1.—A, C, E, B48: apolipoproteínas; AGCL: Ácidos grasos de cadena larga; AGCM: Ácidos grasos de cadena media; AGL: Ácidos grasos libres; CETP: transferidor de los ésteres de colesterol de las lipoproteínas; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; LPL: Lipoprotein lipasa; LRP: Receptor de quilomicrón; QL: Quilomicrón linfático; QP: Quilomicrón plasmático; QR: Quilomicrón remanente.

que el flujo de la linfa, los AGCM son absorbidos con rapidez y es probable que no sean afectados por factores intestinales que inhiban la absorción grasa.

Los AGCM no utilizados con fines energéticos por el propio enterocito son absorbidos y transportados por la vena porta al hígado, en lugar de ser incorporados a los triglicéridos de los quilomicrones y alcanzar la circulación sanguínea vía sistema linfático como sucede con los AGCL (fig. 1). No obstante, la proporción de los AGCM en los quilomicrones puede incrementarse mediante su consumo de forma crónica y con el aumento de la longitud de cadena de estos ácidos grasos. Además, la administración simultánea de TGCM y TGCL incrementa la aparición de AGCM en los quilomicrones<sup>23</sup>.

Existen factores preabsortivos notorios en los AGCM como el aroma y sabor que pueden contribuir, por la baja palatabilidad que presentan, a disminuir el consumo de alimentos que los contiene y por ende a decrecer la ingesta energética total. Estos AGCM son refractarios a oxidación e hidrólisis en presencia de componentes dietéticos ácidos, de igual manera la viscosidad es menor que la de los AGCL, lo que repercute en una menor palatabilidad al consumirse de manera pura<sup>24</sup>. Por otro lado, parece que los AGCM también podrían disminuir el apetito, como se resaltarán más adelante, a través de mecanismos postabsortivos debido al incremento en los ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos que producen<sup>25,26</sup>.

#### Incorporación de los AGCM en hígado y tejido adiposo

Después de su absorción y transporte al hígado, los AGCM son sometidos preferentemente a  $\beta$ -oxidación,

la cual tiene lugar preferentemente en las mitocondrias hepáticas, dado que el transporte intramitocondrial de los AGCM no requiere carnitil-acil transferasa<sup>27,28</sup>, por lo que niveles bajos de esta transferasa no son limitantes en su metabolismo, mientras que en los peroxisomas los AGCM prácticamente no se oxidan. Consecuentemente, los AGCM son oxidados en mayor cuantía que los AGCL<sup>29,30</sup>, y una buena parte del acetil-CoA producido durante la oxidación de los AGCM se dirige hacia la formación de cuerpos cetónicos (fig. 2).

A diferencia de los AGCL, los AGCM se incorporan en una pequeña proporción a los TG y fosfolípidos del hígado. El almacenamiento es ligeramente más elevado con el ácido capríco (C10:0) que con el caprílico (C8:0)<sup>31</sup> e incluso parece que la captación de los AGCM por el tejido hepático tiende a disminuir cuando el régimen se mantiene<sup>32</sup>.

En el adipocito blanco, los AGCM están virtualmente ausentes y son únicamente detectables después de la suplementación dietética<sup>33</sup>, siendo menos eficiente la incorporación del ácido caprílico (C8:0) que la del ácido cáprico (C10:0). Se ha encontrado que después de un tratamiento durante tres meses con una dieta rica en AGCM, únicamente el 9% del total de estos ácidos grasos se habían incorporado en diferentes zonas del tejido adiposo.

En el adipocito marrón los AGCM parecen inducir un incremento del efecto termogénico. Este incremento en las pérdidas de energía proviene de los alimentos<sup>32</sup>. Se ha propuesto que el consumo de AGCM produce incremento de la oxidación lipídica y producción de calor, resultando en un balance energético negativo, lo cual promueve la oxidación lipídica y control del peso corporal aunque la ingesta energética permanezca a un nivel constante<sup>34-37</sup>.

## Efectos en la salud

En la tabla I se muestran de forma resumida algunas de las aplicaciones más importantes en la salud de los AGCM y los mecanismos de acción propuestos.

### *Incorporación de AGCM en fórmulas infantiles para prematuros*

Cuando la leche materna no puede ser consumida en cantidad suficiente por niños prematuros, las fórmulas infantiles conteniendo porcentajes elevados de AGCM (> 50%), son consideradas la mejor opción de alimentación para estos infantes. Las mezclas lipídicas de estas fórmulas contienen generalmente AGCM del aceite de coco<sup>38</sup>. Estas son adicionadas para favorecer la absorción de calcio y grasa, así como para proveer una fuente rápida de energía<sup>39-41</sup>.

Como es sabido la actividad desaturasa-elongasa que produce AGP de muy larga cadena tales como el araquidónico (20:4, n-6) y docosahexaenoico (22:6, n-3) a partir de linoleico (18:2, n-6) y  $\alpha$ -linolénico (18:3, n-3), respectivamente, está limitada en los niños con bajo peso al nacer y en los pretérmino respecto a aquellos a término con peso adecuado para su edad gestacional<sup>42,43</sup>. Por ello se ha recomendado especialmente en estos niños el aporte exógeno de estos ácidos grasos de muy larga cadena e insaturación para favorecer la función visual y en general el desarrollo cerebral<sup>10</sup>. La ingesta de AGCM provoca cambios en la composición de los TG plasmáticos y sus efectos sobre la concentración de los AGP esenciales son controvertidos. Así, se ha encontrado que dicha ingesta provoca una disminu-

ción en la concentración de ácido araquidónico en los fosfolípidos plasmáticos y del ácido eicosapentaenoico en plasma<sup>44,45</sup>. Sin embargo, posteriormente<sup>46</sup> demuestran en prematuros que la administración oral de fórmulas infantiles con un 40% del total de ácidos grasos como AGCM, reduce la oxidación de los AGP —debido a que son aquellos los que preferentemente se oxidan— y ayudan a mantener elevadas las concentraciones plasmáticas de los AGP de muy larga cadena, a lo que también puede contribuir una estimulación de la síntesis hepática de AGCM, permaneciendo sin alteración la síntesis endógena de n-6 AGP.

### *Efecto de los ácidos grasos de cadena media en la absorción de calcio*

Entre los componentes dietéticos que afectan la absorción de calcio, además de la vitamina D, destacan la lactosa, los fitatos, los oxalatos y la grasa<sup>47-48</sup>. Respecto a este último punto, una cierta cantidad de grasa es necesaria para la absorción de calcio, pero una dieta con alto contenido en grasa decrecerá la biodisponibilidad del calcio dietético en casos de malabsorción de grasa. Esto se debe a que el calcio se une a los ácidos grasos saturados para formar jabones insolubles los cuales no se absorben y aparecen en heces. Sin embargo, los complejos AGCM-calcio y AGCC parecen incrementar la absorción del mineral<sup>49-51</sup>. Se sabe que la grasa láctea y el ácido oleico favorecen la absorción de calcio mientras que los ácidos de cadena larga saturados favorecen la formación de jabones insolubles<sup>52</sup>.

La absorción de calcio se produce mediante dos vías, paracelular entre las uniones estrechas de las células

**Tabla I**  
*Principales mecanismos y aplicaciones de los ácidos grasos de cadena media (AGCM)*

<i>Uso/Aplicación</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencias</i>
Nutrición oral, enteral y parenteral	Fuente rápida de energía. Triglicéridos conteniendo ácidos caprílico y cáprico → hidrolizados por las lipasas gástrica y lingual → rápidamente absorbidos	6, 22
Síndrome del intestino corto, Insuficiencia pancreática biliar, Fibrosis quística	Son digeridos y absorbidos con rapidez. Probable no sean afectados por factores intestinales que inhiben la absorción de grasa	7, 21
Obesidad	No son almacenados en los adipocitos o en otros tejidos ↑ Efecto termogénico, ↑ Saciedad y ↑ Oxidación ↓ Lipogénesis, ↓ Grasa corporal y ↓ Peso corporal	5, 16, 17, 18, 19, 25, 26, 32, 35, 36, 37, 95-107
Alimentación infantil	↑ Absorción de calcio Fuente de energía de rápida absorción Mantenimiento de concentraciones elevadas de AGP	40, 41, 46, 49, 50, 56
Epilepsia infantil	Mantenimiento del estado de cetosis	7-9
Fármacos y cosméticos	Agentes acondicionantes de la piel ↑ la viscosidad del producto	112

intestinales, y transcelular, a través de las células intestinales. Ésta predomina a ingestas bajas de calcio, es saturable y depende de la acción de la parathormona y 1,25-dihidroxivitamina D en respuesta al estado del calcio del organismo. Por el contrario, la vía paracelular, o transporte pasivo, es prácticamente independiente de estímulos hormonales, supone generalmente un gran porcentaje del calcio total absorbido, y se modifica por los inhibidores dietarios de la biodisponibilidad del calcio<sup>48,53</sup>.

Griessen y cols.<sup>54</sup>, al adicionar AGCM a una fórmula de proteína-hidratos de carbono, señalaron que tanto la absorción de calcio como los parámetros cinéticos no fueron diferentes respecto a los encontrados al adicionar AGCL. En otro estudio<sup>55</sup> se observó que si bien existió una mejora en el porcentaje de absorción, ésta no fue significativa respecto al uso de AGCL. También se ha encontrado una mejoría en la absorción de grasa en pacientes con riesgo incrementado de malabsorción (niños prematuros y pacientes ileostomizados). Campos y cols.<sup>56</sup> compararon en ratas los efectos de la leche de cabra, rica en AGCM, frente a la leche de vaca sobre la absorción de calcio y su contenido en diferentes tejidos, y encontraron en el caso de la leche de los caprinos, un incremento en la absorción y contenido en hueso de calcio. Los resultados se atribuyeron a que los AGCM más abundantes en la leche de cabra, podrían incrementar el transporte pasivo de calcio en el intestino al favorecerse la formación de micelas y el flujo mucosa-serosa. Pero además, en la leche entera de cabra, la fracción proteica rica en lisina, y el contenido de vitamina D, podrían jugar también un papel positivo en la utilización del calcio. Estos resultados apoyarían el consumo de alimentos ricos en AGCM con preferencia a suplementos de AGCM.

#### *Efectos de los AGCM en el metabolismo lipoproteico*

##### Efectos de los AGCM en la lipemia postprandial

El efecto inhibitorio de los AGCM en la síntesis de apo B y secreción intestinal de triglicéridos puede afectar la respuesta postprandial de estos últimos. Los niveles de los triglicéridos del plasma se incrementan después de una comida que contiene grasa para regresar a niveles basales después de 6-12 h<sup>57</sup>. El grado de respuesta postprandial de una comida rica en grasa está positivamente correlacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular y las causas del síndrome metabólico<sup>58,59</sup>. La respuesta postprandial corresponde al área bajo la curva con respecto al incremento de triglicéridos en plasma, ésta es más pronunciada con los AGS que con los insaturados, y con AGCM suele ser generalmente menor que la correspondiente a AGCL tanto en animales de experimentación<sup>60</sup> como en el hombre<sup>61,62</sup>. Cuando después de una comida con TGCM se realiza otra rica en TGCL, la respuesta postprandial de la segunda es inesperadamente más pronunciada y el

área bajo la curva es aproximadamente equivalente a dos comidas consecutivas ricas en TGCL<sup>62</sup>. Estos autores concluyen que una fracción de los AGCM es almacenada temporalmente en la mucosa intestinal y secretada después de la segunda comida contribuyendo al incremento del área bajo la curva.

No es sorprendente que los sujetos obesos se beneficiaran más de los efectos atenuantes de los AGCM que los no obesos, ya que la respuesta postprandial del colesterol resultó también reducida<sup>63</sup>. La carga lipídica fue pequeña en ese estudio, ya que solamente 10 g de aceite de soja o TGCM puros se utilizaron mezclados en una comida. El efecto diferencial tuvo lugar principalmente en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y particularmente en la fracción aterogénica remanente de las LDL (LDL pequeñas y densas). La respuesta postprandial de la grasa de leche comparada con la de un aceite rico en AGP fue igual o ligeramente menor en numerosos estudios<sup>64</sup>. Esta respuesta atenuada es debida probablemente a los AGCC y AGCM de la grasa láctea.

##### Efectos sobre el colesterol y triglicéridos plasmáticos

Debido a que los AGCM se absorben directamente por la circulación portal, no contribuyen a la formación de quilomicrones (fig. 1), por lo que se prescriben en pacientes que presentan hiperquilomicremia debido a deficiencias de la lipoproteinlipasa (LPL) o de la apolipoproteína CII<sup>7</sup>. No obstante, estudios a largo plazo han señalado que hasta un 10% de los AGCM se pueden incorporar a los quilomicrones cuando su consumo es crónico. Además es interesante resaltar que los AGCM guardan una gran especificidad de posición en los triglicéridos, así en los quilomicrones conservan la posición que tenían en la grasa de la dieta<sup>65</sup>.

Los resultados son controvertidos en cuanto al efecto que produce el consumo de AGCM sobre la concentración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). Así, en la década de los sesenta se demostró que además de no incrementar el colesterol plasmático, disminuían los niveles de LDL-colesterol, reducían la síntesis hepática del colesterol<sup>66</sup> y ejercían poco efecto sobre el catabolismo de las LDL mediado por los receptores Apo B/E<sup>67,68</sup>. Posteriormente, estudios realizados en la década de los noventa mostraron que niveles similares de AGCM y AGCL ejercen poco efecto sobre las LDL, aunque incrementan la concentración de triglicéridos y disminuyen los niveles de HDL-colesterol<sup>69,70</sup>. Por ello, pudiera afirmarse que la ingesta de dietas ricas en AGCM presenta una respuesta metabólica similar a la de dietas pobres en grasa y ricas en hidratos de carbono<sup>71</sup>. No obstante, vale la pena resaltar que estos estudios fueron realizados con dietas ciertamente ricas en AGCM, pero que también contenían otros ácidos grasos como palmítico o mirístico que incrementan los niveles de LDL-colesterol y HDL-colesterol<sup>72,73</sup>. Además los ácidos grasos

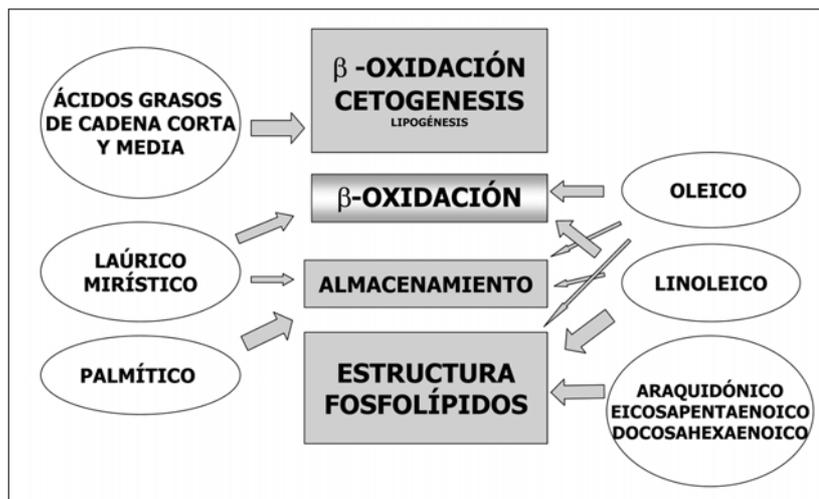


Fig. 2.—Destino metabólico prioritario de algunos ácidos grasos. El tamaño de letra y de las flechas señalan la importancia relativa del destino.

caprónico y cáprico en algunos estudios fueron comparados con dietas ricas en grasas saturadas y con dietas ricas en ácido oleico, obteniéndose valores de lípidos más bajos y más altos respectivamente, en las dietas enriquecidas en AGCM<sup>74,75</sup>.

En ratas, se ha observado que el consumo de leche de cabra (rica en AGCM) frente a la de vaca incrementa la secreción biliar de colesterol y disminuye la colesterolemia y la trigliceridemia sin afectar la concentración de ácidos biliares, fosfolípidos biliares e índice litogénico<sup>2</sup>. Este efecto se ha relacionado con una menor absorción y menor síntesis endógena de colesterol inducida por los AGCM más abundantes en la leche de cabra frente a la de vaca, a lo que puede sumarse el pequeño aporte de ácido oleico de la leche de cabra, que como se sabe es hipocolesterolemizante. Es más, en ese estudio los autores encontraron que los efectos de la leche de cabra entera sobre el metabolismo lipídico eran similares a los del aceite de oliva virgen.

Sin embargo, en otros estudios se ha observado que dietas ricas en AGCM inducen hipertrigliceridemia como respuesta a la actividad reducida de la LPL en tejidos periféricos y por alteración del reparto en los tejidos de los triglicéridos sintetizados por vía de *novo*<sup>76</sup>. Cuando se ingieren AGCL, la síntesis de VLDL se reduce y los triglicéridos sintetizados en el hígado se acumulan en el citosol<sup>3</sup>. En contraste, cuando se ingieren AGCM se acelera la síntesis de ácidos grasos, la producción y secreción de VLDL<sup>77</sup>, teniendo lugar un descenso concomitante del almacenamiento de los lípidos. Estas VLDL incorporan hasta un 10% de AGCM en sus triglicéridos<sup>78</sup>. Nuevamente, los datos arrojados por diversas investigaciones, mostraron resultados controvertidos. Así, dietas que aportaban un 32% de AGCM produjeron incremento en la concentración de triglicéridos<sup>75</sup>, dietas con un elevado porcentaje de AGCM no incrementaron los TG o la

composición de las VLDL e inclusive la relación de las TG/VLDL-colesterol<sup>69,74</sup>, o por otro lado, el consumo de una dieta con 71 g de TAGCM disminuyó la concentración de TG hasta un 15% con respecto a la concentración basal<sup>79</sup>.

Estudios recientes señalan que los ácidos octanoico<sup>80,81</sup>, decanoico y dodecanoico<sup>80</sup> estimulan en cultivos de hepatocitos la síntesis de apolipoproteína (apo) B, triglicéridos y secreciones de colesterol en menor cuantía que el ácido palmítico (C16:0). Al mismo tiempo, la expresión del mRNA de la apo B intracelular se reduce con ácidos decanoico y dodecanoico y no existe acumulación celular de triglicéridos. Según Sato y cols.<sup>80</sup> los AGCM atenúan la estimulación del ácido palmítico en la secreción de la apo B. En ratones alimentados con dietas enriquecidas en ácido octanoico respecto a otras con ácido oleico (C18:1, n-9) o ácido linoleico (C18:2, n-6) la secreción de apo B y de triglicéridos hepáticos y la concentración plasmática de colesterol fueron menores<sup>82</sup>.

Sin embargo, los estudios en humanos frecuentemente encuentran que los TGCM, respecto a los TGCL incrementan el colesterol plasmático así como la concentración de triglicéridos. Los ácidos grasos que formaban parte de los TGCL eran monoinsaturados y poliinsaturados y procedían de aceites de soja, maíz y oliva<sup>69,74,78,83</sup> y como es sabido son hipocolesterolemizantes comparados con los ácidos grasos saturados de cadena larga<sup>84</sup>. Cuando una dieta rica en TGCM fue comparada con otra rica en ácido laurico (C12:0), manteniendo idénticas las cantidades de ácidos grasos mono y poliinsaturados, el total de colesterol LDL se incrementó menos en la dieta rica en TGCM, debido a incrementos significativos en la actividad de los receptores para LDL<sup>85</sup>.

Todos estos experimentos se realizaron con cantidades muy elevadas de TGCM en la dieta, y en algunos casos la sustitución de AGP en las dietas fue muy bajo.

Dos estudios escogen un enfoque diferente y emplean menores cantidades de TGCM. En un caso se aportaron sólo 5 g en una dieta estándar (28% del total de 2.200 kcal procedía de la grasa), frente a una dieta de TGCL enriquecida con AGM y AGP<sup>86</sup>. Durante doce semanas de intervención, los niveles de colesterol y triglicéridos y VLDL se redujeron gradualmente en ambos grupos experimentales, pero un poco más en el grupo que consumió TGCM. En otro estudio, se incluyeron 10 g TGCM o de TGCL no específicos de aceites en una dieta hipocalórica durante cuatro semanas<sup>26</sup>. Nuevamente, ambas dietas disminuyeron los niveles de colesterol total y de triglicéridos aunque los efectos fueron más notorios con los TGCM.

Aunque los AGCM pueden reducir la secreción de triglicéridos cuando son usados en pequeñas cantidades, en situaciones de una ingesta excesiva de energía respecto a la que requiere el individuo el consumo de AGCM puede favorecer la lipogénesis, que en situaciones interprandiales, puede incrementar la secreción de triglicéridos y los niveles de triglicéridos plasmáticos<sup>87</sup>. El incremento de secreción de triglicéridos como VLDL, puede aumentar a su vez de forma moderada los niveles plasmáticos de colesterol.

#### *Implicación en la glucemia y resistencia a la insulina*

La secreción de insulina en páncreas perfundido es menor en respuesta a AGCM que a AGCL<sup>88</sup>. Por otro lado, la oxidación de AGCL es menor cuando la dieta es rica en hidratos de carbono. Sin embargo, una carga de glucosa disminuye la oxidación del ácido oleico pero no la del ácido octanoico. Esto implica interacción entre el metabolismo de la glucosa y el tipo de grasa en virtud de mecanismos relacionados con la entrada de AGCL en la mitocondria pero no la de AGCM<sup>89,90</sup>.

No obstante, *in vivo* la situación real el consumo de AGCM no ha mostrado un efecto claro sobre los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. Así, en algunos estudios se ha observado que el consumo de AGCM provoca hipoglucemia, probablemente debido a una respuesta hiperinsulinémica atribuida a los efectos estimulantes de los AGCM ingeridos sobre las células beta de los islotes de Langerhans<sup>91</sup> o a la formación hepática de cuerpos cetónicos<sup>3</sup>; mientras que en otro estudio posterior se observó que la glucosa en ayunas y los lípidos séricos se incrementaban en comparación con una dieta rica en aceite de girasol alto oleico<sup>83</sup>. Sin embargo, parece que el consumo de cantidades moderadas de AGCM es capaz de disminuir la glucemia e insulinemia en sujetos obesos<sup>26</sup> y que la glucemia postprandial es menor en diabéticos que han tomado AGCM<sup>92</sup>. En estudios de tipo agudo y crónico se observa que la sensibilidad a la insulina se incrementa con AGCM<sup>23,93</sup>, por lo que los alimentos ricos en este tipo de grasas serían recomendables frente a los que contienen más AGS de cadena larga.

#### *Efectos sobre el control de peso corporal*

Los AGCM pueden intervenir en el control del peso corporal a través de tres mecanismos principales: estimular la  $\beta$ -oxidación, disminuir la lipogénesis en tejido adiposo y favorecer la formación de cuerpos cetónicos.

Una ingesta de 45-100 g de AGCM produce un incremento en la concentración de cuerpos cetónicos de 700 mmol/L, es decir de dos a cuatro veces mayor que la que inducen los AGCL<sup>3,94</sup>. En mujeres obesas se ha encontrado un paralelismo entre el incremento de cuerpos cetónicos inducido por una dieta de AGCI y el incremento de la saciedad. Jambor de Sousa y cols.<sup>95</sup> demostraron recientemente que infusiones de ácido caprílico en el hígado de ratas disminuyeron la ingesta de alimentos, por lo que han sugerido que se debe al incremento en la oxidación lipídica.

Sin embargo, la aplicabilidad de estos ácidos grasos en la disminución del apetito y por tanto en el control del peso corporal sigue siendo un tema de debate.

En animales alimentados con TGCM se constata que la ingesta de alimento, ganancia de peso y acúmulo de grasa se reducen en comparación con los que reciben dietas isoenergéticas que contienen TGCL<sup>2,37,96,97</sup>. Se cree que la pérdida de peso es secundaria a la oxidación hepática de los AGCM, la cual incrementa el gasto energético. Así, cuando se comparan en roedores dietas isoenergéticas que contienen TGCL y TGCM, se observa que los TGCM incrementan la termogénesis<sup>3,98,99</sup>. Sin embargo, estos resultados son difícilmente extrapolables a humanos ya que el consumo de dietas con altas cantidades de TGCM no es pauta frecuente, entre otros aspectos por no abundar en los alimentos, presentar baja palatabilidad y producir algunos síntomas gastrointestinales adversos. El gasto energético (efecto termogénico) tras comidas ricas en TGCM fue notablemente mayor que con comidas con TGCL en numerosos estudios en humanos, durante las 6 h después del inicio de una comida<sup>37,100</sup> o después de las primeras 24 h<sup>98</sup>. Una termogénesis mayor se observó después de seis días de beber una fórmula que contenía TGCM<sup>78</sup>, pero resultó algo más atenuada después de 4 semanas del consumo de TGCM comparada con la dieta control en la que se empleó aceite de oliva<sup>37</sup>. Cuando se comparó el consumo de TGCM con sebo de res, el gasto energético fue mucho más evidente aún después de las cuatro semanas de consumo<sup>37</sup>. Recientemente, mediante cultivos celulares, se ha observado que el octanoato reduce la lipogénesis en adipocitos, en parte porque inactiva el receptor PPAR $\gamma$ , que constituye el factor de transcripción clave para los adipocitos<sup>101</sup>.

A raíz de estos estudios surge una pregunta relacionada ¿qué papel pueden desempeñar los TGCM en el control de peso y composición corporal en un plazo más largo?

En el hombre, los MCFA se utilizaron por primera vez a mediados del siglo XX para el control de la obesidad<sup>102,103</sup>, no obstante los efectos encontrados sobre la

ganancia de peso utilizando MCT han sido controvertidos. En 1958, Kaunitz y cols.<sup>102</sup> señalaron de forma muy entusiasta que después de 2 meses de régimen con MCT se producía una disminución del peso corporal de 13 kg en pacientes obesos, sin embargo el mismo autor 20 años después señalaba que una dieta de 1.200 kcal conteniendo 50 g de MCT fue solo algo más efectiva reduciendo el peso corporal que una mezcla de manteca y aceite de maíz<sup>104</sup>.

Los estudios de intervención que se han llevado a cabo posteriormente en sujetos obesos, han comparado los TGCM con otros tipos de grasa en condiciones isocalóricas. Así, sujetos obesos consumieron durante 4 semanas una dieta rica en grasas (40 % de la energía) y TGCM (aproximadamente 80 g diarios)<sup>36,37</sup>. En un primer experimento se compararon los TGCM con el sebo de res y en el otro con TGCM/linaza/fitosteroles, los cuales a su vez se compararon con el aceite de oliva<sup>37</sup>. En ambos estudios, la pérdida de peso no fue diferente entre los grupos intervenidos. Sin embargo, en el segundo estudio la grasa corporal se redujo significativamente en los sujetos que ingirieron TGCM/linaza/fitoesteroles<sup>37</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, los AGCM producen en el organismo cambios en el metabolismo y efectos termogénicos. Estos efectos generaron el interés para emplearlos en desórdenes de la alimentación como la obesidad, y fue en la década de los sesenta cuando se desarrollaron los primeros estudios al respecto, obteniéndose resultados favorables en dietas de reducción de peso<sup>102,103</sup>. Estos estudios despertaron buenas expectativas para el empleo de AGCM como posible solución a un problema cada vez más creciente en la sociedad actual. No obstante, los efectos sobre el peso corporal utilizando estos ácidos grasos son controvertidos, debido a que trabajos posteriores mostraron que la ingesta de dietas ricas en AGCM y AGCL no modificaba la pérdida de peso al final del estudio<sup>32,78,92</sup>. Vale la pena señalar que en numerosas ocasiones no se controlaron diversos parámetros, como el tipo de AGCM que se proporcionaban en las dietas, los cuales sí parecen importantes ya que, como se ha mencionado anteriormente, las dietas que con mayor proporción de ácido caprílico, ejercen efectos más marcados sobre la lipólisis<sup>95,105</sup>. La ingesta recomendada para personas adultas se encuentra entre 30 y 100 g, lo que cubre hasta 50% del requerimiento diario de energía. Esta alta proporción de TGCM puede condicionar el seguimiento de la dieta establecida durante un tiempo prolongado. La interrupción temporal y reinicio progresivo del régimen puede ser necesario, para conseguir una mejora notoria en la tolerancia de los AGCM<sup>3,106</sup>.

Estudios como el realizado por Tsuji y cols.<sup>18</sup>, han mostrado resultados positivos con la consecuente disminución de la grasa subcutánea en individuos con índices de masa corporal  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>, tras el consumo durante 12 semanas de una dieta hipocalórica conteniendo 60 g/día de AGCM respecto a la misma canti-

dad de AGCL. En mujeres obesas que tomaron durante 4 semanas una dieta muy baja en calorías que contenía AGCM, se observó una reducción del peso corporal, más de la masa grasa y menos de la masa magra, durante las primeras dos semanas, disminuyendo gradualmente el efecto durante en las semanas 3 y 4, lo que podría indicar que se produce una adaptación metabólica. En estas mujeres se constató que la dieta con AGCM reducía el apetito y paralelamente incrementaba la concentración de cuerpos cetónicos.

Se han seguido desarrollando dietas donde se ha logrado controlar el tipo y cantidad de AGCM principalmente ácido caprílico y decanoico (72%), y donde además se añade un porcentaje de AGP n-3 del (22%), en forma de docosahexaenoico (22:6, n-3) y eicosapentaenoico (20:5, n-3) sin la adición de otros AGCL. Con estas dietas se han observado resultados satisfactorios después de 15 días, tales como la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos y pérdida de peso<sup>19</sup>. Sin embargo, convendría investigar si los efectos se mantienen en el tiempo.

Más allá del incremento de la tasa metabólica y el efecto termogénico postprandial<sup>99</sup>, existe alguna evidencia de que los TGCM pueden aumentar la sensación de saciedad, lo que reduce la disponibilidad energética de las dietas en ratas<sup>107</sup> y en humanos<sup>26</sup>. Así, después de un desayuno suplementado con TGCM, al comparado con aceite de oliva o manteca, se redujo la ingesta energética en la comida; sin embargo, la ingesta energética en la cena no fue diferente<sup>108</sup>.

Finalmente, ya existen en el mercado diversas formulaciones como la presentada por Mead Johnson's, MCT-oil®, las cuales se encuentran considerados como parte de los alimentos funcionales más frecuentemente consumidos en la población estadounidense<sup>109</sup>. Recientemente, la Asociación Dietética Americana<sup>12</sup> ha publicado un informe donde se señala la posición de esta sociedad señalando que la mayor parte de los miméticos o reemplazadores de grasas cuando se consumen de forma moderada por adultos pueden ser seguros y útiles para disminuir el contenido de grasa de los alimentos y jugar un papel importante en el control del peso corporal. El uso moderado de estos productos bajos en calorías y grasas promovería según esta Sociedad, ingestas dietéticas consistentes con los objetivos Dietéticos para Gente Sana 2010 en los Estados Unidos de Norteamérica (Objetives of Healthy People 2010).

### Otras aplicaciones

En la actualidad se han elaborado y están disponibles emulsiones de lípidos que contienen TGCM y TGCC que han sido diseñados como fuente energética para ser administradas de forma intravenosa a pacientes que no pueden cubrir sus necesidades nutricionales mediante terapias parenterales convencionales<sup>110</sup>. Araya y cols.<sup>111</sup> elaboraron una microemulsión de AGCM que favore-

cía la absorción gastrointestinal de compuestos débilmente solubles en agua. Traul y cols.<sup>11</sup> señalaron que estos AGCM están siendo incluidos ampliamente tanto en alimentos como en fármacos y cosméticos en los que se emplean como agentes acondicionantes de la piel o agentes no acuosos que incrementan la viscosidad del producto<sup>12</sup>.

Algunos investigadores han estudiado si el consumo de AGCM podría ser útil en la dieta de los deportistas. Sin embargo, la utilización de dosis mayores de 30 g no han sido bien toleradas, debido a náuseas y otras alteraciones digestivas<sup>13</sup>, que en este colectivo pueden tener especial repercusión por disminuir el rendimiento físico.

Los AGCM originan en metabolización cuerpos cetónicos por lo que se utilizan como alternativa dietética en el tratamiento de convulsiones de niños con epilepsia, ya que al mantener un estado de cetosis disminuyen el pH y la excitabilidad neuronal actuando como un factor inhibitorio de la actividad convulsiva en el epiléptico<sup>8,9</sup>. Con anterioridad se lograban efectos equivalentes con dietas muy ricas en grasa y pobres en hidratos de carbono<sup>7</sup>. La introducción de AGCM con una mezcla de AGS y AGP permite utilizar en este tipo de tratamientos menos cantidad de grasa y más de hidratos de carbono y por tanto dietas más balanceadas, con lo que disminuye el riesgo de elevación de colesterol y LDL colesterol, amén de aspectos negativos de obesidad y resistencia a la insulina relacionados; evitando, además, que se requiera una ligera deshidratación del individuo<sup>14</sup>.

## Conclusiones

Los AGCM constituyen una alternativa dietética muy interesante para tratamientos específicos en nutrición infantil para niños prematuros, y se utilizan para disminuir la excitabilidad neuronal en niños con riesgo incrementado de ataques epilépticos. Actualmente estas grasas consideradas como no convencionales han sido propuestas para el tratamiento y/o prevención de sobrepeso y obesidad, pero son tema de controversia y debate debido a los efectos encontrados. En términos generales se consideran seguras (sustancias GRAS) cuando se consumen de forma moderada, pero los estudios señalan que debe aportarse al menos 30 g/día para obtener resultados sobre el peso corporal. Además no existen estudios a muy largo plazo donde se constate no sólo beneficios sobre el peso corporal, sino ausencia de aspectos deletéreos debido a la cetosis que producen o a las posibles modificaciones sobre la lipemia, glucemia, insulinemia y otros marcadores de salud celular. Por otro lado, cada vez son más frecuentes los estudios donde se considera la influencia de la etnia o más particularmente la presencia de polimorfismos en genes candidatos que afectan a la absorción y metabolismo graso. Por ello se requiere diseñar más estudios donde se compruebe:

- a) La cantidad mínima, óptima y máxima de AGCM que deben/pueden consumirse de forma crónica en poblaciones adultas normopesas y con sobrepeso/obesidad.
- b) La adecuación de su consumo crónico en poblaciones infantiles y jóvenes.
- c) Las limitaciones de su consumo en gestación y lactación.
- d) Qué proporción de los diferentes AGCM resulta la más recomendable y cual la menos.
- e) Qué efectos producen estos ácidos grasos sobre viabilidad celular.
- f) Qué interacción tienen con otros ácidos grasos tanto saturados como insaturados.
- g) Qué tipo de matriz alimentaria resulta crítica para mejorar la acción y los efectos de los TGCM y qué matriz puede ser la más recomendable.
- h) La posible interacción genética-AGCM.
- i) Si deben utilizarse de forma preventiva para evitar recuperación del peso perdido en pacientes que tuvieron obesidad.

Todos estos estudios ayudarían a conocer qué individuos son realmente diana para tratamientos crónicos con AGCM sobre todo en lo referente a obesidad y síndrome metabólico tan prevalentes en nuestra sociedad occidental.

## Agradecimientos

SGSA agradece a la Dirección General de Educación Tecnológica en México la beca otorgada (PRO-MEP, 022055009P).

## Referencias

1. Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci* 2002; 85:295-350.
2. López-Aliaga I, Alférez MJM, Nestares MT, Ros PB, Barriónuevo M, Campos MS. Goat milk feeding causes an increase in biliary secretion of cholesterol and a decrease in plasma cholesterol levels in rats. *J Dairy Sci* 2005; 88:1024-1030.
3. Bach AC, Ingenbleck Y, Frey A. The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? *J Lipid Res* 1996; 37:708-726.
4. Livesey G, Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 608-628.
5. Megremis CJ. Medium chain triglycerides: a non-conventional fat. *Food Technol* 1991; 45:108-114.
6. Bach AC, Frey A, Luth O. Clinical and experimental effects on medium chain-triglyceride-based fat emulsions. A review. *Clin Nutr* 1989; 8:223-235.
7. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. Saunders, Washington, 2003.
8. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007; 119:535-543.
9. Hartman AL, Vining EPG. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48:31-42.
10. Forsyth JS. Lipids and infant formulas. *Nutr Res Rev* 1998; 11:255-278.

11. Traul KA, Driedger A, Ingle DL, Nakhasi D. Review of the toxicologic properties of medium chain fatty triglycerides. *Food Chem Toxicol* 2000; 38:79-98.
12. ADA reports. Position of the American Dietetic Association: Fat replacers. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:266-275.
13. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2007; 120(3 Supl. 1):S12-S18.
14. Smith SC. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007; 120(3 Supl. 11):S3-S11.
15. Jousilahi P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality: 15-year follow-up of middle-age men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996; 1372-1379.
16. Geliebter A, Torbay N, Bracco EF, Hashim SA, Van Itallie TB. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:1-4.
17. Yost TJ, Eckel RH. Hypocaloric feeding in obese women: metabolic effects of medium-chain triglyceride substitution. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:326-330.
18. Tsuji H, Kasai M, Takeuchi, Nakamura M, Okazaki M, Kondo K. Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled in healthy men and women. *J Nutr* 2001; 131:2853-2859.
19. Beermann C, Jelinek J, Reinecker T, Hauenschild A, Boehm G, Klör HU. Short term effects of dietary medium-chain fatty acids and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the fat metabolism of healthy volunteers. *Lipids in Health and Disease* 2003; 2:10.
20. St-Onge, MP. Dietary fats, tears, and nuts: potential functional foods for weight control? *Am J Nutr* 2006; 81:7-15.
21. Caliari S, Benini L, Sembenini C, Gregori B, Carnielli V, Vantini I. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:90-94.
22. Ettinger S. Macronutrientos: carbohidratos, proteínas y lípidos. En *Nutrición y dietoterapia de Krause*. Mahan LK, Escote-Stump S. (eds). McGraw-Hill Interamericana. 33-72. México, 2001.
23. Marten B, Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Medium-chain triglycerides. *Int Dairy J* 2006; 16:1374-1382.
24. Bracco U. Medium-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:1-4.
25. McCarty MF. Promotion of hepatic lipid oxidation and gluconeogenesis as a strategy for appetite control. *Med Hypotheses* 1994; 42:215-225.
26. Krotkiewski M. Value of VLCD supplementation with medium chain triglycerides. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1393-400.
27. Williamson JR, Browing ET, Scholz RA, Fritz IB. Inhibition of fatty acid stimulation of neoglucogenesis by (+)- decanoylcarnitine in perfused rat liver. *Diabetes* 1968; 17:194-208.
28. Aas M. Organ and subcellular distribution of fatty acid activating enzymes in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971; 231:32-47.
29. Metges CG, Wolfram G. Medium and long-chain triglycerides labelled with <sup>13</sup>C: a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in human. *J Nutr* 1991; 121:31-36.
30. Odle JN, Benevenga NJ, Crenshaw TD. Utilization of medium-chain triglycerides by neonatal piglets: chain length of even and odd-carbon fatty acids and apparent digestion/absorption and hepatic metabolism. *J Nutr* 1991; 121:605-614.
31. Mayorek N, Bar-Tana, J. Medium chain fatty acids as specific substrates for diglyceride acyltransferase in cultured hepatocytes. *J Biol Chem* 1983; 258:6789-6792.
32. Hill JO, Peters JC, Lin D, Yakubu F, Greene H, Swift L. Lipid accumulation and body fat distribution is influenced by type of dietary fat to rats. *Int J Obes* 1993; 17:223-236.
33. Hwang SG, Yano H, Kawashima R. The influence of dietary medium and long chain triglycerides on growth performances and fat deposition in growing rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992; 38:127-139.
34. Bourque C, St-Onge MP, Papamandjaris AA, Cohn JS, Jones PJ. Consumption of an oil composed of medium chain triacylglycerols, phytosterols, and N-3 fatty acids improves cardiovascular risk profile in overweight women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(9):1158-1166.
35. Papamandjaris AA, White MD, Raeini-Sarjaz M, Jones PJ. Endogenous fat oxidation during medium chain versus long chain triglyceride feeding in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(9):1158-66.
36. St-Onge MP, Jones PJ. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in prevention of obesity. *J Nutr* 2002; 132:329-332.
37. St-Onge MP, Bourque C, Jones PJ, Ross R, Parsons WE. Medium- versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:95-102.
38. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002; 139S5-1577S.
39. Tantibhedhyangkul P, Hashim SA. Medium-chain triglyceride feeding in premature infants: effects on fat and nitrogen absorption. *Pediatrics* 1975; 55:359-70.
40. Tantibhedhyangkul P, Hashim SA. Medium-chain triglyceride feeding in premature infants: effects on calcium and magnesium absorption. *Pediatrics* 1978; 61:537-45.
41. Telliez F, Bach V, Leke A, Chardon K, Libert JP. Feeding behaviour in neonates whose diet contained medium-chain triacylglycerols: short-term effects on thermoregulation and sleep. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1091-1095.
42. Sauerwald TU, Hachey DL, Jensen CL, Heird WC. New insights into the metabolism of long chain polyunsaturated fatty acids during infancy. *Eur J Med Res* 1997; 2:88-92.
43. Sánchez-Muniz, FJ. Los Lípidos. En: García-Arias MT, García-Fernández MC, eds. *Nutrición y Dietética*. Universidad de León, pp. 119-133, León, 2003.
44. Wall KM, Diersen-Schade D, Innis SM. Nonessential fatty acids in formula fat blends influence essential fatty acid metabolism and composition in plasma and organ lipid classes in piglets. *Lipids* 1992; 27:1024-1031.
45. Carnielli VP, Sulkers EJ, Moretti C, Wattimena JLD, Vangou-doever JB, Degenhart HJ y cols. Conversion of octanoic-acid into long-chain saturated fatty-acids in premature-infants fed a formula containing medium-chain triglycerides. *Metab Clin Exp* 1992; 43:1287-1292.
46. Rodríguez M, Funke S, Fink M, Demmelmair H, Turini M, Crozier G, Koletzko B. Plasma fatty acids and [<sup>13</sup>C]linoleic acid metabolism in preterm infants fed a formula with medium-chain triglycerides. *J Lipid Res* 2003; 44:41-48.
47. Lobaugh B. Blood calcium and phosphorus regulation. En: *Calcium and Phosphorus in Health Disease*. Anderson JBJ, Garner SC (eds). CRC Press pp. 27-43. Boca Raton, 1995.
48. Vaquero MP. Bioavailability of calcium: bone health implications. En: Vaquero MP, García-Arias MT, Carvajal A, Sánchez-Muniz FJ, eds. *Bioavailability of Micronutrients and Minor Dietary Compounds. Metabolic and Technological Aspects*. Research Signpost, pp. 95-104, Trivandrum, 2003.
49. Sulkers EJ, Lafeber HN, Degenhart HJ, Lindemans J, Sauer PJ. Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). II: effect on mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:42-47.
50. Haderslev KV, Jeppesen PB, Mortensen PB, Staun M. Absorption of calcium and magnesium in patients with intestinal resections treated with medium chain fatty acids. *Gut* 2000; 46:819-823.
51. Mineo H, Hara H, Tomita F. Short-chain fatty acids enhance diffusional Ca transport in the epithelium of the rat cecum and colon. *Life Sci* 2001; 69:517-526.
52. Pérez-Granados AM, Vaquero MP, Navarro MP. The frying process. Influence on the bioavailability of dietary minerals. En: Vaquero MP, García-Arias MT, Carvajal A, Sánchez-Muniz FJ, eds. *Bioavailability of Micronutrients and Minor Dietary Compounds. Metabolic and Technological Aspects*. Research Signpost, pp. 31-41, Trivandrum, 2003.

53. Louie D. Intestinal bioavailability and absorption of calcium. En: Calcium and Phosphorus in Health Disease. Anderson JBJ, Garner SC, eds. CRC Press, pp. 45-62. Boca Raton, 1995.
54. Griessen M, Ammann P, Selz L y cols. Comparison of the effect of medium-chain triacylglycerols on calcium absorption in health subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1237-1242.
55. Huston RK, Reynolds JW, Jensen C, Buist NR. Nutrient and mineral retention and vitamin D absorption in low-birth-weight infants: effect of medium chain triglycerides. *Pediatrics* 1983; 72:44-48.
56. Campos MS, López-Aliaga, Alférez MJM, Nestares T, Barriónuevo. Effects of goats' or cows' milks on nutritive utilization of calcium and phosphorus in rats with intestinal resection. *Br J Nutr* 2003; 90:61-67.
57. Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A y cols. Sodium bicarbonate mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water. *Br J Nutr* 2005; 94:582-587.
58. Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:437-444.
59. Sanders TA. Dietary fat and postprandial lipids. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 6:445-451.
60. Kalogeris TJ, Monroe F, Demichele SJ, Tso P. Intestinal synthesis and lymphatic secretion of apolipoprotein A-IV vary with chain length of intestinally infused fatty acids in rats. *J Nutr* 1996; 126:2720-2729.
61. Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ, Nunes VS, Rocha JC, Passarelli M y cols. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:701-705.
62. Borel P, Tyssandier V, Mekki N, Grolhier P, Rochette Y, Alexandre-Gouabau MC y cols. Chylomicron beta-carotene and retinyl palmitate responses are dramatically diminished when men ingest beta-carotene with medium-chain rather than long-chain triglycerides. *J Nutr* 1998; 128:1361-1367.
63. Kasai M, Nosaka N, Maki H, Negishi S, Aoyama T, Nakamura M y cols. Effect of dietary medium- and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12:151-160.
64. Mekki N, Charbonnier M, Borel P y cols. Butter differs from olive oil and sunflower oil in its effects on postprandial lipemia and triacylglycerol-rich lipoproteins after single mixed meals in healthy young men. *J Nutr* 2002; 132:3642-3649.
65. Carvajal O, Nakayama M, Kishi T y cols. Effect of medium-chain fatty acid positional distribution in dietary triacylglycerol on lymphatic lipid transport and chylomicron composition. *Lipids* 2000; 35:1345-1351.
66. Beveridge JMR, Connell WF, Haust HL, Mayer GA. Dietary cholesterol and plasma cholesterol levels in man. *Can J Biochem Physiol* 1959; 37:575-582.
67. Hashim SA, Arteaga A, Van Itallie TB. Effect of saturated medium-chain triglyceride on serum-lipids in man. *Lancet* 1960; May 21:1105-1108.
68. McGandy RB, Hegsted DM, Myers ML. Use of semisynthetic fats in determining effects of specific dietary fatty acids on serum lipids in man. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:1288-1298.
69. Swift LL, Hill JO, Peters JC, Greene HL. Plasma lipids and lipoproteins during 6 days of maintenance feeding with long-chain, medium chain, and mixed-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:881-886.
70. Wardlaw GM, Snook JT, Park S, Patel PK, Pendeley FC, Lee M, Jandacek RJ. Relative effects on serum lipids and apolipoproteins of a caprenin-rich diet compared with diets rich in palm oil/palm-kernel oil or butter. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:535-542.
71. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31:1149-1172.
72. Hayes KC, Khosla P. Dietary fatty acid thresholds and cholesterolemia. *FASEB J* 1992; 6:2600-2607.
73. Zock PL, De Vries JHM, Katan MB. Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipids and lipoprotein levels in healthy women and men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:567-575.
74. Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentration in human. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:41-45.
75. Temme EHM, Mensink RP, Hornstra G. Effects of medium chain fatty acids (MCFA), myristic acid, and oleic acid on serum lipoproteins in healthy subjects. *J Lipid Res* 1997; 38:1746-1754.
76. Turkenkopf IJ, Maggio CA, GrGreenwood. Effect of high fat weanling diets containing either medium-chain triglycerides on the development of obesity in the Zucker rat. *J Nutr* 1982; 112:1254-1263.
77. Ecelbarger GL, Lasekan JB, Ney DM. *In vivo* triglyceride secretion and hepatic and plasma lipids in rats fed medium-chain triglycerides, tripelargonin, or corn oil. *J Nutr Biochem* 1991; 2:260-266.
78. Hill JO, Peters JC, Swift LL y cols. Chances in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides. *J Lipid Res* 1990; 31:407-416.
79. Calabrese C, Myers S, Munson S, Turet P, Birdsall TC. A cross-over study of the effect of a single oral feeding of medium chain triglyceride oil vs Canola oil on post-ingestion plasma triglyceride levels in health men. *Altern Med Rev* 1999; 4:23-28.
80. Sato K, Cho Y, Tachibana S, Chiba T, Schneider WJ, Akiba Y. Impairment of VLDL secretion by medium-chain fatty acids in chicken primary hepatocytes is affected by the chain length. *J Nutr* 2005; 135:1636-1641.
81. Tachibana S, Sato K, Cho Y, Chiba T, Schneider WJ, Akiba Y. Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1737:36-43.
82. Xie C, Woollett LA, Turley SD, Dietschy JM. Fatty acids differentially regulate hepatic cholesteryl ester formation and incorporation into lipoproteins in the liver of the mouse. *J Lipid Res* 2002; 43:1508-1519.
83. Tholstrup T, Ehnholm C, Jauhiainen M, Petersen M, Hoy CE, Lund P y cols. Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:564-569.
84. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146-1155.
85. Tsai YH, Park S, Kovacic J, Snook JT. Mechanisms mediating lipoprotein responses to diets with medium-chain triglyceride and lauric acid. *Lipids* 1999; 34:895-905.
86. Nosaka N, Maki H, Suzuki Y, Haruna H, Ohara A, Kasai M, Tsuji H, Aoyama T, Okazaki M, Igarashi O, Kondo K. Effects of margarine containing medium-chain triacylglycerols on body fat reduction in humans. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10:290-298.
87. Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Milk lipids in diet and health. Medium chain fatty acids (MCFA). *IDF Bulletin* 377: 32-42.
88. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW y cols. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997; 100:398-403.
89. Sidossis LS, Stuart CA, Shulman GI, Lopaschuk GD, Wolfe RR. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *J Clin Invest* 1996; 98:2244-2250.
90. Stouthard JML, Endert E, Romijn JA, Sauerwein HP. Infusion of long-chain or medium-chain triglycerides inhibits peripheral glucose-metabolism in men. *J Paren Enter Nutr* 1994; 18:436-441.
91. Nakaura T, Yoshihara D, Ohmori T, Yanai M, Takeshita Y. Effects of diet high in medium-chain triglyceride on plasma ketone, glucose, and insulin concentrations in enterectomized and normal rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994; 40:147-159.

92. Yost TJ, Erskine JM, Gregg TS, Podlecki DL, Brass EP, Eckel RH. Dietary substitution of medium-chain triglycerides in subjects with non-insulin-dependent diabetes-mellitus in an ambulatory setting. Impact on glycemic control and insulin-mediated glucose-metabolism. *J Am Coll Nutr* 1994; 13:615-622.
93. Mingrone G, Castagneto M. Medium-chain, even-numbered dicarboxylic acids as novel energy substrates: an update. *Nutr Rev* 2006; 64:449-456.
94. Seaton TB, Welle SL, Warenko MK, Campbell RG. Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:630-634.
95. Jambor de Souza UL, Arnold M, Langhans W, Geary N, Leonhardt M. Caprylic acid infusion acts in the liver to decrease food intake in rats. *Physiol Behavior* 2006; 87:388-395.
96. Baba N, Bracco EF, Hashim SA. Enhanced thermogenesis and diminished deposition of fat in response to overfeeding with diet containing medium chain triglyceride. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:678-682.
97. Crozier G, Boisjoeux B, Chanez M, Girard J, Peret J. Metabolic effects induced by long-term feeding of medium-chain triglycerides in the rat. *Metab Clin Exp* 1987; 36:807-814.
98. Dulloo AG, Fathi M, Mensi N, Girardier L. Twenty-four-hour energy expenditure and urinary catecholamines of humans consuming low-to-moderate amounts of medium-chain triglycerides: a dose-response study in a human respiratory chamber. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50:152-158.
99. Noguchi O, Takeuchi H, Kubota F, Tsuji H, Aoyama T. Larger diet-induced thermogenesis and less body fat accumulation in rats fed medium-chain triacylglycerols than in those fed long-chain triacylglycerols. *J Nutr Sci Vitamin* 2002; 48:524-529.
100. Kasai M, Nosaka N, Maki H, Suzuki Y, Takeuchi H, Aoyama T y cols. Comparison of diet-induced thermogenesis of foods containing medium- versus long-chain triacylglycerols. *J Nutr Sci Vitamin (Tokyo)* 2002; 48:536-540.
101. Guo W, Xie W, Han J. Modulation of adipocyte lipogenesis by octanoate: involvement of reactive oxygen species. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3:30.
102. Kaunitz H, Slanetz CA, Johnson RE, Babayan VK, Barsky G. Relation of saturated, medium- and long-chain triglycerides to growth, appetite, thirst, and weight maintenance requirements. *J Nutr* 1958; 64:513-524.
103. Winawer SJ, Brottman SA, Wolochow DA. *N Engl J Med* 1966; 274:72-78 (citado por Jenkins JA, Wolever TMS, Jenkins AL. Diet factors affecting nutrient absorption and metabolism. En: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8 edn. Shils ME, Olson JA, Shike M (eds) Lea & Febiger, pp. 583-602. Philadelphia 1994).
104. Kaunitz H. Clinical uses of medium-chain triglycerides. *Drug Ther* 1978; 16:91-99.
105. Lei T, Xie W, Han J, Corkey BE, Hamilton JA, Guo W. Medium-chain fatty acids attenuate agonist-stimulated lipolysis, mimicking the effects of starvation. *Obesity Research* 2004; 12:599-611.
106. Eckel RH, Hanson AS, Chen AY, Berman JN, Yost TJ, Brass EP. Dietary substitution of medium-chain triglycerides improves insulin-mediated glucose metabolism in NIDDM subjects. *Diabetes* 1992; 41:641-647.
107. Bray GA, Lee M, Bray TL. Weight gain of rats fed medium-chain triglycerides is less than rats fed long-chain triglycerides. *Int J Obes* 1980; 4:27-32.
108. Van Wymelbeke V, Louis-Sylvestre J, Fantino M. Substrate oxidation and control of food intake in men after a fat-substitute meal compared with meals supplemented with an isoenergetic load of carbohydrate, long-chain triacylglycerols, or medium-chain triacylglycerols. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:620-630.
109. Sloan AE. 10 functional food trends. *Food Technol* 2006; 60:23-40.
110. Henwood S, Wilson D, White R, Trimho S. Developmental toxicity study in rats and rabbits administered an emulsion containing medium chain triglycerides as an alternative caloric source. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 40:185-190.
111. Araya H, Tomita M, Hayashi M. The novel formulation design of O/W microemulsion for improving the gastrointestinal absorption of poorly water soluble compounds. *Int J Pharm* 2005; 305:61-74.
112. Johnson WJr. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report of the safety assessment of triarachidin, tribehenin, tricaprin, trierucin, triheptanoïn, triheptylundecanoïn, triisononanoïn, triisopalmitin, triisostearin, trilinoleïn, trimyristin, trioctanoïn, trioleïn, tripalmitin, tripalmitoleïn, triricinoleïn, tristearin, triundecanoïn, glyceryl triacetyl hydroxystearate, glyceryl triacetyl ricinoleate, and glyceryl stearate diacetate. *Int J Toxicol* 2001; 20(Supl.4):61-94.
113. Jeukendrup AE, Aldred S. Fat supplementation, health, and endurance performance. *Nutrition* 2004; 20:678-688.
114. Shiveley LR, Connolly PJ. Nutrioterapia médica en trastornos neurológicos. En: Mahan LK y Escott-Stump S, eds. *Nutrición y Dietoterapia de Krause*. McGraw-Hill Interamericana, pp. 1009-1046, México, 2001.