

Eficácia e segurança do ácido linoleico conjugado na redução da gordura

Efficacy and safety of conjugated linoleic acid on body fat reduction

ABSTRACT

DODERO, S. R.; COELHO-RAVAGNANI, C. F.; TIRAPEGUI, J. Efficacy and safety of conjugated linoleic acid on body fat reduction. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 36, n. 2, p. 91-108, ago. 2011.

Conjugated linoleic acid (CLA) has been widely used due its favorable effects on body composition. However, its efficacy and safety are still to be discussed. The objective of this review is to describe the effects of supplementing with CLA on body composition and show different studies on the safety of using the nutrient as a nutritional supplement. The biological mechanisms that link CLA to fat loss predominantly involve c9, t11 and t10, c12 isomers and are associated to free fatty acid oxidation increase, anti-adipogenic effects, apoptosis and inhibition of adipocyte proliferation and differentiation, and to alterations in the energetic balance through effects on food consumption and energy expenditure. The results on CLA efficacy in reducing body fat are controversial, as well as those related to the possibility that CLA induces insulin resistance. The majority of clinical and toxicological studies performed on human and animals point out lack of mutagenicity and alterations in several hematological, histopathological, inflammatory and biochemical parameters when a similar mixture of c9, t11 and t10, c12 isomers is used with CLA dosages of up to 3g/day, and during relatively short periods (12 weeks). The researches suggest that the use of CLA for short periods seems to be safe especially by active individuals with no metabolic diseases such as diabetes and metabolic syndrome.

Keywords: Linoleic Acids, Conjugated. Body Composition. Safety.

SORAYA RODRIGUES DODERO¹; CHRISTIANNE DE FARIA COELHO-RAVAGNANI²; JÚLIO TIRAPEGUI³

¹Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP/ULBRA.

²Universidade Federal de Mato Grosso - NAFIMES/UFMT.

³Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental.

Endereço para correspondência:

Soraya Rodrigues Dodero
Quadra 806 sul, Alameda 21A, Lote 29. Plano Diretor Sul. Palmas-TO.
CEP 77023-108

E-mail:

srdodero@yahoo.com.br

Baseada em dissertação de mestrado:

Efeito do ácido linoleico conjugado sobre a composição corporal e parâmetros bioquímicos em mulheres submetidas a um programa de treinamento aeróbio. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) - Universidade de São Paulo.

Agradecimentos:

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq.

RESUMEN

El ácido linoleico conjugado (CLA) ha sido muy utilizado debido a su aparente capacidad de provocar modificaciones favorables en la composición corporal. Sin embargo, la eficacia y la seguridad del uso de esta sustancia necesitan ser más discutidas. El objetivo de esta revisión es describir los efectos de la suplementación con CLA en la composición corporal examinando diferentes estudios que tratan de la seguridad de utilización de este suplemento nutricional. Los mecanismos biológicos que relacionan el CLA con la pérdida de grasa involucran predominantemente los isómeros cis9, trans11, trans10 y cis12, asociados al aumento de la oxidación de ácidos grasos libres a los efectos antiadipogénicos de la sustancia, a la apoptosis e inhibición de la proliferación y diferenciación de adipocitos y a alteraciones en el balance energético por medio de efectos en el consumo alimentario y el gasto de energía. Los resultados sobre la eficacia del CLA en la reducción de la grasa corporal son contradictorios y también los que admiten la posibilidad de este suplemento inducir resistencia a la insulina. La mayoría de los estudios clínicos y toxicológicos realizados con humanos y animales señalan la ausencia de acciones mutagénica y perturbadora de parámetros hematológicos, histopatológicos y bioquímicos cuando se utiliza una mezcla de los isómeros cis9, trans11, trans10 y cis12 en proporciones semejantes, con dosis de hasta 3 g/día de CLA por periodos relativamente cortos (12 semanas de duración). Las investigaciones sugieren que el uso del CLA durante periodos cortos es seguro, principalmente en individuos activos sin enfermedades como diabetes o síndrome metabólico.

Palabras clave: Ácidos linoleicos conjugados. Composición corporal. Seguridad.

RESUMO

O ácido linoleico conjugado (CLA) tem sido amplamente utilizado, uma vez que parece ser capaz de causar modificações favoráveis na composição corporal. No entanto, questões como eficácia e segurança do uso desta substância ainda precisam ser discutidas. O objetivo desta revisão é descrever os efeitos da suplementação de CLA sobre a composição corporal e mostrar diferentes estudos acerca da segurança da utilização do nutriente como suplemento nutricional. Os mecanismos biológicos que ligam o CLA à perda de gordura envolvem predominantemente os isômeros cis9, trans11 e trans10,cis12 e associam-se ao aumento da oxidação de ácidos graxos livres, aos efeitos antiadipogênicos da substância, à apoptose e inibição da proliferação e diferenciação de adipócitos e às mudanças no balanço energético por meio de efeitos no consumo alimentar e gasto energético. Os resultados sobre a eficácia do CLA em reduzir a gordura corporal são contraditórios, assim como aqueles relacionados à possibilidade do suplemento causar resistência insulínica. A maioria dos estudos clínicos e toxicológicos conduzidos com humanos e animais aponta ausência de mutagenicidade e de alterações em diversos parâmetros hematológicos, histopatológicos e bioquímicos, quando utilizada mistura dos isômeros cis9, trans11 e trans10, cis12 em proporções similares, com dosagens até 3g/dia de CLA e por períodos relativamente curtos (12 semanas de duração). As pesquisas sugerem que o uso do CLA, por períodos curtos parece ser seguro, principalmente em indivíduos ativos sem doenças metabólicas como diabetes e síndrome metabólica.

Palavras-chave: Ácidos linoleicos conjugados. Composição corporal. Segurança.

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência das disfunções crônicas associadas ao excesso de gordura corporal, em diferentes populações, tem despertado o interesse da comunidade científica em investigar o potencial de diferentes substâncias para a redução do tecido adiposo e melhoria de alterações metabólicas.

O ácido linoleico conjugado (CLA) tem sido alvo de várias pesquisas, uma vez que parece ser uma substância capaz de prevenir ou auxiliar, tanto na prevenção quanto no controle da obesidade, aterosclerose, das doenças inflamatórias crônicas e de alguns tipos de câncer (LAWSON; MOSS; GIVENS, 2001; TERPSTRA, 2004; WEST et al., 1998; WHIGHAM; WASTRAS; SCHOELLER, 2007).

Acredita-se que a suplementação de CLA possa promover aumento no gasto energético; inibir a lipoproteína lipase; aumentar a atividade da enzima carnitina-palmitoiltransferase; induzir apoptoses ou diminuir a diferenciação dos adipócitos; ou ainda, a concentração plasmática de leptina sérica (BHATTACHARYA et al., 2006; CHOI et al., 2000; HOUSE et al., 2005; LEE; PARISA; NTAMBI, 1998; LIN et al., 2001; PARK et al., 1999).

Mesmo tendo efeitos fisiológicos benéficos à saúde, uma substância não pode ser comercializada caso sua segurança não seja comprovada. Por este motivo, o objetivo do presente artigo é descrever os efeitos da suplementação de ácido linoleico conjugado sobre a composição corporal e mostrar diferentes estudos acerca da segurança da utilização do CLA como suplemento nutricional.

Os artigos científicos citados no estudo foram fundamentados em uma extensa procura na base de dados do Medline (2000-2011), Ovid (1990-2008), Highwire press (2009-2011) e Scielo (2000-2011). Para a recuperação de informação nas bases de dados foram utilizadas as seguintes palavras-chave, individualmente ou combinadas: *exercise, obesity, conjugated linoleic acid, efficacy and safety*.

POSSÍVEIS EFEITOS FISIOLÓGICOS DO ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO

O ácido linoleico conjugado (CLA) pode ser classificado como um ácido graxo poli-insaturado, composto por 18 átomos de carbono e duas insaturações separadas apenas por uma simples ligação carbono-carbono (LAWSON; MOSS; GIVENS, 2001).

Compreende um conjunto de 56 isômeros de posição e geométrico do ácido linoleico, onde as duplas ligações se encontram geralmente posicionados nos átomos de carbono 9 e 11 ou 10 e 12, com todas combinações possíveis entre *cis* e *trans* (MACDONALD, 2000; ROCHE; NOONE; GIBNEY, 2001). Segundo, Pariza (2004) os efeitos fisiológicos são induzidos basicamente por 2 isômeros: *cis9*, *trans11* e *trans10*, *cis12* (Figura 1) e por este motivo, os estudos que analisam os efeitos do CLA sobre a composição corporal utilizam predominantemente estes isômeros. Em alguns casos, o

efeito é produzido pela ação isolada e em outros pela ação conjunta destes isômeros. As preparações comerciais do CLA são feitas a partir do ácido linoleico do óleo de cártamo ou girassol (KENNEDY et al., 2010).

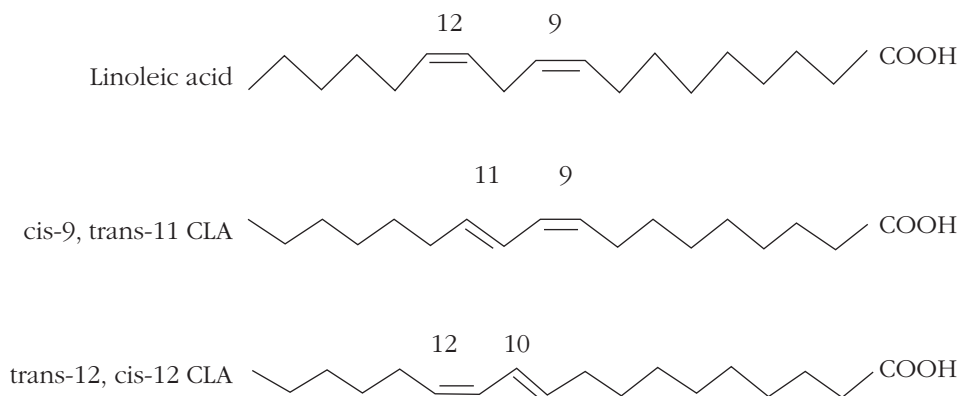


Figura 1 – Estrutura química dos isômeros do ácido linoleico (Adaptado de BHATTACHARYA et al., 2006)

Foi descoberto, na década de 70, por Pariza e cols., os quais sugeriram que a carne bovina grelhada possuía um componente carcinogênico. Ao contrário do que acreditavam, um estudo demonstrou que o extrato da carne possuía tanto atividade mutagênica como antimutagênica. Em 1987, isolaram o componente antimutagênico da carne, e esse componente era o CLA (HA; GRIMM; PARIZA, 1987).

A partir dessas descobertas, diversos estudos foram realizados para confirmar essa hipótese, assim como investigar os possíveis efeitos do CLA sobre os indicadores de saúde. Numerosas propriedades fisiológicas têm sido atribuídas ao CLA incluindo ação antiadipogênica, antidiabetogênica, antimutagênica, anti-inflamatória e agente antiaterosclerótico (PARK, 2009).

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CLA SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL

MODELOS ANIMAIS

O efeito do CLA sobre a massa corporal e gordura corporal tem sido investigado em vários modelos animais, incluindo camundongos, ratos e porcos. Existem evidências na literatura comprovando efeitos antiadipogênicos do CLA, ao passo que diferenças no ganho de massa magra são menos consistentes. Alguns estudos indicam menor ganho da massa corporal em animais em crescimento (PARK et al., 1999; RYDER et al., 2001;

TERPSTRA et al., 2002; WEST et al., 1998), no entanto outros não encontraram nenhum efeito sobre esse parâmetro (NAVARRO et al., 2006; PARK; ALBRIGHT; PARIZA, 2005).

Camundongos fêmeas, magras, alimentadas com 0,25 e 0,50% CLA (79% *trans*10,*cis*12) apresentaram massa corporal mais baixa comparadas com o grupo alimentado com dieta controle. No entanto, nenhuma alteração foi observada quando os animais foram suplementados com a mesma quantidade de CLA contendo menor concentração de isômeros *trans*10,*cis*12 (44%) (PARK et al., 1999), comprovando que alterações na massa corporal após a suplementação com CLA variam de acordo com a espécie e com a proporção dos isômeros administrada.

A maioria dos estudos realizados em animais comprova que o consumo de diferentes dosagens de CLA na dieta (0,5-2,0g de CLA/100g dieta) reduz o conteúdo de gordura corporal (BELURY, 2002; BHATTACHARYA et al., 2006). Sugere-se que o isômero *trans*10, *cis*12 apresenta maior ação (GAVINO et al., 2000; PARK et al., 1999).

No entanto, Navarro et al. (2006) não encontraram diferença na massa corporal dos hamsters após serem alimentados com uma dieta aterôgenica com adição de 0,5% de ácido linoleico ou *trans*10,*cis*12 ou *cis*9,*trans*11 durante seis semanas.

Estudos realizados com misturas de isômeros de CLA, induziram apoptose de adipócitos e redução no tecido adiposo de ratos (AZAIN et al., 2000; TSUBOYAMA-KASAOKA et al., 2000). Em camundongos alimentados com dieta contendo 2% de CLA, a incidência de apoptose foi quatro vezes maior quando comparada com grupo controle (MINER et al., 2001). Já em adipócitos 3T3-L1i *in vitro*, a proliferação e diferenciação de adipócitos foram inibidas pelo CLA (BRODIE et al., 1999).

HUMANOS

Apesar de as evidências de que o CLA reduz a gordura corporal de animais (DeLANY et al., 1999; MARTINS et al., 2010; PARIZA, 2004; PARK et al., 1999; TERPSTRA, 2004), menor quantidade de estudos foi conduzida para verificar se a mesma eficácia se aplica em humanos.

O CLA não alterou a massa e gordura corporal de humanos em vários estudos (BERVEN et al., 2000; KREIDER et al., 2002; MALPUECH-BRUGÈRE et al., 2004; NAZARE et al., 2007; RISERUS et al., 2004; SLUIJS et al., 2010; SMEDMAN; VESSBY, 2001; STECK et al., 2007; ZAMBELL et al., 2000), enquanto outros demonstraram redução (BLANKSON, et al., 2000; GAULLIER et al., 2004; GAULLIER et al., 2007; WHIGHAM; WATRAS; SCHOELLER, 2007).

Em estudo realizado por Riserus, Berglund e Vessby (2001) com homens que receberam 4,2g CLA/d, observou-se redução significativa no diâmetro abdominal sagital, sugerindo redução na gordura visceral. Bhattacharya et al. (2006) acreditam que os exercícios moderados conjuntamente com a suplementação de CLA pode ser

estratégia indicada para humanos que buscam redução da massa corporal e aumento na massa magra.

Pinkoski et al. (2006) analisaram sujeitos do sexo feminino e masculino, suplementados com CLA (5g - isômeros *c9,t11* e *t10,c11*) e submetidos a um programa de treinamento resistido (12 exercícios, 3-4 séries, 4-10 repetições, 3x/semana). No seu primeiro estudo, os sujeitos foram divididos em 2 grupos (suplementação e placebo; n=85) e permaneceram sob intervenção durante 7 semanas. Foi demonstrada redução significativa na massa gorda quando comparado com o grupo controle (-0,8kg vs. +0,4kg, $P<0,05$), bem como um aumento na massa magra (+1,4kg vs. +0,2kg; $P<0,05$). No entanto, no segundo estudo realizado com 17 sujeitos, durante 16 semanas não foram confirmadas as alterações na composição corporal obtidas no primeiro estudo.

Em estudo utilizando uma dosagem mais elevada de CLA (7,2g/d; 6 semanas), associada ao treinamento com peso em culturistas, foi observado aumento significativo na área muscular do braço, mas sem diferença significativa entre o grupo suplementado e controle para somatório de dobras cutâneas, água corporal e massa gorda medida por bioimpedância elétrica (LOWERY; APPICELLI; LEMON, 1998).

Sluijs et al. (2010) estudaram os efeitos da suplementação do isômero *cis9, trans11* sobre a circunferência da cintura de 346 indivíduos de 40 a 70 anos. Não houve diferenças significativas entre o grupo placebo e suplementado, ambos aumentaram este parâmetro ao final de 6 meses de intervenção.

As dificuldades de interpretação dos resultados dos estudos com CLA se devem à falta de informações sobre a dosagem e composição química da substância administrada, pouca rigidez metodológica nas técnicas para determinação da composição corporal, do controle dietético e da atividade física dos sujeitos (KENNEDY et al., 2010; NAVARRO et al., 2006; REYNOLDS; ROCHE, 2010).

Segundo Kennedy et al. (2010), as maiores discrepâncias entre os estudos envolvendo humanos e animais estão associadas à dose administrada. De acordo com os autores, enquanto os humanos recebem aproximadamente 0,05g/kg de CLA, a dose administrada em animais situa-se por volta de 1,07g/kg correspondendo a 20 vezes a dose dos animais.

Vale ressaltar que embora o CLA possa reduzir a massa gorda, essa redução é relativamente baixa e talvez pouco significativa no tratamento da obesidade. Whigham, Watras e Schoeller (2007) combinaram os resultados de 18 estudos realizados em humanos e verificaram que em média 3,2g/dia de CLA (50:50 *cis9,trans11* e *trans10, cis12*) provocou perda de 0,05kg de gordura/semana. Os autores apontam que a perda é linear nos 6 primeiros meses e declina aos 2 anos de suplementação.

Na tabela 1, são apresentados os resultados dos estudos realizados com humanos entre 2000 e 2010 sobre o impacto do uso do CLA sobre a composição corporal.

Tabela 1 – Efeitos da suplementação de ácido linoleico conjugado sobre componentes da composição corporal em humanos

Investigadores	N	IMC (kg/m ²)	Idade (anos)	Duração	Dose de CLA (g/dia)	Placebo	Técnica CC	MC (kg)	MLG (kg)	MG (kg)
Berven et al. (2000)	47 (30M-17F)	27,5-39	46,5 ±7,0	12 sem.	3,4 37,5% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 37,5% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	azeite de oliva	BIA	↓	NS	NS
Blankson et al. (2000)	52 (17M-35F)	25-35	aprox. 45	12 sem.	1,7 a 6,8 37,5% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 37,5% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	azeite de oliva	DEXA	NS		NS
Mougious et al. (2001)	22 (13M-9F)	<30	19 a 24	4 sem.	0,7 ou 1,4 35,2% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 33,8% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	óleo de soja	EDC	NS	-	NS
Smedman e Vessby (2001)	50 (25M-25F)	aprox. 25	23 a 63	12 sem.	4,2 37,9% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 37,9% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	azeite de oliva	EDC BIA	NS	-	↓
Thom, Wadstrein e Gudmundsen (2001)	20 (10M-10F)	<25	18 a 30	12 sem.	1,8 30% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 30% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	-	NIR	NS	-	↓
Risérus et al. (2002a)	57M	27-39	aprox. 55	12 sem.	3,4 35,9% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 35,4% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	-	BIA	NS	NS	NS
Gaullier et al. (2004)	180 (31M-149F)	25-30	18-35	12 meses	4,5 CLA TG 41% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 39% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	azeite de oliva	DEXA	↓	NS	↓
Malpuech-Brugère et al. (2004)	81 (41M-40F)	25-30	35-65	18 sem.	1,5 – 3 80% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 80% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	óleo de girassol enriquecido com ác. oleico	DEXA	NS	NS	NS
Taylor et al. (2006)	40 M	>27	35-60	12 sem.	4,5 36% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 35% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	Azeite de oliva	BIA EDC	NS	-	NS
Gaullier et al. (2007)	105 (21M-84F)	28-32	18-65	6 meses	6 38% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 37,5% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	Azeite de oliva	DEXA	NS	NS	↓
Nazare et al. (2007)	44 (22M-22F)	25,2 ±0,21	28,9 ±1,44	98 dias	3,76 35% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 35% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	iogurte	DEXA	NS	NS	NS

(continua...)

(conclusão)

Investigadores	N	IMC (kg/m ²)	Idade (anos)	Duração	Dose de CLA (g/dia)	Placebo	Técnica CC	MC (kg)	MLG (kg)	MG (kg)
Wastras et al. (2007)	40 (8M – 32F)	25-30	18-44	180 dias	3,4 40% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 40% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	Óleo de girassol	DEXA DOD	NS	NS	↓
Lambert et al. (2007)	62 (?)	<30	21-44	12 sem.	3,9 30,9% 29,7% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	óleo de girassol enriquecido com ác. oleico	DEXA	NS	NS	NS
Steck et al. (2007)	48 13M – 35F	> 30 < 35	18 -50	12 sem	3,2 e 6,4 50:50	óleo de girassol	DEXA	NS	↑	NS
Norris (2009)	35M	35.7±6.2	60,1±7,9	16 sem	8,0 40,4% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 41,6% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11	óleo de açafrão	DEXA	↓	↓	NS
Raff et al. (2009)	75M	<35	-		5,5g 40% <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11 40% <i>trans</i> 10 <i>cis</i> 12 ou <i>cis</i> 9 <i>trans</i> 11 puro	óleo de oliva	DEXA	NS	↓ mix	↓ mix
Sluijs et al. (2010)	376M/F	>25	40-70		4g 2,5g <i>c</i> 9, <i>t</i> 11 e 0.6g <i>trans</i> 10, <i>cis</i> 12	óleo de açafrão	CC	NS	-	-

M = masculino; F = feminino; BIA: bioimpedância; DEXA = absorptometria radiológica de dupla energia; EDC = espessura de dobras cutâneas; CC= circunferência PLET = pletismografia; DOD = diluição de óxido de deutério; MC = massa corporal; MLG = massa livre de gordura; MG=massa gorda; NS = não-significante.

POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DO CLA SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL

Estudos celulares e em animais sugerem que o CLA possa reduzir a adiposidade por vários mecanismos, que incluem: 1) aumento no gasto energético, possivelmente por meio de um aumento nas proteínas desacopladoras (UCPs); 2) redução da ingestão de alimentos pela redução na expressão gênica de neuropeptídeo Y e proteína agouti (comprovada apenas em modelos animais); 3) inibição da lipoproteína lípase, reduzindo a quantidade de gordura que pode ser armazenada nos adipócitos; 4) aumento da atividade da enzima carnitina-palmitoiltransferase, resultando em aumento da capacidade da oxidação de ácidos graxos; 5) apoptose ou diminuição da diferenciação dos adipócitos, possivelmente pela redução da expressão dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma

(PPAR γ); 6) inflamação, que produziria resistência insulínica e redução da adipogênese (BHATTACHARYA et al., 2006; KENNEDY et al., 2010; PARK, 2009).

As modificações no metabolismo energético (ex. aumento da termogênese e redução da ingestão alimentar) provocadas pela suplementação de CLA são evidentes em diversos estudos com animais (KENNEDY et al., 2010; MARTINS et al., 2010). Por outro lado, em seres humanos os resultados são conflitantes.

No estudo, envolvendo 44 sujeitos saudáveis consumindo iogurte enriquecido (3,76g/d CLA - 50:50 isômeros *cis9,trans11* e *trans10,cis12*), foi possível observar aumento no gasto energético basal no grupo suplementado com CLA (NAZARE et al., 2007). Já Lambert et al. (2007) utilizando suplementação de 3,9g/d de CLA durante 12 semanas, não revelaram alterações na taxa metabólica de repouso nem tampouco na massa gorda dos sujeitos.

O CLA apresenta grande afinidade com o PPAR γ , o principal regulador da diferenciação dos adipócitos. Evidências em modelos animais e humanos (KENNEDY et al., 2010) sugerem que o CLA atenua a expressão do PPAR γ com conseqüente redução da lipogênese, induzida, entre outros fatores, pela menor atividade da lipase de lipoproteína (LPL).

Park et al. (1997) ao analisarem culturas de células 3T3-L1 maduras, demonstraram redução na atividade da enzima lipase lipoproteica (- 66%) com a administração de CLA. Além disso, foi observado aumento da lipase hormônio sensível (LHS) e da atividade da carnitina palmitoil transferase (CPT), com conseqüente aumento da lipólise nos adipócitos e maior oxidação AGL no músculo e no tecido adiposo dos animais (PARK et al., 1999). Em outros quatro estudos realizados em camundongos, foram confirmados esses achados (BHATTACHARYA et al., 2006).

Estudo *in vitro* com pré-adipócitos humanos SGBS, demonstrou que a suplementação com CLA promove maior inibição do acúmulo de lipídios durante o processo de diferenciação (FISCHER-POSOVSZKY et al., 2007).

Os efeitos antiadipogênicos provocados pela suplementação de CLA podem estar associados ao aumento da expressão e secreção de citocinas inflamatórias pelos adipócitos humanos, tais como: interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF α) e prostaglandinas, as quais suprimiriam a atividade do PPAR γ e a sensibilidade da célula à ação da insulina (KENNEDY et al., 2010).

No entanto, a extensão pela qual o CLA poderia promover efeitos termogênicos, lipolíticos ou antilipogênicos em humanos ainda precisa ser estudada. A expressiva inferioridade da superfície corporal de ratos poderia explicar, em parte, as diferenças na perda de gordura entre eles e os humanos. Neste sentido, qualquer mudança na termogênese poderia causar modificações significativas na gordura corporal de pequenos animais, ao passo que com os humanos seriam necessárias grandes alterações na termogênese para produzir efeitos significativos na adiposidade.

Na tabela 2, estão apresentados os possíveis mecanismos de ação do CLA sobre a composição corporal.

Tabela 2 – Possíveis mecanismos de ação do ácido linoleico conjugado sobre a composição corporal

Referência	Modelo	Tecido	Mecanismos de ação propostos
Park et al. (1997) Park et al. (1999)	camundongo	Tecido adiposo	↑ atividade da CPT
Park et al. (1997) Park et al. (1999)	camundongo	Músculo esquelético	↑ atividade da CPT
Pariza et al. (1997)	camundongo	Adipócitos	↑ atividade da LHS
Park et al. (1997) Lin et al. (2001)	<i>in vitro</i>	Adipócitos 3T3-L1	↓ atividade da LPL
Brodie et al. (1999) Satory e Smith (1999)	<i>in vitro</i>	Adipócitos 3T3-L1	↓ proliferação e/ ou diferenciação de adipócitos
Roche et al. (2002)	camundongo	Tecido adiposo branco	↑ UCP2 mRNA
Roche et al. (2002)	camundongo	Músculo esquelético	↑ UCP3 mRNA
Martins et al. (2010)	ratos	-	↓ redução ingestão alimentar
Kennedy et al. (2010)	Ratos/ camundongos	-	↑ Proteínas inflamatórias com efeitos antiadipogênicos

CPT= carnitina palmitoil transferase; LHS= lipase hormônio sensível; LPL= lipase lipoproteica; UCP= proteínas desacopladoras.

SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO

Inúmeros estudos toxicológicos bem controlados têm sido conduzidos para avaliar a segurança da utilização do CLA como suplemento nutricional. No estudo clássico conduzido por Scimeca (1998), com o objetivo de avaliar a toxicidade do CLA após um longo período de ingestão, 40 ratos foram divididos em grupo com dieta basal (controle) e grupo com dieta basal mais suplementação com 1,5% de CLA composto pelos isômeros *cis9*, *trans11*, *trans9*, *cis11* e *trans10*, *cis12*, durante 36 semanas. Nenhuma alteração hematológica (contagem de plaquetas, granulócitos, células vermelhas, hematócrito) e histopatológica (cérebro, pituitária, adrenais, tireoide, pulmões, coração, baço, rins, fígado, estômago, intestino, timo) foi observada nos grupos. A dose administrada foi 50 a 80 vezes maior que a média de ingestão estimada para humanos.

O'Hagan e Menzel (2003) conduziram um estudo com metodologia de análise *in vitro* de genotoxicidade, típica para testar a segurança de compostos alimentares. Uma preparação comercial de CLA contendo quantidades iguais de isômeros *cis*9, *trans*11 e *trans*10, *cis*12 foi fornecida em diferentes dosagens (1, 5 e 15%) aos ratos machos e fêmeas, durante 90 dias. Foram avaliados também marcadores da função renal e dano hepático, além de parâmetros clínicos, hematológicos e histopatológicos. Os autores concluíram que nenhum efeito indicativo de mutagenicidade ou outro efeito adverso foi observado nos animais submetidos à dose de 5% de CLA, que correspondia a 2433mg/kg peso corporal/dia para os ratos machos e 2728mg/kg de peso/dia para as fêmeas, respectivamente.

Em ratos Wistar machos *outbred* foi analisado o efeito do consumo de dieta enriquecida com uma mistura de isômeros de CLA dieta ou controle sobre enzimas chaves do metabolismo hepático. Não foi observada diferença significativa na atividade das enzimas acetil-CoA carboxilase (ACC), ácido graxo sintase (FAS), carreador tricarbóxico (TCC), diacilglicerol aciltransferase (DGAT), fosfofrutoquinase (PFK), canitina palmitoil transferase (CPT-I), citrato sintase (CS) e 3-hidroxi-acil-CoA desidrogenase entre o grupo controle e grupo suplementado (30g/kg ração de Clarinol G-80™ - 36,9% *c*9,*t*11 e 38,2% *t*10,*c*12). Também não foi verificado aumento no peso relativo do fígado entre os grupos controle e suplementado (4,0±0,3 vs 4,0±0,4g/100g massa corporal, respectivamente) (GIUDETTI et al., 2005).

Em um delineamento experimental durante 18 meses, com ratos machos Fischer, foi observada redução na glicose sanguínea pós-prandial e de jejum. Não houve diferença no peso do fígado e rim entre os grupos (PARK; ALBRIGHT; PARIZA, 2005). No entanto, a suplementação de CLA induziu aumento do fígado em camundongos quando foi fornecido o isômero *trans*10,*cis*-12 isoladamente (TSUBOYAMA-KASAOKA et al., 2000).

Outros estudos não demonstraram efeito da suplementação de CLA nos níveis plasmáticos de glicose em camundongos AKR/J (DeLANY et al., 1999), C57BL/6J ou ICR (TAKAHASHI et al., 2002). A suplementação de CLA não promoveu piora na resistência insulínica, porém causou esteatose hepática em ratos previamente obesos (WENDEL et al., 2008).

A ligação entre CLA, hiperinsulinemia e hiperglicemia parece ter explicação na inflamação e apresenta-se atualmente como a maior preocupação em administrar a substância para humanos. Entretanto, esta hipótese parece estar pouco compreendida até o momento, uma vez que diversos fatores, como as manipulações dietéticas e o tipo de isômero utilizado, poderiam interferir na associação positiva entre CLA e inflamação.

Estudos citados em artigos de revisão (KENNEDY et al., 2010; REINOLDS; ROCHE, 2010; WHIGHAM; WATRAS; SCHOELLER, 2007) apontam efeitos anti-inflamatórios ou proinflamatórios do CLA. De acordo com Reynolds e Roche (2010), essas diferenças são isômeros específicos, ou seja, enquanto o isômero *cis*9, *trans*11 apresenta ação anti-inflamatória e insulino sensibilizadora, o isômero *trans*10, *cis*12 está associado à perda de gordura corporal, porém com indução de esteatose hepática e inflamação.

No estudo conduzido por Martins et al. (2010), os autores testaram os efeitos da combinação de uma dieta rica em gorduras saturadas e CLA (1:1 dos isômeros *cis-9,trans-11* e *trans-10,cis-12*-CLA) sobre diversos parâmetros, incluindo as citocinas, em ratos *fa/fa Zucker*, os quais apresentam obesidade severa, hiperglicemia, hiperinsulinemia, redução da sensibilidade à insulina e esteatose hepática. O grupo que associou o CLA à dieta saturada obteve menor ganho de peso, redução dos lipídios hepáticos, menor concentração de enzimas hepáticas e glicose sérica. Além disso, os níveis de adiponectina (citocina anti-inflamatória) aumentaram e de PAI-1 (citocina protrombótica) reduziram com o uso do CLA.

Resultados semelhantes foram encontrados por Parra, Palou e Serra (2010), os quais observaram redução da infiltração de macrófagos no tecido adiposo, sugerindo efeitos benéficos da utilização da substância (com proporções semelhantes de isômeros) em associação com dietas tipicamente ocidentalizadas. Contudo, até que ponto estes resultados podem ser extrapolados para o uso humano ainda permanece questionável.

Na ampla revisão da literatura realizada por Park (2009), o autor mostrou que a suplementação de CLA aumentou a proteína C reativa no soro de humanos em 6 estudos e não sofreu alteração em outros 7 estudos, sugerindo que os resultados são contraditórios e necessitam ser cuidadosamente considerados.

Outros estudos conduzidos com humanos envolvendo os aspectos de segurança com a suplementação com CLA são descritos a seguir.

Nenhum efeito sobre os parâmetros bioquímicos hepáticos foi encontrado após 12 semanas de suplementação com 3,4g/d CLA em indivíduos com sobrepeso e obesos (BERVEN et al., 2000) ou durante seis semanas de suplementação com 7,2g/d CLA em fisiculturistas novatos (LOWERY; APPICELLI; LEMON, 1998).

A suplementação de CLA (4,5g/d Clarinol; sendo 37,5% *c9,t11* e 38%*t10,c12*) em humanos do sexo feminino e masculino (n=118; idade entre 18-65 anos) durante seis meses não alterou marcadores diabetogênicos, inflamatórios e hepáticos, permanecendo todos dentro dos níveis normais (GAULLIER et al., 2007). Smedman e Vessvy (2001) não encontraram modificação nas enzimas hepáticas aspartato amino transferase e alanina amino transferase após 12 semanas de suplementação de uma mistura de isômeros do CLA (75,9% dos isômeros ativos *cis-9, trans-11* e *trans-10, cis-12*).

Também não foi encontrado nenhum sinal de lipodistrofia hepática ou alterações na ultraestrutura e morfologia do fígado após 18 semanas de suplementação com 1,5g/d ou 3,0g/d de CLA (*cis-9, trans-11* e *trans-10, cis-12*) em humanos com sobrepeso. No entanto, quando homens obesos com síndrome metabólica utilizaram 3,4g/d de CLA durante o período de 12 semanas, foi observado aumento na resistência insulínica e no estresse oxidativo (RISERUS et al., 2002a; RISERUS et al., 2002b).

É importante ressaltar que nos sujeitos deste estudo, a resistência insulínica causada pela ingestão de suplemento enriquecido com CLA ocorreu com o uso do isômero isolado

*trans*10, *cis*12, mas não com a mistura predominantemente feita com isômeros *cis*9, *trans*11 e *trans*10, *cis*12 (RISERUS et al., 2002b).

No estudo conduzido por Malpuech-Brugère et al. (2004), não foi observado nenhum efeito em relação à resistência insulínica após a oferta de 3g/dia de CLA enriquecido com o mesmo isômero *trans*10, *cis*12 a 81 homens e mulheres saudáveis por um período de 18 semanas.

Em sujeitos com diabetes tipo II, a suplementação de CLA aumentou as concentrações plasmáticas de glicose em jejum (BELURY; MAHON; BANNI, 2003). No entanto, o consumo de 4,2g/d CLA por sujeitos do sexo masculino durante 4 semanas não foi capaz de alterar as concentrações plasmáticas de glicose e insulina (RISERUS; BERGLUND; VESSBY, 2001). Além disso, nenhuma alteração nas concentrações de glicose e insulina foram demonstradas em indivíduos saudáveis após suplementação de 3,0g CLA/d (64 dias), 3,0g/d CLA (8 semanas) e 4,2g/d CLA (12 semanas) (MEDINA et al., 2000; NOONE et al., 2002; SMEDMAN; VESSBY, 2001).

Em um estudo duplo cego envolvendo 50 indivíduos obesos de ambos os sexos, 6g de CLA (37,3% *cis*9, *trans*11 e 37,6% *trans*10, *cis*12) na forma de clarinol foi ofertado diariamente durante 12 meses de intervenção. Ao final do estudo, nenhum efeito adverso foi detectado em todos os parâmetros analisados (função hepática, glicemia, insulinemia, lipídios séricos, contagem de células sanguíneas e química geral). O grupo suplementado mostrou menos efeitos colaterais comparado ao grupo placebo (óleo de girassol), levando os autores a concluir que o uso de CLA por um período de 1 ano é considerado seguro.

A administração de CLA após 3 meses também não revelou nenhum efeito adverso sobre a função imune de mulheres jovens, saudáveis (ALBERS et al., 2003; KELLEY et al., 2000).

Alguns estudos relataram a ocorrência de efeitos colaterais, geralmente relacionado com trato gastrointestinal. Os efeitos adversos mais comuns são indigestão, azia, refluxo, gases, náusea, diarreia, constipação, inchaço e perda de apetite (BLANKSON et al., 2000; PINKOSKI et al., 2006; SALAS-SALVADO; MARQUEZ-SANDOVAL; BULLO, 2006; STECK et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As publicações envolvendo modelos animais e humanos têm apontado para a possibilidade de utilização do CLA na redução da massa gorda. Contudo, os resultados favoráveis são predominantemente observados em modelos animais, sugerindo que os humanos sejam menos responsivos ao CLA.

As evidências quanto à segurança da utilização vêm ganhando força com os resultados de diversos estudos clínicos e toxicológicos que apontam ausência de mutagenicidade, de alterações da função renal, hepática e dos parâmetros hematológicos, histopatológicos,

bioquímicos e inflamatórios, quando utilizada mistura dos isômeros *cis*9, *trans*11 e *trans*10, *cis*12 em proporções similares, com dosagens controladas (na maior parte dos casos até 3g/dia de CLA) e por períodos relativamente curtos (12 semanas de duração).

Os resultados dos estudos quanto à possibilidade do CLA causar resistência insulínica e inflamação são contraditórios, apontando em alguns casos para ausência de alterações, para melhora e, em outros casos, para piora destes aspectos com a ingestão do suplemento. Este fato está associado particularmente ao tipo de isômero utilizado.

A escassez de estudos em humanos com doenças pré-existentes limita a interpretação dos dados. Por este motivo, sugere-se evitar o uso em indivíduos diabéticos e com síndrome metabólica.

Os estudos apontam que o CLA beneficiaria particularmente os indivíduos ativos, pois apresenta maior eficácia em reduzir a massa gorda e aumentar a massa corporal magra quando combinado com a atividade física.

Vale ressaltar que o uso do ácido linoleico conjugado, assim como qualquer outro suplemento nutricional, deve ser feito sob acompanhamento do médico e/ou do nutricionista.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ALBERS, R.; VAN DER WIELEN, R. P.; BRINK, E. J.; HENDRIKS, H. F.; DOROVSKA-TARAN, V. N.; MOHEDE, I. C. Effects of *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers on immune function in healthy men. *Eur J Clin Nutr.*, v. 57, n. 4, p. 595-603, Apr 2003.
- AZAIN, M. J.; HAUSMAN, D. B.; SISK, M. B.; FLATT, W. P.; JEWELL, D. E. Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. *J Nutr.*, v. 130, n. 6, p. 1548-1554, Jun 2000.
- BELURY, M. A. Dietary conjugates linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr.*, v. 22, p. 505-531, Jul 2002.
- BELURY, M. A.; MAHON, A.; BANNI, S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c,12 CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr.*, v. 133, n. 1, p. 257-260, Jan 2003.
- BERVEN, G.; BYE, A.; HALS, O.; BLANKSON, H.; FAGERTUN, H.; THOM, E.; WADSTEIN, J.; GUDMUNDSEN, O. Safety of conjugated linoleic acid (CLA) in overweight or obese human volunteers. *Eur J Lipid Sci Technol.*, v. 102, n. 7, p. 455-462, Aug 2000.
- BHATTACHARYA, A.; BANU, J.; RAHMAN, M.; CAUSEY, J.; FERNANDES, G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J Nutr Biochem.*, v. 17, n. 12, p. 789-810, Dec 2006.
- BLANKSON, H.; STAKKESTAD, J. A.; FAGERTUN, H.; THOM, E.; WADSTEIN, J.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr.*, v. 130, n. 12, p. 2943-2948, Dec 2000.
- BRODIE, A. E.; MANNING, V. A.; FERGUSON, K. R.; JEWELL, D. E.; HU, C. Y. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre and post confluent 3T3-L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in preconfluent cells. *J Nutr.*, v. 129, n. 3, p. 602-606, Mar 1999.

CHOI, Y.; KIM, Y. C.; HAN, Y. B.; PARK, Y.; PARIZA, M. W.; NTAMBI, J. M. The trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr.*, v. 130, n. 9, p. 1920-1924, Aug 2000.

DELANY, J. P.; BLOHM, F.; TRUETT, A. A.; SCIMECA, J. A.; WEST, D. B. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol.*, v. 276, n. 4, p. R1172-R1179, Apr 1999.

FISCHER-POSOVSZKY, P.; KUKULUS, V.; ZULET, M. A.; DEBATIN, K. M.; WABITSCH, M. Conjugated linoleic acid promote human fat cell apoptosis. *Horm Metab Res.*, v. 39, n. 3, p. 186-191, Mar 2007.

GAULLIER, J. M.; HALSE, J.; HØYE, K.; KRISTIANSEN, K.; FAGERTUN, H.; VIK, H.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr.*, v. 79, p. 1118-1125, Jun 2004.

GAULLIER, J. M.; HALSE, J.; HØIVIK, H. O.; HØYE, K.; SYVERTSEN, C.; NURMINIEMI, M.; HASSFELD, C.; EINERHAND, A.; O'SHEA, M.; GUDMUNDSEN, O. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decrease in overweight and obese. *Br J Nutr.*, v. 97, n. 3, p. 550-560, Mar 2007.

GAVINO, V. C.; GAVINO, G.; LEBLANC, M. J.; TUCHWEBER, B. An isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure cis-9, trans-11-octadecadienoic acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters. *J Nutr.*, v. 130, n. 1, p. 27-29, Jan 2000.

GIUDETTI, A. M.; BEYNEN, A. C.; LEMMENS, A. G.; GNONI, G. V.; GEELEN, M. J. Hepatic lipid and carbohydrate metabolism in rats fed a commercial mixture of conjugated linoleic acids (Clarinol G-80TM). *Eur J Nutr.*, v. 44, n. 1, p. 33-39, Jan 2005.

HA, Y. L.; GRIMM, N. K.; PARIZA, M. W. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, v. 8, n. 12, p. 1881-1887, Dec 1987.

HOUSE, R. L.; CASSADY, J. P.; EISEN, E. J.; MCINTOSH, M. K.; ODLE, J. Conjugated linoleic acid evokes de-lipidation through the regulation of genes controlling lipid metabolism in adipose and liver tissue. *Obes Rev.*, v. 6, n. 3, p. 247-258, Aug 2005.

KELLEY, D. S.; TAYLOR, P. C.; RUDOLPH, I. L.; BENITO, P.; NELSON, G. J.; MACKEY, B. E.; ERICKSON, K. L. Dietary conjugated linoleic acid did not alter immune status in young healthy women. *Lipids*, v. 35, n. 10, p. 1065-1071, Oct 2000.

KENNEDY, A.; MARTINEZ, K.; SCHMIDT, S.; MANDRUP, S.; LAPOINT, K.; MCINTOSK, M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *J Nutr Biochem.*, v. 21, n. 3, p. 171-179, Mar 2010.

KREIDER, R. B.; FERREIRA, M. P.; GREENWOOD, M.; WILSON, M.; ALMADA, A. L. Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. *J Strength Cond Res.*, v. 16, n. 3, p. 325-334, Aug 2002.

LAMBERT, E. V.; GOEDECKE, J. H.; BLUETT, K.; HEGGIE, K.; CLAASSEN, A.; RAE, D. E.; WEST, S.; DUGAS, J.; DUGAS, L.; MELTZER, S.; CHARLTON, K.; MOHEDE, I. Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regular exercising individuals. *Br J Nutr.*, v. 97, n. 5, p. 1001-1011, May 2007.

LAWSON, R. E.; MOSS, A. R.; GIVENS, I. D. The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: a review. *Nutr Res Rev.*, v. 14, n. 1, p. 153-172, Jun 2001.

- LEE, K. N.; PARIZA, M. W.; NTAMBI, J. M. Conjugated linoleic acid decreases hepatic stearoyl-CoA desaturase mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun.*, v. 248, n. 3, p. 17-21, Jul 1998.
- LIN, Y.; KREEFT, A.; SCHUURBIERS, J. A.; DRAIJER, R. Different effects of conjugated linoleic acid isomers on lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr Biochem.*, v. 12, n. 3, p. 183-189, Mar 2001.
- LOWERY, L. M.; APPICELLI, P. A.; LEMON, P. W. R. Conjugated linoleic acid enhances muscle size and strength gains in novice bodybuilders. *Med Sci Sports Exerc.*, v. 30, n. 5, p. 182, May 1998. Supplement.
- MACDONALD H. B. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr.*, v. 19, p. 111-118, Apr 2000. Supplement 2.
- MALPUECH-BRUGÈRE, C.; VERBOEKET-VAN DE VENNE, W. P.; MENSINK, R. P.; ARNAL, M. A.; MORIO, B.; BRANDOLINI, M.; SAEBO, A.; LASSEL, T. S.; CHARDIGNY, J. M.; SÉBÉDIO, J. L.; BEAUFRÈRE, B. Effects of two conjugated linoleic acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes Res.*, v. 12, n. 4, p. 591-598, Apr 2004.
- MARTINS, S. V.; LOPES, P. A.; ALFAIA, C. M.; RODRIGUES, P. O.; ALVES, S. P.; PINTO, R. M.; CASTRO, M. F.; BESSA, R. J.; PRATES, J. A. Serum adipokine profile and fatty acid composition of adipose tissues are affected by conjugated linoleic acid and saturated fat diets in obese Zucker rats. *Br J Nutr.*, v. 103, n. 6, p. 869-878, Mar 2010.
- MEDINA, E. A.; HORN, W. F.; KEIM, N. L.; HAVEL, P. J.; BENITO, P.; KELLEY, D. S.; NELSON, G. J.; ERICKSON, K. L. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects circulating leptin concentration and appetite. *Lipids*, v. 35, n. 7, p. 783-788, Jul 2000.
- MINER, J. L.; CEDERBERG, C. A.; NIELSEN, M. K.; CHEN, X.; BAILE, C. A. Conjugated linoleic acid (CLA), body fat, and apoptosis. *Obes Res.*, v. 9, n. 2, p. 129-134, Feb 2001.
- MOUGIOS, V.; MATSAKAS, A.; PETRIDOU, A.; RING, S.; SAGREDOS, A.; MELISSOPOULOU, A.; TSIGILIS, N.; NIKOLAIDIS, M. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem.*, v. 12, n. 10, p. 585-594, Oct 2001.
- NAVARRO, V.; FERNÁNDEZ-QUINTELA, A.; CHURRUCA, I.; PORTILLO, M. P. The body fat-lowering effect of conjugated linoleic acid: a comparison between animal and human studies. *J Physiol Biochem.*, v. 62, n. 2, p. 137-147, Jun 2006.
- NAZARE, J. A.; DE LA PERRIÈRE, A. B.; BONNET, F.; DESAGE, M.; PEYRAT, J.; MAITREPIERRE, C.; LOUCHE-PELISSIER, C.; BRUZEAU, J.; GOUDABLE, J.; LASSEL, T.; VIDAL, H.; LAVILLE, M. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. *Br J Nutr.*, v. 97, n. 2, p. 273-280, Feb 2007.
- NOONE, E. J.; ROCHE, H. M.; NUGENT, A. P.; GIBNEY, M. J. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br J Nutr.*, v. 88, n. 3, p. 243-251, Sept 2002.
- NORRIS, L. E. Comparison of dietary conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.*, v. 90, n. 3, p. 468-476, Sept 2009.
- O'HAGAN, S.; MENZEL, A. A subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. *Food Chem Toxicol.*, v. 41, p. 1749-1760, 2003.
- PARIZA, M. W. Perspective on the safety and effectiveness of conjugates linoleic acid. *Am J Clin Nutr.*, v. 79, p. 1132-1136, Jun 2004. Supplement.
- PARIZA, M. W.; PARK, Y.; KIM, S.; SUGIMOTO, K.; ALBRIGHT, K.; LIU, W.; STORKSON, J.; COOK, M. Mechanism of body fat reduction by conjugates linoleic acid. *FABEB J.*, v. 11, p. 139, 1997.

- PARK, Y. Conjugated linoleic acid (CLA): Good or bad trans fat? *J Food Composition Anal.*, v. 22S, p. S4-S12, 2009.
- PARK, Y.; ALBRIGHT, K. J.; LIU, W.; STORKSON, J. M.; COOK, M. E.; PARIZA, M. W. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids*, v. 32, n. 2, p. 853-858, Aug 1997.
- PARK, Y.; ALBRIGHT, K. J.; PARIZA, M. W. Effects of conjugated linoleic acid on long term feeding in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol.*, v. 43, n. 8, p. 1273-1279, Aug 2005.
- PARK, Y.; STORKSON, J. M.; ALBRIGHT, K. J.; LIU, W.; PARIZA, M. W. Evidence that the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*, v. 34, n. 3, p. 235-241, Mar 1999.
- PARRA, P.; PALOU, A.; SERRA, F. Moderate doses of Conjugated linoleic acid reduce fat gain, maintain insulin sensitivity without impairing inflammatory adipose tissue status in mice fed a high-fat diet. *Nutr Metabol.*, v. 7, n. 5, p. 2-10, Jan 2010.
- PINKOSKI, C.; CHILIBECK, P. D.; CADOW, D. G.; ESLIGER, D.; EWASCHUK, J. B.; FACCI, M.; FARTHING, J. P.; ZELLO, G. A. The effects of conjugated linoleic acid, supplementation during resistance training. *Med Sci Sports Exerc.*, v. 38, n. 2, p. 339-348, Feb 2006.
- RAFF, M.; THOLSTRUP, T.; TOUBRO, S.; BRUUN, J. M.; LUND, P.; STRAARUP, E. M.; CHRISTENSEN, R.; SANDBERG, M. B.; MANDRUP, S. Conjugated linoleic acid reduce body fat in healthy postmenopausal women. *J. Nutr.*, v. 139, n. 7, p. 1347-1352, Jul 2009.
- REYNOLDS, C. M.; ROCHE, H. M. Conjugated linoleic acid and inflammatory cell signalling. *Prost Leukot Essent Fatty Acids*, v. 82, n. 4-6, p. 199-204, Apr-Jun 2010.
- RISERUS, U.; ARNER, P.; BRISMAR, K.; VESSBY, B. Treatment with dietary tran-10,cis-12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, v. 25, n. 9, p. 1516-1521, Sept 2002a.
- RISERUS, U.; BASU, S.; JOVINGE, S.; FREDRIKSON, G. N.; ARNLOV, J.; VESSBY, B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid induced insulin resistance. *Circulation*, v. 106, n. 15, p. 1925-1929, Oct 2002b.
- RISERUS, U.; BERGLUND, L.; VESSBY, B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal dipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, v. 25, n. 8, p. 1129-1135, Aug 2001.
- RISÉRUS, U.; VESSBY, B.; ARNLÖV, J.; BASU, S. Effects of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr.*, v. 80, n. 8, p. 279-283, Aug 2004.
- ROCHE, H. M.; NOONE, E.; GIBNEY, A. N. Conjugated linoleic acid: a novel therapeutic nutrient? *Nutr Res Rev.*, v. 14, n. 1, p. 173-187, Jun 2001.
- ROCHE, H. M.; NOONE, E.; SEWTER, C.; MCBENETT, S.; SAVAGE, D.; GIBNEY, M. J.; O'RAHILLY, S.; VIDAL-PUIG, A. J. Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRalpha. *Diabetes*, v. 51, n. 7, p. 2037-2044, Jul 2002.
- RYDER, J. W.; PORTOCARRERO, C. P.; SONG, X. M.; CUI, L.; YU, M.; COMBATSIARIS, T.; GALUSKA, D.; BAUMAN, D. E.; BARBANO, D. M.; CHARRON, M. J.; ZIERATH, J. R.; HOUSEKNECHT, K. L. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes*, v. 50, n. 5, p. 1149-1157, May 2001.

- SALAS-SALVADO, J.; MARQUEZ-SANDOVAL, F.; BULLO, M. Conjugated linoleic acid intake in humans: a systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, v. 46, n. 6, p. 479-488, Jun 2006.
- SARTORY, D. L.; SMITH, S. B. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation but stimulates lipid filing of murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr.*, v. 129, n. 1, p. 92-97, Jan 1999.
- SCIMECA, J. A. Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol.*, v. 36, n. 5, p. 391-395, May 1998.
- SLUIJS, I.; PLANTINGA, Y.; ROOS B.; MENNEN L. I.; BOTS, M. I. Dietary supplementation with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid and aortic stiffness in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.*, v. 91, n. 6, p. 175-183, Jan 2010.
- SMEDMAN, A.; VESSBY, B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: metabolic effects. *Lipids*, v. 36, n. 8, p. 773-781, Aug 2001.
- STECK, S. E.; CHALECKI, A. M.; MILLER, P.; CONWAY, J.; AUSTIN, G. L.; HARDIN, J. W.; ALBRIGHT, C. D.; THUILLIER, P. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increase lean body mass in obese humans. *J Nutr.*, v. 137, n. 5, p. 1188-1193, May 2007.
- TAKAHASHI, Y.; KUSHIRO, M.; SHINOHARA, K.; IDE, T. Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.*, v. 133, n. 3, p. 395-404, Nov 2002.
- TAYLOR, J. S.; WILLIAMS, S. R.; RHYS, R.; JAMES, P.; FRENNEAUX, M. P. Conjugated linoleic acid impairs endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, v. 26, n. 2, p. 307-312, Feb 2006.
- TERPSTRA, A. H. M. Effect of conjugated acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr.*, v. 79, n. 3, p. 352-361, Mar 2004.
- TERPSTRA, A. H.; BEYNEN, A. C.; EVERTS, H.; KOCSIS, S.; KATAN, M. B.; ZOCK, P. L. The decrease in body fat in mice fed conjugated linoleic acid is due to increases in energy expenditure and energy loss in the excreta. *J Nutr.*, v. 132, n. 5, p. 940-945, May 2002.
- THOM, E.; WADSTEIN, J.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in health exercising humans. *J Inter Med Res.*, v. 29, n. 5, p. 392-396, May 2001.
- TSUBOYAMA-KASAOKA, N.; TAKAHASHI, M.; TANEMURA, K.; KIM, H. J.; TANGE, T.; OKUYAMA, H.; KASAI, M.; IKEMOTO, S.; EZAKI, O. Conjugated linoleic acid supplementation reduce adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes*, v. 49, n. 9, p. 1534-1542, Sept 2000.
- WATRAS, A. C.; BUCHHOLZ, A. C.; CLOSE, R. N.; ZHANG, Z.; SCHOELLER, D. A. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. *Int J Obes.*, v. 31, n. 3, p. 481-487, Mar 2007.
- WENDEL, A. A.; PURUSHOTHAM, A.; LIU, L. F.; BELURY, M. A. Conjugated linoleic acid fails to worsen insulin resistance but induces hepatic steatosis in the presence of leptin in ob/ob mice. *J Lipid Res.*, v. 49, n. 1, p. 98-106, Jan 2008.
- WEST, D. B.; DELANY, J. P.; CAMET, P. M.; BLOHM, F.; TRUETT, A. A.; SCIMECA, J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol.*, v. 275, n. 3 Pt 2, p. R667-672, Sept 1998.
- WHIGHAM, L. D.; WATRAS, A. C.; SCHOELLER, D. A. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr.*, v. 85, p. 1203-1211, May 2007.
- ZAMBELL, K. L.; KEIM, N. L.; VAN LOAN, M. D.; GALE, B.; BENITO, P.; KELLEY, D. S.; NELSON, G. J. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. *Lipids*, v. 35, n. 7, p. 777-782, Jul 2000.

Recebido para publicação em 23/06/10.

Aprovado em 07/06/11.