

## EFICÁCIA DO ÁCIDO LINOLÉICO CONJUGADO (CLA) NA SAÚDE HUMANA

*Efficacy of conjugated linoleic acid (CLA) on human health*

Gitane Fuke<sup>1</sup>, Mariana Moura Ercolani Novack<sup>2</sup>, Lidia Cauduro<sup>3</sup>, José Laerte Nörnberg<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) - Prof.<sup>a</sup>. Adjunto do Departamento de Desportos Coletivos

<sup>2</sup>UFSM - Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos

<sup>3</sup>UFSM - Aluna do curso de Zootecnia

<sup>4</sup>UFSM - Prof. Adjunto do Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos

### Resumo

A presente revisão aborda aspectos relacionados ao ácido linoléico conjugado (CLA), bem como sua relação com as doenças. O termo CLA corresponde a uma mistura de isômeros posicionais e geométricos do ácido linoléico, sendo que, dois destes isômeros (9c, 11 t e 10 t, 12c) possuem atividade biológica. Os produtos lácteos são a fonte mais abundante de ácido linoléico conjugado, que se refere a um grupo de isômeros geométricos e posicionais do CLA (CLA 18:2 cis-9, cis-12). O CLA tem sido investigado pelos seus efeitos benéficos na prevenção e tratamento de uma diversidade de doenças, incluindo a obesidade, câncer, diabetes e as doenças cardiovasculares. As informações científicas que catalogam as propriedades fisiológicas do CLA, as quais servem como subsídios para alegar seu potencial como ingrediente funcional a ser utilizado na prevenção e no controle de inúmeras desordens metabólicas crônicas.

**Palavras-chave:** benefícios à saúde, processo de biohidrogenação, produtos lácteos, doenças.

### Abstract

This review covers aspects related to conjugated linoleic acid (CLA) and its relationship to disease. The term CLA represents a mixture of positional and geometric isomers of linoleic acid, of which two of these isomers (9c, 11t and 10t, 12c) have biological activity. Dairy products are the most abundant source of conjugated linoleic acid, which refers to a group of positional and geometric isomers of CLA (CLA 18:2 cis-9, cis-12). CLA has been investigated for its beneficial in the prevention and treatment of a variety of diseases, including obesity, cancer, diabetes and cardiovascular disease effects. Scientific information cataloging the physiological properties of CLA, which serve as inputs to argue its potential as a functional ingredient to be used in the prevention and control of several chronic metabolic disorders.

**Keywords:** health benefits, process of biohydrogenation, dairy products, diseases

## I INTRODUÇÃO

Devido à evolução na procura dos consumidores por alimentos mais saudáveis e que exerçam efeitos benéficos à saúde, mais atenção tem sido dada às características relacionadas com a segurança alimentar, saúde e valor nutricional. Nesse contexto, os produtos de origem animal têm desempenhado um papel importante devido à composição de ácidos graxos que podem influenciar na saúde humana. Recentemente, a investigação tem incidido sobre o ácido linoléico conjugado (CLA). O CLA é encontrado naturalmente nos alimentos provenientes de ruminantes, como carne, leite e derivados, devido ao processo de biohidrogenação bacteriana no rúmen (BHATTACHARYA et. al., 2006).

O CLA tem sido relatado por apresentar efeitos benéficos à saúde, relacionado com doenças e utilizando modelos animais e culturas de células derivadas de humanos e animais. Assim, o CLA tem demonstrado efeitos anticarcinogênico, redução na deposição de gordura corporal, redução no desenvolvimento de aterosclerose, estimulação da função imune e redução da glicose sanguínea (KELLY et. al., 2001; BELURY et al., 2002; BHATTACHARYA et al., 2006).

Atualmente, a discussão a respeito do CLA está sendo explorada frente aos resultados encontrados por muitos grupos de pesquisa. Embora os efeitos fisiológicos do CLA tenham sido estudados, seus mecanismos de ação ainda são controversos e parecem ser dependentes da espécie animal, dose e duração dos experimentos. Dessa maneira, torna-se clara a necessidade de novas investigações (EVANS et. al., 2002).

Este artigo de revisão tem como objetivo abordar aspectos relacionados ao ácido linoléico conjugado (CLA), bem como sua relação com as doenças.

## 2 DESCOBERTA DO ÁCIDO LINOLÉICO CONJUGADO

No final da década de 70, Pariza et. al. (1979), sugeriram que a carne bovina grelhada possuía um componente carcinogênico. Alguns anos depois, estes mesmos pesquisadores observaram a presença de compostos com atividade antimutagênica em extratos de carnes e estes, diferentemente dos fatores mutagênicos, que são formados durante o cozimento, estavam presentes independentemente do processo de cocção (HAR-

GREAVES; PARIZA, 1983).

Em 1985, Pariza e Hargreaves, demonstraram que estes componentes presentes no extrato de carne bovina, eram capazes de inibir a progressão do tumor em células epiteliais de camundongos. Apenas em 1987, Ha et. al. utilizando técnicas de espectrofotometria e cromatografia, conseguiram isolar e caracterizar estes componentes antimutagênicos desconhecidos da fração lipídica da carne. Os autores então, descobriram a existência de 4 isômeros derivados do ácido linoléico, sendo que cada um deles continha um sistema de dupla ligação conjugada, e portanto foram nomeados ácidos linoléico conjugados (CLAs).

## 3 CARACTERIZAÇÃO DA MOLÉCULA DE CLA

O CLA corresponde a uma mistura de isômeros de posição e geométricos do ácido linoléico com duplas ligações conjugadas, ou seja, separadas somente por uma ligação simples carbono-carbono (CHOUINARD et. al., 1999).

Este composto é encontrado em pequenas quantidades em uma grande variedade de alimentos e estima-se a existência de 56 possíveis isômeros (YURAWECZ et. al., 1999). Dentre estes isômeros, dois já possuem sua atividade identificada: o isômero cis-9, trans-11 é um potente anticarcinogênico natural (IP et. al., 1991), enquanto que o trans-10, cis-12 é um efetivo agente repartidor de nutrientes (PARK et. al., 1997). Muitos estudos, utilizando-se de diferentes modelos experimentais, relacionam o CLA a outros efeitos positivos que favoreceriam a saúde humana, entre eles, redução da aterosclerose, prevenção e tratamento do diabetes mellitus não insulino dependente, modulação do sistema imune e potencialização da mineralização óssea (SEBEDIO et. al., 1999).

## 4 PRODUÇÃO DE CLA

O CLA pode ser originado no rúmen, por meio da biohidrogenação incompleta de ácidos graxos poliinsaturados provenientes da dieta e também, pela dessaturação do ácido graxo C18:1 trans-11, por ação da esteroil - CoA dessaturase (SCD) (CORL et al., 2001).

Em ruminantes, durante o processo de biohidrogenação do ácido linoléico, o isômero cis-9, trans-11 C18: 2 é o primeiro intermediário formado pelas bactérias ruminais. Dentre as

bactérias existentes a *Butyrivibrio fibrosolvens* é a mais conhecida (MARTIN; JENKINS, 2002), porém várias outras espécies possuem lipases capazes de hidrolisar as ligações éster dos ácidos graxos, e, portanto produzir CLA, entre elas estão a *Lactobacillus casei* e a *Lactobacillus acidophilus* (ALONSO et al., 2003). A isomerização inicial é catalisada pela  $\Delta^{12}$  cis,  $\Delta^{11}$  trans-isomerase que com maior frequência é proveniente da bactéria ruminal é *Butyrivibrio fibrosolvens* originando o cis-9, trans-11, que após a saturação da dupla ligação cis-9 pela ação de uma redutase, forma o ácido vacênico (C18: 1 trans-11) (MARTIN; JENKINS, 2002). Sequencialmente, ocorre uma nova redução, resultando na formação do ácido esteárico (C18:0) (CHOUINARD et al., 1999).

## 5 FONTES ALIMENTARES E CONSUMO HUMANO DE CLA

O consumo de carne e leite deverá aumentar globalmente nos próximos vinte anos, em decorrência da crescente população mundial, um maior potencial de rendimento e a disponibilidade desses alimentos serão necessários para atender as recomendações diárias. Mais recentemente na Grã Bretanha, uma pesquisa nacional sobre nutrição e dieta, as carnes, leites e produtos lácteos foram responsáveis por suprir 25% do valor calórico total da dieta (WOODS; FEARON, 2009).

A gordura do leite é provavelmente a mais complexa de todas as gorduras comestíveis, apresenta mais de 400 ácidos graxos diferentes, de C2 a C28, inclusive ímpares, saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, cis e trans, lineares e ramificados (COLLOMB et al., 2000).

O CLA é encontrado em vários produtos alimentícios, em maiores proporções nos lácteos, carne bovina, e em quantidades menores na suína e aves (HUR et al., 2007).

As concentrações de CLA em produtos lácteos variam de 2,9 a 8,2 mg/g de gordura, sendo que o isômero cis-9, trans-11 representa entre 73 a 93 % do total de CLA. Estudos realizados por Khanal et al. (2005) encontraram valores 5,2 mg de CLA em leites, 4,7 mg para queijo cheddar. Rainer e Heis (2004), observaram que os teores de CLA em iogurte variam de 2,8 a 4,8 mg/g. Parodi (1999), observou 6,1 mg de CLA presente na manteiga e Ledoux et al. (2005) 4,5 mg/g para manteiga de inverno, 5,8 mg/g primavera e 8 mg/g no verão (KELLY, 2001; COLLOMB et al., 2006; PARK, 2009).

O conteúdo de CLA em leite e derivados e carne bovina é cerca de 4 e 5 mg/g de gordura, respectivamente, sendo o isômero cis-9, trans-11 o responsável por mais de 80 % desse conteúdo (FUNCK et al., 2007). Chouinard et al. (1999), sugeriram que o conteúdo de CLA presente no leite poderia ser significativamente aumentado através da modificação da dieta dos animais.

## 6 CLA NA DIETA HUMANA

O consumo de CLA pela população é difícil de estimar, mas algumas pesquisas têm sido realizadas com esse intuito. Pois não há dados suficientes sobre o conteúdo dos isômeros nos alimentos e os fatores que condicionam. Apesar destas deficiências, os dados têm sido publicados em diferentes países, os EUA estimou a ingestão entre 52 e 137 mg/dia, na Inglaterra e Austrália os valores são superiores, de 600 a 800 mg/dia e 1500 mg/dia, respectivamente (PARIZA et al., 2001). Ritzenthaler et al. (2001) estudou 51 homens e 51 mulheres durante 12 meses e suas ingestões alimentares medidas por meio de pesagem dos alimentos, o consumo de CLA total foi de 212 e 151 mg/dia, respectivamente.

Conforme estudo realizado por Medeiros (2002) em Restaurante Universitário, na cidade de São Paulo, utilizando 6 amostras de refeições completas (almoço), na qual foram selecionadas nas quantidades desejadas por um usuário comum do restaurante (homem, 33 anos, 75 kg de peso). Observou-se que os teores de CLA nas dietas variaram de 0,9 a 4,9 mg/g. Embora não exista recomendação estabelecida para a ingestão diária de CLA que proteja o consumidor, os resultados do trabalho sugerem que para atingir o consumo proposto de 350 mg/dia, seria necessário o enriquecimento da dieta com CLA (MEDEIROS, 2002).

Valores mais elevados são referidos por Gómez (2004) estimando uma ingesta em torno de 1500 a 2000 mg/dia. As únicas maneiras de garantir uma ingestão benéfica de CLA é por volta de 3000 a 6000 mg/dia, o que parece ser o nível em que os benefícios para a saúde possam ser esperados. Isso poderá ser alcançado aumentando o nível no leite em produtos lácteos por meio da manipulação da alimentação de vacas ou de ingestão de CLA na forma de cápsulas de óleos enriquecidos ou alimentos fortificados. Esta abordagem é considerada como a utilização de componentes naturais em doses farmacêuticas para obter um benefício à saúde (WHALE et al.,

2004; TRICON et. al., 2005).

## 7 EFEITOS DO CLA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A obesidade representa um dos mais importantes problemas de saúde pública que, devido à crescente prevalência e associação com variedade de doenças, merecem maior atenção por médicos e outros profissionais de saúde. Com base em uma amostra representativa da Inglaterra, em 2004, 22,9% da população era obesa e 43,9 % dos homens e 33,9 % das mulheres estavam acima do peso, sugerindo que mais da metade dos adultos estavam com sobrepeso ou obesos (SHARMA et. al., 2009).

A suplementação com CLA tem sido estudada com o objetivo de redução do percentual de gordura corporal. A capacidade do CLA de reduzir a gordura corporal nos animais, primeiramente relatada em 1995, confirmando que o isômero trans-10, cis-12 é o responsável por esta atividade (PARK et al., 1995; PARK et al., 1998; GAZE et al., 2007).

Park et al. (1997) estudaram camundongos suplementados com 0,5 % de CLA, observando redução de 60 % da gordura corporal. Ostrowska et. al. (1999) pesquisando hamsters e suínos, observaram redução de peso e de gordura corporal após suplementação com CLA. Um estudo com ratos obesos e diabéticos, a ingestão de 1,5 % de CLA (47 % c9t11 + 47,9 % t10c12) diminuiu o ganho de peso e gordura (RYDER et.al., 2001). Apesar da evidência que o CLA pode reduzir a gordura de animais, surpreendentemente poucos estudos têm sido conduzidos para verificar se os mesmo se aplicam em humanos (WHALE et. al., 2004).

A Noruega foi o primeiro país a investigar o efeito da suplementação de CLA na composição corporal em humanos (THOM et. al., 2001). Em estudo com população fisicamente ativos que receberam 1,8 g/dia de uma mistura de CLA e um grupo controle que recebeu óleo de oliva, por 12 semanas, não observaram alterações no peso corporal, porém o grupo do CLA registrou uma diminuição de 4 % na gordura corporal em relação ao grupo placebo (ATKINSON et. al., 1999).

Blankson et. al. (2000), analisaram 47 indivíduos obesos e sobrepesos suplementados com 1,7; 3,4; 5,1 ou 6,8 g/dia de CLA ou 9 g/dia de óleo de oliva por 12 semanas. Após o tratamento, houve redução da gordura corporal na dose dependente dos grupos suplementados com 3,4 e 6,8 g/dia de

CLA. É importante ressaltar, que a maioria dos estudos com humanos têm o objetivo de diminuição dos depósitos de gordura já formados (PARIZA et. al., 2000).

Existem vários mecanismos propostos para explicar esta alteração na composição corporal, entre eles estão a diminuição da proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, diminuição da esterificação de ácidos graxos em triacilgliceróis, aumento do gasto energético, aumento da lipólise, alteração da atividade das enzimas carnitina palmitoiltransferase e lípase lipoprotéica e da concentração do hormônio leptina, entre outros (WANG; JONES, 2004).

## 8 CLA E CÂNCER

Nos últimos trinta anos, muitos estudos epidemiológicos examinaram a relação entre ingestão de gordura na dieta e o risco de desenvolver vários tipos de câncer. As limitações e dificuldades na realização de tais estudos, em especial o recodatório alimentar são bem conhecidos. Talvez os resultados contraditórios conduziram a alguma confusão sobre o papel da gordura na etiologia do câncer (WHALE et al., 2004).

O CLA pode influenciar a progressão do câncer de três maneiras: afetando diretamente o processo da carcinogênese, reduzindo o acúmulo excessivo de gordura corporal que indiretamente aumenta o risco de câncer, e reduzindo a caquexia que está relacionada com estágios avançados do câncer (PARIZA et. al., 2001).

Os primeiros estudos de investigação das propriedades anticarcinogênicas do CLA datam no início da década de 90. Ha et. al. (1990) estudaram a ação anticarcinogênica deste composto em camundongos submetidos à indução de câncer de estômago por benzopireno, observaram que animais tratados com CLA apresentaram metade da quantidade de neoplasmas, quando comparados ao controle. Apenas o isômero cis-9, trans-11 foi encontrado nos fosfolipídios do estômago dos camundongos, demonstrando que este seria o isômero responsável pela ação anticarcinogênica (HA et. al., 1990).

O mecanismo de ação estaria relacionado com a propriedade antioxidante do composto, em especial do isômero cis-9, trans-11. Tal isômero inibiria reações do tipo Fenton e, conseqüentemente, os danos causados pelos radicais hidroxila nas membranas celulares, diretamente relacionados com o desenvolvimento de diversos processos



patológicos, inclusive aqueles de iniciação e promoção de alguns tipos de câncer (HA et al., 1990).

Estudo sobre CLA e câncer realizado por Knekt et. al. (1996), embora as evidências fossem indiretas, uma relação inversa entre o consumo de leite e a incidência de câncer de mama foi observada, sugerindo que o CLA, um dos componentes do leite possui potenciais ativos. Ip et. al. (1995) constataram que o suprimento de 1% de CLA na dieta de ratas, do período pós-desmama até a puberdade, foi suficiente para inibir o crescimento do tumor mamário. Ip e Scimeca (1997) descreveram que o efeito do CLA na inibição do tumor mamário é independente da dosagem de ácido linoléico na dieta. Esses autores suplementaram a dieta de roedores com dosagens de 0,5% a 2% de CLA, e a atividade anticarcinogênica do CLA foi máxima na dosagem de 1% de CLA. Os mecanismos de ação do CLA não são totalmente claros e alguns estudos atribuem esses efeitos a uma redução da proliferação celular (PARIZA et. al., 2001).

Aro et. al. (2000) observaram um efeito preventivo com alimentos ricos em CLA em mulheres pós-menopausa, enquanto outros não encontraram correlação entre CLA e o risco de câncer de mama (ARO et al., 2000; CHAJES et al., 2003; RISSANEN et al., 2003; VOORRIPS et al., 2002). Além do câncer de mama, Larsson et. al. (2005) relataram uma correlação inversa entre CLA e a incidência de câncer colorretal em um estudo de 15 anos envolvendo mulheres.

As pesquisas sobre o efeito protetor do CLA contra o câncer de cólon foram acontecendo de forma constante, e mecanismos moleculares de ação foram identificados. Conforme Park (2004), o câncer de cólon induzido por dimetilhidrazina em ratos, demonstraram que a redução da incidência do câncer está relacionada com o aumento do índice apoptótico e o consumo de 1 % de CLA. Posteriormente, o mesmo grupo demonstrou que o aumento do índice apoptótico estaria relacionado, em parte, com a redução de prostaglandinas E2, acompanhada do aumento da razão das proteínas pró-apoptóticas Bax/Bcl-2, como foi observado pelos autores (PARK, 2004). Lim et. al. (2005), demonstraram que a administração de concentrações fisiológicas de CLA interrompeu o crescimento das células de câncer de cólon, já que houve um aumento significativo de células na fase G1 do ciclo celular. Esse aumento foi acompanhado da indução de p21, proteína que regula negativamente promotores de crescimento celular como antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), e das ciclinas A, D1 e E, os quais

estavam reduzidos após tratamento com CLA (LIM et. al., 2005).

Outro mecanismo que pode ser atribuído ao efeito do CLA é a redução da proliferação celular que tem sido observada em cultura de células e em modelos animais. Uma possível explicação para esse efeito pode ser o aumento do processo de apoptose mediado pelo CLA. Bergamo et. al. (2004) atribuíram ao CLA um mecanismo de atividade anticancerígena, envolvendo produção de espécies reativas de oxigênio, que levam a ativação de uma enzima denominada de caspase-3, considerada enzima chave no processo de apoptose. Outros autores também relataram aumento no processo de apoptose no tecido mamário, fígado e tecido adiposo (HAUGEN et. al., 2003; HARGREAVES et. al., 2004).

Os alimentos com maiores quantidades de CLA possuem também grandes quantidades de gordura, cujo perfil quantitativo e qualitativo de ácidos graxos pode interferir na atividade anticarcinogênica do mesmo.

## 9 CLA E RESISTÊNCIA À INSULINA

A incidência de diabetes e a tolerância à glicose estão aumentando no mundo inteiro e estão começando a afetar as populações mais jovens. Central a esta doença é a obesidade e as alterações do estilo de vida, resultando em uma pequena redução no peso corporal (cerca de 7 %) que está associada a uma redução significativa no risco de desenvolver diabetes em pessoas de risco conhecidos (BELURY et. al., 2003).

A resistência à insulina encontrada na obesidade é acompanhada por efeitos em outros sistemas. Dessa forma, um aumento do acúmulo de gordura pode levar a mudanças no metabolismo de glicose e lipídeos como também em outros sistemas incluindo pressão arterial. Entretanto, a deficiência de tecido adiposo, também é acompanhada de resistência à insulina e alta incidência de diabetes mellitus tipo 2 (GANDA, 2000).

Estudos realizados por Belury et. al. (2002) em pacientes com diabetes tipo 2 sugerem que a suplementação de CLA (6 g/dia) por 8 semanas é associada com uma diminuição significativa da glicose no sangue. Contudo, não observam os efeitos sobre as concentrações de insulina de jejum, hemoglobina glicosilada, triglicérides, colesterol total e o HDL, em indivíduos obesos com alto risco cardiovascular. Belury et. al. (2003) demonstraram que 81 % dos indivíduos portadores de diabetes

mellitus não insulino dependente ( $n = 11$ ), que receberam 6,0 g de CLA/dia durante 8 semanas, apresentaram redução significativa da glicose sanguínea e de jejum quando comparados ao grupo controle. Risérus et. al. (2004) demonstraram que a suplementação de cis-9, trans-11 CLA (3 g/dia) está relacionado à resistência à insulina aumentada e um aumento da peroxidação lipídica.

Homens obesos e não diabéticos ( $n = 25$ ) receberam 3 g/dia de óleo de oliva controle ou uma mistura composta predominantemente por cis-9, trans-11 CLA. Após um período de 12 semanas de suplementação, o grupo que recebeu CLA apresentou uma maior resistência ( $p < 0,05$ ) a atividade da insulina (RISÉRUS et. al., 2004).

Dentre os mecanismos que explicam a melhora da resistência à insulina, particularmente pelo isômero cis-9, trans, 11, o aumento da oxidação de ácidos graxos no músculo e no fígado e o aumento do gasto energético estão entre os mais discutidos pelos autores (MEDINA et. al., 2000).

O efeito do CLA no diabetes mellitus parece ser dependente da dose, isômero, espécie, sexo e principalmente da existência prévia de obesidade e da sensibilidade à insulina. Dessa maneira, pesquisas mais abrangentes devem ser realizadas buscando elucidar o efeito deste composto no benefício à doença (HARGREAVES et al., 2004).

## 10 CLA NO PERFIL LIPÍDICO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos e em grande parte dos países em desenvolvimento. Dentre estas doenças, a aterosclerose é a principal, sendo responsável por 50 % dos casos de morte no ocidente (TOOMEY et al., 2003). A aterosclerose é uma doença progressiva, caracterizada pelo acúmulo de lipídeos nas artérias que envolvem um complexo processo inflamatório, sendo que a hipercolesterolemia é um fator importante para o seu aparecimento (LIBBY, 2002).

A administração do CLA sob as mais diversas maneiras e concentrações, parece ser responsável pela melhora do perfil lipídico sanguíneo, pela redução da aterosclerose, por mecanismos distintos e de forma diferente em animais e humanos (SANTOS et. al., 2008).

Alimentação ou uma mistura de isômeros de CLA individuais mostrou redução na gravidade de colesterol induzido, lesões ateroscleróticas no arco aórtico e aorta torácica em coelhos e hamsters (YUCAWECZ et. al., 1999). Mesmo quando ratos

alimentados em níveis tão baixos quanto 0,1% da dieta, a aterosclerose foi reduzida em 28 % e 41 %, respectivamente. Esta foi reforçada com o aumento dosagem de CLA, tal que 0,5 % de CLA reduziu severamente a aterosclerose aórtica em 60 % e 56 % no arco e no tórax, respectivamente (KRITCHEVSKY et al., 2002).

Estudos em animais indicam que o CLA apresenta efeitos positivos sobre os fatores de risco relacionados com doenças cardiovasculares, reduzindo o colesterol plasmático e os níveis de trigliceróis (ROCHE et. al., 2001). Wilson et. al. (2000), em estudo com hamsters, alimentados por 12 semanas com uma dieta hipercolesterolêmica suplementados com 1 % de CLA na ração, indicou que os grupos alimentados com CLA apresentaram menores níveis de colesterol total em relação ao que recebeu apenas dieta hipercolesterolêmica.

Outros resultados importantes foram encontrados em estudos realizados com camundongos. Toomey et. al. (2003) observaram resultados positivos quando suplementaram camundongos “knockout” com 1 % de cis-9, trans-11 CLA. Estes animais, caracterizados por possuir aterosclerose pré-estabelecida, apresentaram um retardo no desenvolvimento de novas lesões, assim como regressão no tamanho das lesões já existentes (TOOMEY et. al., 2003).

Comparado aos estudos em modelos animais, tem havido poucos estudos em humanos que avaliaram os efeitos do CLA sobre os fatores de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, houve variações consideráveis entre os diferentes estudos.

Os estudos em seres humanos também são contraditórios e é difícil extrapolar os resultados. Blankson et. al. (2000) reportaram a redução nos níveis de LDL, HDL e colesterol total em humanos com índice de massa corpórea de 25-35 kg/m<sup>2</sup>, alimentados com CLA (1,7; 3,4; 5,1 ou 6,8 g/dia durante 12 semanas) e, apesar de estatisticamente significativa, a redução não foi considerada clinicamente significante. Tricon et. al. (2004) mostraram que a suplementação com 750mg do cis-9, trans-11 CLA na forma de cápsulas está relacionado com uma diminuição do colesterol total e do LDL, por isso poderia ter efeitos benéficos.

O efeito antiaterogênico da suplementação com CLA pode ser explicado pelo declínio da produção de colesterol, assim como de sua secreção pelo fígado, pela redução da síntese de triacilgliceróis, associada ao aumento de sua oxidação e maior ativação do PPAR $\gamma$  (proliferadores de peroxissoma  $\gamma$ ) (TOOMEY et. al., 2003) e também pela inibição

da produção de tromboxano e conseqüentemente diminuição da agregação plaquetária (STANGL, 2000). Pelo fato do CLA mostrar-se efetivo sobre as alterações no perfil lipídico em alguns modelos experimentais, novos trabalhos precisam ser realizados com o propósito de elucidar os mecanismos de ação do CLA na prevenção da aterosclerose e dessa maneira assegurar sua utilização na redução das doenças cardiovasculares em humanos (BELURY et. al., 2002). Mais estudos de longa duração são urgentemente necessários em diferentes populações com a ingestão de CLA, sendo que este pode ser recomendado para melhorar a saúde cardiovascular em humanos.

## II CLA E O SISTEMA IMUNE

Algumas pesquisas têm demonstrado que o sistema imune também pode ser afetado pelo CLA. O consumo dietético de CLA seria capaz de potencializar as respostas imunológicas, assim como reduzir os efeitos adversos mediados pelo catabolismo (PARIZA et. al., 2001).

Propriedades anti-inflamatórias de CLA foram relatadas como: redução da inflamação do cólon, diminuição antígeno-induzido produção de citocinas em células imunes competente, e modulando a produção de citocinas (BHATTACHARYA et. al., 2006). No entanto, Poirier et. al. (2006) relataram que o isômero trans-10, cis-12 induziu respostas inflamatórias em tecido adiposo. O CLA tem sido mostrado por melhorar respostas imunes relacionadas com necrose tumoral, citocinas, as prostaglandinas, ou óxido nítrico, reduzindo o tipo de respostas imunológicas (BHATTACHARYA et. al., 2006). O isômero cis-9, trans-11 está relacionado com a inibição do crescimento de tumores e com a modulação da resposta imune (PARIZA et. al., 2001)

Yamasaki et. al. (2000) demonstraram que quando ratos foram suplementados com diferentes doses de CLA (0; 0,05; 0,10; 0,25; 0,50%) durante 3 semanas, houve um aumento na produção de anticorpos pelo baço destes animais. Turpeinen et. al. (2008) observaram que suplementação de CLA aliviou algumas respostas alérgicas, como alergia ao pólen.

Modelos de estudos em cultura de células animais mostram que o CLA age como modulador da função imunológica. Nos seres humanos, publicações recentes indicam que os principais isômeros do CLA podem alterar a produção de prostaglandinas, citocinas, imunoglobulinas, ape-

sar dos possíveis mecanismos de ação ser muito complexos e não muito conhecidos (O'SHEA et. al., 2004). Nugent et. al. (2005) tem indicado que a suplementação com os dois isômeros principais de CLA exerce efeitos mínimos nas mais importantes funções imunológicas.

Em humanos, a atividade do CLA parece ser diferente da encontrada em modelos animais. Dezessete mulheres saudáveis ficaram confinadas em uma unidade metabólica por 93 dias, recebendo nos primeiros 30 dias cápsulas de óleo de girasol (6g/dia) para adaptarem-se. Em seguida elas foram divididas em 2 grupos, sendo que 10 delas passaram a receber cápsulas com CLA (3,9g/dia) e as demais continuaram a receber óleo de girasol. Ao final do experimento o estado imunológico destas mulheres foi comparado e verificou-se que não houve aumento no número de linfócitos, granulócitos e monócitos em ambos os grupos (KELLY et. al., 2000).

Frente a estes resultados discrepantes, o consumo de CLA com o objetivo de promover a saúde humana, especialmente prevenindo a perda de peso em doenças como câncer, AIDS e lupus merecem maiores investigações (WHIGHAM et. al., 2000).

## 12 CONCLUSÕES

Este estudo reúne informações científicas que catalogam as propriedades fisiológicas do CLA, as quais servem como subsídios para alegar seu potencial como ingrediente funcional a ser utilizado na prevenção e no controle de inúmeras desordens metabólicas crônicas.

Recentemente, na literatura disponível, principalmente a partir da linha de células animais e estudos que indicam que os isômeros de CLA individuais (c9, t11 e t10, c12) podem ter inúmeros benefícios à saúde. Comparativamente, há literatura muito limitada sobre os efeitos do CLA em humanos. Além disso, existem consideráveis variações entre os estudos e os efeitos benéficos observados em alguns modelos animais e que não tenham sido refletidos em estudos com humanos. Isto pode ser atribuído à diferença na dose de CLA usado em animais e estudos clínicos e as diferenças de fonte de CLA (se o CLA é na forma de cápsulas ou obtido a partir da dieta).

A investigação realizada em animais experimentais e cultura celular são intensas, como resultados muito promissores, mas em humanos ainda são escassos e, por vezes contraditórios. Esta



divergência pode ser associada com características específicas da população estudada (composição corporal, idade, estilo de vida), além disso, as quantidades ingeridas e duração dos estudos são muito variáveis e nem sempre especificado os principais isômeros ingeridos. Para conclusões mais confiáveis, é necessário considerar estes fatores reforçar os mecanismos de ação para estabelecer possíveis efeitos adversos de certos isômeros e determinar a dose eficaz, segura e fácil de alcançar com o consumo de uma dieta equilibrada e hábitos saudáveis. Pesquisas futuras podem fornecer informações cruciais sobre o potencial do CLA.

Segurança e a preocupação relativa à utilização de CLA em seres humanos persistem e precisam de uma investigação mais aprofundada, não só para o CLA como uma mistura, mas também como isômeros individuais, com melhores desenhos experimentais que irá esclarecer os mecanismos das atividades do CLA.

## REFERÊNCIAS

- ALONSO, L. et al. Production of free conjugated linoleic acid by *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* of human intestinal origin. *Journal of Dairy Science*, v. 86, n. 6, p.1941-1946, 2003.
- ARO, A. et al. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutrition and Cancer*, v. 38, n. 2, p. 151-157, 2000.
- ATKINSON, R. Advances in conjugated linoleic acid research. AOCS Press, v. 1, p. 348-353, 1999.
- BELURY, M. A. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *Journal of Nutrition*, v. 32, n.10, p. 2995-2998, 2002.
- BELURY, M. A.; MAHON, A.; BANNI, S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12- CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Nutrition*, v. 133, n. 1, 257-260, 2003.
- BERGAMO, P. et al. Fat soluble vitamin contents and fatty acid composition in organic and conventional Italian dairy products. *Food Chemistry*, v. 82, n. 4, p. 625-631, 2003.
- BHATTACHARYA, A. et al. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 17, n. 12, p. 789-810, 2006.
- BLANKSON, H. et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 12, p. 2943-2948, 2000.
- BLANKSON, H. et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 12, p. 2943-2948, 2000.
- CHAJES, V. et al. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis. *Nutrition and Cancer*, v. 45, n. 1, p.17-23, 2003.
- CHOUINARD, P. Y. et al. An update on conjugated linoleic acid. In: CORNELL NUTRITION CONFERENCE FEED MANUFACTORY, 1999, Ithaca. Proceedings. Ithaca: Cornell University, p.93-101, 1999.
- COLLOMB, M. et al. Conjugated linoleic acids milk fat: Variation and physiological effects. *International Dairy Journal*, v. 16, n.11, p. 1347-1361, 2006.
- COLLOMB, M.; ULHER, T. Analyse de la composition en acides gras de la graisse de lait. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene*, v. 91, n. 3, p. 306-332, 2000.
- CORL, B. A. et al. The role of delta-9-desaturase in the production of cis-9, trans-11. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 12, n.11, p. 622-630, 2001.
- FUNCK, L. G. et al. Ácido linoléico conjugado (CLA) e sua relação com a doença cardiovascular e os fatores de risco associados. *Archivos Latinoamericanos de Nutrition*, v. 56, n. 2, p. 123-134, 2006.
- GAZE, B. S. et al. Efeitos da suplementação de ácido linoléico conjugado (CLA) e a perda de peso em animais e humanos. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 1, n. 4, p. 48-56, 2007.
- GÓMEZ, C. C. El papel del CLA o ácido linoleico conjugado sobre la masa grasa corporal. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, v. 24, n. 6, p. 55-60, 2004.



- HA, Y. L.; GRIMM, N. K.; PARIZA, M. Anti-carcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, v. 8, n. 9, p. 1881-1887, 1987.
- HA, Y. L.; STORKSON, J.; PARIZA, M. W. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res*, v.50, p.1097-1101, 1990.
- HARGREAVES, K. M. et al. Conjugated linoleic acid does not improve insulin tolerance in mice. *Obesity Research*, v. 11, n. 9, p. 1104-1115, 2004.
- HARGREAVES, W. A.; PARIZA, M. W. Purification and mass spectral characterization of bacterial mutagens from commercial beef extract. *Cancer Research*, v. 43, n. 4, p. 1467-1472, 1983.
- HAUGEN, M. et al. CLA (Conjugated linoleic acid) and adverse health effects: a review of the relevant literature. *Norw Institute Public Health*, v. 33, p. 49-60, 2003.
- HUR, S. J.; PARK, G. B.; JOO, S. T. Biological activities of conjugated linoleic acid (CLA) and effects of CLA on animal products. *Livestock Science*, v. 110, n. 3, p. 221-229, 2007.
- IP, C. et al. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res*, v. 51, n. 22, p. 6118-6124, 1991.
- IP, C. et al. Effect of timing and duration of dietary conjugated linoleic acid on mammary cancer prevention. *Nutrition and Cancer*, v. 24, p. 241-247, 1995.
- IP, C.; SCIMECA, J. A. Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, v. 27, n. 2, p. 131-135, 1997.
- KELLY, G. S. Conjugated linoleic acid (CLA): a review. *Alternative Medicine Review*, v. 6, n. 4, p. 367-382, 2001.
- KHANAL, R. C. et al. Consumer acceptability of conjugated linoleic acid enriched milk and cheddar cheese from cows grazing on pasture. *Journal of Dairy Science*, v. 88, n. 5, p.1837-1847, 2005.
- KNEKT, P. R. et al. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, v. 73, n. 5, p. 687-691, 1996.
- KRITCHEVSKY, D. et al. Influence of graded levels of conjugated linoleic acid (CLA) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Nutrition Research*, v. 22, n. 11, p. 1275-1279, 2002.
- LARSSON, S. C.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 82, n. 4, p. 894-900, 2005.
- LIBBY, P. Atherosclerosis: the new view. *Scientific American*, v. 286, n. 5, p. 29-37, 2002.
- LIM, D.Y. et al. Inhibition of colon cancer cell proliferation by the dietary compound conjugated linoleic acid is mediated by the CDK inhibitor p21CIP1/WAF1. *Journal of Cellular Physiology*, v. 205, n. 1, p. 107-113, 2005.
- MARTIN, S. A.; JENKINS, T. C. Factors affecting conjugated linoleic acid trans-C18:1 fatty acid production by mixed ruminal bacteria. *Journal of Animal Science*, v. 80, n. 12, p. 3347- 3352, 2002.
- MEDEIROS, S. R. Ácido linoléico conjugado: teores nos alimentos e seu uso no aumento da produção de leite com maior teor de proteína e perfil de ácidos graxos modificado. 2002. 114f. Tese (Doutor em Agronomia) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade Federal de São Paulo, Piracicaba, 2002.
- MEDINA, E. A. et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on circulating leptin concentrations and appetite. *Lipids*, v. 35, n. 7, p. 783-788, 2000.
- NUGENT, A. P. et al. The effects of conjugated linoleic acid supplementation on immune function in healthy volunteers. *European Journal Clinical Nutrition*, v. 59, N. 6, p. 742-50, 2005.
- O'SHEA, M. et al. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 79, n. 6, p. 199-206, 2004.
- PARIZA, M. W. et al. Effects of temperature and time on mutagen formation in pan-fried hamburger. *Cancer Letters*, v. 7, n. 1, p. 63, 1979.
- PARIZA, M. W.; HARGREAVES, W. A. A beef-derived mutagenesis modular inhibits initiation of

- mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Carcinogenesis*, v. 6, n. 3, p. 591-593, 1985.
- PARIZA, M. W.; PARK, Y.; COOK, M. E. Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 223, n. 1, p. 8-13, 2001.
- PARK, H. S. Dietary conjugated linoleic acid increases the mRNA ratio of Bax/Bcl-2 in the colonic mucosa of rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 15, n. 4, p. 229-235, 2004.
- PARK, Y. Conjugated linoleic acid (CLA): Good or bad trans fat? *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 10, p. 1-9, 2009.
- PARK, Y. et al. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids*, v. 32, n. 8, p. 853-858, 1997.
- PARK, Y.; PARIZA, M. W. Evidence that commercial calf and horse can contain substantial amounts of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *Lipids*, v. 33, n. 8, p. 817-819, 1998.
- PARK, Y.; PARIZA, M. W. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food Research International*, v. 40, n. 3, p. 311-323, 1995.
- PARODI, P. W. Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat. *Journal Dairy Science*, v.82, n. 6, p. 1339-1349, 1999.
- POIRIER, H. et al. Nutritional supplementation with trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes*, v. 55, n. 6, 1634-1641, 2006.
- RAINER, L.; HEISS, C. J. Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition - A review. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 104, n. 6, p. 963-968, 2004.
- RISÉRUS, U. et al. Supplementation with trans-10cis12-conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinaemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. *Diabetologia*, v. 47, n. 6, p. 1016-9, 2004.
- RISSANEN, H. et al. Serum fatty acids and breast cancer incidence. *Nutrition and Cancer*, v. 45, n. 2, p. 168-175, 2003.
- RITZENTHALER, K. L. et al. Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *Journal of Nutrition*, v. 131, n. 5, p. 1548-1554, 2001.
- ROCHE, H. M.; NOONE, E.; GIBNEY, M. J. Conjugated linoleic acid: a novel therapeutic nutrient? *Nutrition Research Reviews*, v. 14, n. 1, p. 173-187, 2001.
- RYDER, J. W. et al. 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, 2001.
- SANTOS, L. F. Z.; BOTELHO, A. P.; OLIVEIRA, A. C. Os efeitos do ácido linoléico conjugado no metabolismo animal: avanço das pesquisas e perspectivas para o futuro. *Revista de Nutrição*, v. 21, n. 2, p. 195-221, 2008.
- SEBEDIO, J. L.; GNÄDIG, S.; CHARDIGNY, J. M. Recent advances in conjugated linoleic acid research. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 2, n. 6, p. 499-506, 1999.
- SHARMA, V.; BRAITHWAITE, A.; HARGER, S. Obesity remains under diagnosed in English hospital in-patients. *Obesity Research & Clinical Practice*, v. 3, n. 1, p.17-20, 2009.
- STANGL, G. I. Conjugated linoleic acids exhibit a strong fat-to-lean partitioning effect reduce serum VLDL lipids and redistribute tissue lipids in food-restricted rats. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 5, p. 1140-1146, 2000.
- THOM, E.; WADSTEIN, J.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *Journal of International Medical Research*, v. 29, n. 5, p. 392-396, 2001.
- TOOMEY, S. et al. Regression of pre-established atherosclerosis in the apoE-/- mouse by conjugated linoleic acid. *Biochemical Society Transactions*, v. 31, n. 5, p. 1075-1079, 2003.
- TRICON, S. et al. The effects of conjugated linoleic acid on human health-related outcomes. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 64, n. 2, p. 171-82, 2005.

TURPEINEN, A. M. et al. Immunological and metabolic effects of cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid in subjects with birch pollen allergy. *The British Journal of Nutrition*, v. 100, n. 1, p. 112-119, 2008.

VOORRIPS, L.E. et al. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 76, n. 4, p. 873-882, 2002.

WHALE, K. W. J.; HEYS, S. D.; ROTONDO, D. Conjugated linoleic acid: are they beneficial or detrimental to health?. *Progress in Lipid Research*, v. 43, n. 6, p. 553-587, 2004.

WHIGHAM, L. D.; COOK, M. E.; ATKINSON, R. L. Conjugated linoleic acid: implications for human health. *Pharmacological Research*, v. 42, n. 6, p. 503-510, 2000.

WILSON, T.A. et al. Conjugated linoleic acid reduces early aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutrition Research*, v. 20, n. 12, p. 1795-1805, 2000.

WOODS, V. B.; FEARON, A. M. Dietary sources of unsaturated fatty acids for animals and their transfer into meat, milk and eggs: A review. *Livestock Science*, v. 126, n. 1-3, p. 1-20, 2009.

YAMASAKI, M. et al. Dietary conjugated linoleic acid increases immunoglobulin productivity of Sprague-Dawley rat spleen lymphocytes. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 64, n. 10, p. 2159-2164, 2000.

YURAWECZ, M. P. et al. Advances in conjugated linoleic acid research. *AOCS Press*, v. 1, p. 397-403, 1999.