

ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO COMO ESTRATEGIA PARA EL CONTROL DE LA OBESIDAD

Blanca E González-Martínez, Zacarías Jiménez-Salas, Manuel López-Cabanillas Lomelí y Elizabeth Solís-Pérez
Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, N.L., México)
E-mail: bedeliagzz@hotmail.com



Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica no transmisible que se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en el organismo, generada por una ingesta energética mayor a la energía utilizada durante un período. La prevalencia de ésta enfermedad puede variar entre el 5% y el 50% en diferentes poblaciones. La obesidad fue etiquetada como epidemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1998 debido se ha triplicado en menos de dos décadas y de continuar así se espera que para el año 2015 existan 2,300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad (1).

Datos de la OMS en el año 2009 indican que las enfermedades crónico-degenerativas son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados como Estados Unidos; por su parte en México se observa un incremento importante en la incidencia de estas enfermedades y se calcula que para los próximos 10 años, las muertes relacionadas con enfermedades crónico degenerativas derivadas del sobrepeso y obesidad, aumentarán en más de un 50%, en dicho país (2).

En la actualidad, la prevalencia de sobrepeso y obesidad juvenil e infantil se encuentra en aumento, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Dicho incremento se presentó principalmente en niños de 5 a 11 años y fue de alrededor de 26% en total (4, 158,800 escolares), 26.8% en niñas y 25.9% en varones; en este grupo de edad el incremento anual fue de 1.1% (3).

De acuerdo a los datos publicados en la revista *Journal of the American Medical Association 2010*, en Estados Unidos el 65.4 % de la población tiene sobrepeso y obesidad, precedido muy cerca por México que cuenta con un 64.2 % y en tercer lugar se encuentran los habitantes del Reino Unido con el 61 % (4).

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, reveló que del porcentaje total (62.3%) de mexicanos con sobrepeso y obesidad, el 72% de las mujeres y el 67% de los hombres mayores de 30 años presentan sobrepeso; en cuanto a la obesidad por sí sola ataca al 35% de las mujeres y al 24 % de los varones. De acuerdo a las tendencias en 10 años el 90% de los mexicanos padecerá sobrepeso u obesidad, convirtiéndose en el país con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad entre sus habitantes (5). Diariamente mueren 78 personas por enfermedades asociadas a la obesidad, lo que incrementa el gasto mensual en salud pública (6).

La prevalencia de obesidad en las diferentes regiones de nuestro país es variable siendo la zona norte la que presenta los valores más altos (arriba del 75%), los estados del centro tienen prevalencias más moderadas (65%), al sur del país las prevalencias de obesidad y sobrepeso son las más bajas (55%); sin embargo, en todos los estados el sobrepeso y la obesidad muestran cifras alarmantes (7).

A medida que los problemas de obesidad han ido en aumento, ha quedado de manifiesto la gran diversidad de enfermedades que se derivan de ella como hipertensión, apnea del sueño, enfermedades cardiovasculares, hipoventilación, enfermedades músculo esqueléticas, cáncer, dermatopatías, así como alteraciones hepato biliares y pancreáticas como es la diabetes (8). El síndrome metabólico, un conjunto de signos y síntomas o condiciones que ocurren simultáneamente y que sugieren la presencia de enfermedad o un incremento en el riesgo para desarrollarla (9), los cuales derivan de la obesidad como problemas de salud pública más frecuentes a nivel mundial (10).

Además de la epidemia de obesidad, se observa en México un gran incremento en la incidencia de diabetes tipo 2. A la coexistencia de ambas patologías se le ha llamado a nivel global "la epidemia gemela". El 80% de los casos de diabetes tipo 2 están relacionados al sobrepeso y obesidad en particular la obesidad abdominal.

También es evidente que la obesidad trae consigo una serie de efectos negativos en la funcionalidad de los individuos y la calidad de vida de quienes la padecen (11).

Por ser la alimentación uno de los principales factores que originan la obesidad, ha sido uno de los aspectos considerados más frecuentemente para la prevención y el control de la misma. Desde hace años se ha establecido la relación entre la presencia de obesidad y el consumo de grasas y azúcares simples. Actualmente se sabe que una mala alimentación es un factor de riesgo para las enfermedades coronarias, cáncer y diabetes. También se conoce que un consumo elevado de frutas, hortalizas y grasas insaturadas reducen este riesgo, por lo que estos alimentos además de contribuir a disminuir la obesidad, aportan compuestos específicos que ayudan a mejorar la salud de las personas (12).

Es por ello que la investigación y el desarrollo de nuevos productos pretenden ofrecer al mercado nuevos alimentos frente a la obesidad, en los que se intenta incorporar ingredientes funcionales que además de disminuir el consumo calórico total, influyan en el metabolismo energético y en la sensación de saciedad. Además de que las nuevas exigencias de los consumidores estimulan a la industria alimenticia a realizar mayores inversiones en investigación para comprobar la efectividad de los alimentos funcionales lanzados al mercado a diferentes niveles (bioquímico, molecular, genómico y psicológico). De esta forma, la garantía y la eficacia del uso de estos productos, contrastada científicamente, como herramienta preventiva y de tratamiento, contribuirá a reducir la incidencia de obesidad en la población general (13).

Alimentos y/o ingredientes con efecto en la prevención de la obesidad

Hace algunos años se pensaba que para el mantenimiento de una salud óptima era necesario solamente una dieta con un aporte adecuado de nutrimentos; en la actualidad, cada vez hay más evidencias de que los alimentos contienen, además de los nutrimentos, otras sustancias que cumplen una función de beneficio contribuyendo a reducir la incidencia de ciertas enfermedades crónicas y por tanto son necesarias para una vida saludable (14). Además de que su valor nutritivo aporta beneficios a las funciones fisiológicas del organismo humano.

De esta manera, la prevención de enfermedades en base al consumo diario de alimentos ricos en compuestos bioactivos ha conducido a desarrollar productos diseñados para cubrir necesidades de salud específicas, surgiendo así lo que hoy en día se conoce como alimentos funcionales (15), lo que representa una nueva área de desarrollo en las ciencias de los alimentos y de la nutrición, los cuales deben ir orientados a la calidad, así como a la cantidad. "Promover una alimentación diversificada, que contenga los alimentos tradicionales, por lo general bien equilibrados y nutritivos" (16).

No existe una definición universalmente aceptada para los alimentos funcionales. En 1999, un grupo de expertos definió alimento funcional como "Aquel que contiene un componente, nutriente o no nutriente, con efecto selectivo sobre una o varias funciones en el organismo, con un efecto añadido por encima de su valor nutricional y cuyos efectos positivos justifican que pueda reivindicarse a su carácter funcional o incluso saludable" (17).

En un esfuerzo nacional por reducir el costo creciente de la atención de salud, se estableció en 1991 una categoría de alimentos potencialmente beneficiosos, denominados "alimentos de uso específico para la salud" Foods for Specific Health Use (FOSHU) ó Alimentos Funcionales (18).

Para que los alimentos puedan ser considerados como funcionales deben reunir dos características, en primer lugar, como su nombre lo indica, deben ser alimentos (no pueden consumirse en forma de pastillas, cápsulas, polvos, etc.) y segunda, los efectos benéficos deben ser observables con el consumo del alimento en cantidades normales en una dieta variada y equilibrada (19).

El enorme mercado de alimentos funcionales recibe casi diariamente nuevas incorporaciones que contribuyen, sin duda, a su diversificación con objeto de prevenir las enfermedades más prevalentes en la población de los países desarrollados, enfermedades que en su mayoría guardan una estrecha relación con los excesos alimenticios que caracterizan a estas poblaciones, es por ello que diversos alimentos funcionales se han estudiado por su relación con la obesidad, entre ellos se encuentran diferentes tipos de grasas como son los triglicéridos de cadena media, los diglicéridos, el uso de ciertas bebidas como la leche (por efecto del calcio) el té y otras infusiones, así como el consumo de diferentes tipos de nueces; también se incluyen una gran cantidad de productos utilizados en la medicina tradicional para el tratamiento de la obesidad y de las enfermedades relacionadas (20).

Los compuestos presentes en estos alimentos probablemente responsables de los efectos benéficos de los alimentos funcionales son muy diversos, entre estos destacan los triglicéridos de cadena mediana, diacilgliceroles, el calcio y los compuestos fenólicos del té verde. Algunos de los efectos de los componentes activos de los alimentos funcionales influyen en la supresión del apetito, en el gasto energético, en la absorción de colesterol, procesos antiinflamatorios; los mecanismos de acción incluyen desde interacción con las enzimas del metabolismo intermediario o de modificación del estado fisiológico del consumidor o a través de la regulación de la expresión genética de proteínas específicas (21, 22).

Ácido Linoleico conjugado.

La estructura y composición de ácidos grasos del tejido adiposo difiere con el grado de obesidad y su distribución corporal. Sin embargo, la relación más directa y sólida se encuentra con los ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo en aquellos que no pueden ser sintetizados endógenamente, ya que debido a su estructura son capaces de promover efectos distintos en el organismo, tales como: anticarcinogénesis, anti-diabetogénesis, antiaterogénesis y cambios de composición corporal. El ácido linoleico conjugado (CLA), un ácido graso de la serie omega-6 puede influir positivamente sobre el exceso de grasa corporal. (23).

El CLA no es una molécula única y específica, en realidad es un término que se utiliza para designar una serie de isómeros del ácido linoleico, que poseen dobles enlaces en posición conjugada o contigua, en lugar de tenerlos separados por un grupo metileno, como ocurre con el ácido linoleico. Estos dobles enlaces pueden tener configuración *cis* o *trans*, y pueden estar en las posiciones 8 y 10, 9 y 11, 10 y 12 o 13 y 14. El isómero *cis-9*, *trans-11* es el más abundante y constituye aproximadamente el 80% del total de ácido linoleico conjugado presente en los alimentos en forma natural (24). Otros isómeros presentes en menores cantidades son *trans-10*, *cis-12*; *trans-9*, *trans-11* y *trans-10*, *trans-12* (25).

Las fuentes alimentaria en las que se encuentra el ácido linoleico conjugado de manera natural son los alimentos de origen animal (bovino y ovino), así como sus derivados; sin embargo también se pueden encontrar aunque en proporciones muy inferiores, en aceites vegetales (26).

El CLA también puede producirse en los procesos de hidrogenación parcial que se utilizan en la industria alimentaria para la elaboración de "shortenings" como es el caso de las margarinas. Las cantidades de CLA dependen del tipo de hidrogenación (27).

La formación de CLA es mediante reacciones de isomerización del ácido linoleico (*cis-9*, *cis-12*), que ocurre en el rumen de los animales por acción de diversas bacterias entre las que destaca *Butyrivibrio fibrosolvens*. El isómero *cis-9*, *trans-11* (ácido ruménico), que es el más abundante de todos los isómeros formados, puede ser absorbido e incorporado a los tejidos o biohidrogenado a *trans-11* octadecanoico (ácido vaccénico). El ácido vaccénico después de ser absorbido puede almacenarse como tal o ser convertido en *cis-9*, *trans-11* por la acción del enzima Δ^9 desaturasa, presente no sólo en el intestino sino también en la glándula mamaria y el tejido adiposo (28).

El organismo humano, aunque también incluye la bacteria *B. fibrisolvens* entre su flora intestinal, no puede convertir el ácido linoleico contenido en el aceite de girasol en su isómero conjugado. No obstante, se ha comprobado que en el hombre el ácido linoleico conjugado puede formarse a partir de los ácidos grasos *trans* de la dieta. El contenido de CLA y las proporciones de los isómeros encontrados en los tejidos y en la leche dependen de la naturaleza de la población microbiana presente en el rumen de los animales, así como del tipo de alimentación que se les aporte. Las vacas que pastan en el campo o que son alimentadas con suplementos de aceite de girasol o de soya presentan concentraciones de CLA superiores a las encontradas en animales alimentados con grano o forraje (29). Además, las cantidades de CLA en la leche están sujetas a variaciones estacionales, raza y área geográfica (30).

Efectos benéficos del CLA

Continuamente se publican evidencias científicas sobre los potenciales efectos benéficos para la salud de los dos isómeros principales del CLA, el *cis-9*, *trans-11* y el *trans-10*, *cis-12*. Los primeros reportes sobre los efectos positivos del CLA fueron publicados hace más de 20 años. Los resultados atribuían al CLA un papel reductor de la grasa corporal (31) y también un efecto anticarcinogénico. Desde entonces se han publicado trabajos científicos sobre éstas y otras propiedades atribuidas al CLA como son la reducción de la grasa corporal acumulada, el aumento de la masa magra, la reducción de los síntomas de arteriosclerosis e hipertensión, la

mejora del sistema inmunológico, la reducción de la inflamación y efecto favorecedor de la mineralización ósea, así como su utilidad en la prevención y tratamiento de alergias alimentarias (32, 33, 34).

Algunos autores relacionan el consumo de CLA en la dieta con una alteración en el apetito (hambre, saciedad y plenitud), que resulta en una reducción en la cantidad de alimentos y contenido calórico total ingeridos (35, 36). A pesar de esto, parece que la pérdida de masa grasa no se ve consistentemente influenciada por esta modificación, puesto que en cualquier caso la disminución es muy escasa (37, 38).

Los resultados con respecto al efecto del consumo de CLA en diabetes mellitus tipo 2 son muy controvertidos. Algunos investigadores han encontrado efectos positivos en la sensibilidad a la insulina (39, 40) y otros han reportado incremento en la resistencia a la misma (41, 42).

Mecanismos de acción de CLA

Los estudios realizados sugieren que el CLA inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa, reduciendo la entrada de lípidos en el adipocito, y también afecta la diferenciación de los preadipocitos (43).

El mecanismo de acción del CLA no está claramente definido, éste podría estar mediado por la activación de los receptores PPAR, reguladores de la expresión de los genes involucrados en el metabolismo de lípidos, la señalización de la insulina, la diferenciación adipocítica y la apoptosis. Se ha visto que el CLA es capaz de estimular los tres subtipos de receptores PPAR (α , β , y δ), lo que podría explicar los efectos benéficos demostrados con este ácido graso. También se ha relacionado con la acción de diversas citocinas, como interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (44, 45, 46).

Diversos autores presentan evidencias de que el consumo de CLA genera una reducción de los niveles de triglicéridos y colesterol e incluso un incremento de los valores de HDL (47). En un estudio realizado por Brown y col., 2003, en cultivo de células primarias encontraron que el isómero *trans* 10, *cis* 12 de CLA previene la acumulación de triglicéridos y la diferenciación de los preadipocitos, mientras que con el isómero *cis* 9, *trans* 11 se presenta un incremento de los niveles de triglicéridos (48). Otro estudio realizado por Botelho y col., 2009 desarrollado en ratas, a las cuales se les suplementó con CLA, modificó la composición corporal y los niveles séricos de leptina en ratas recién destetadas (49).

Se han estudiado los mecanismos de acción del CLA sobre la enfermedad coronaria, y se ha sugerido que pudiera ser de forma indirecta a través del control de factores de riesgo asociados o de forma directa reduciendo el impacto de factores proinflamatorios. Arao y col. (2004) observaron que en cultivo de células HepG2 de hepatoma humano el isómero *cis* 9, *trans* 11 muestra un efecto hipolipidémico debido a una disminución de la secreción de la apolipoproteína B (50).

Además del posible efecto en el control de factores de riesgo cardiovascular, se ha postulado la acción teórica del CLA sobre la estabilidad y progresión de la placa de ateroma. En estudios realizados en hamsters se encontró que el isómero *cis* 9, *trans* 11 consumido por 12 semanas puede reducir el riesgo aterogénico, por una disminución en los niveles de depósitos de colesterol en la aorta y por cambios en la expresión de citocinas involucradas en los procesos de formación de la placa ateromatosa (51, 52).

Existen otros trabajos en los que la administración de CLA se relaciona con regresión e incluso resolución de la placa de ateroma, tanto *in vitro* como *in vivo* (53). Por otra parte, Zabala y col. (2006) encontraron que el isómero *trans* 10, *cis* 12 de CLA previene del riesgo aterogénico mediante la inhibición de la enzima lipoproteína lipasa (54).

Perspectivas

Son pocos los países que poseen datos del consumo de CLA en su población, en algunos estudios se ha estimado un consumo promedio entre 150-200 mg/día (55); otros estudios han reportado ingestas de CLA de 212 mg/día en hombres y 151 mg/día en mujeres y en ambos casos el mayor porcentaje correspondió al ácido ruménico (isómeros *cis*-9, *trans*-11 CLA) (56, 57).

El contenido promedio de ácido linoleico en alimentos oscilan entre las siguientes cantidades: carne de res entre 2,9 y 4,3 mg/gr de grasa, quesos entre 2,9 y 7,1 mg/ gr de grasa, los quesos representan el grupo con mayor

cantidad de CLA por gramo de grasa, llegando a ser de hasta 7.96 mg en un tipo de queso azul y la leche de vaca contiene 5,5 mg/ gramo de grasa (58, 59). Estos contenidos de CLA son muy bajos en comparación con los valores reportados para obtener efectos benéficos ya descritos en rango de 2 a 6 g/día (60,61).

Actualmente, en algunos países se encuentran productos adicionados con CLA, en especial productos lácteos (leche, yogurt, queso), se ha encontrado que las condiciones como el pH, la temperatura en el procesamiento de los alimentos puede afectar el contenido de CLA así como la estabilidad de los isómeros bioactivos (62). En Estados Unidos el CLA está aprobado por la FDA como suplemento.

Se sabe que los diferentes isómeros de CLA no actúan de igual manera sobre la composición corporal y propiedades hipolipidémicas, considerando que muchos de los efectos son específicos del tipo de isómero, por lo que actualmente se investiga el modo de acción involucrado en cada uno de los isómeros tanto en cultivos de células así como en animales experimentales (63,64).

En resumen, se observa la necesidad de realizar mayor investigación sobre los efectos metabólicos del CLA para asegurar su efecto sobre la obesidad y las enfermedades relacionadas, pero sobre todo para asegurar que no se presenten efectos adversos en la salud de la población, sus efectos beneficiosos sobre la salud humana se han convertido en un tema muy actual, pero con cierto desconocimiento sobre los estudios científicos al respecto. La investigación desarrollada en animales de experimentación y cultivos celulares es intensa, con resultados muy prometedores; sin embargo, los estudios en humanos aún son escasos y, a veces, contradictorios. Esta divergencia puede estar asociada a las características específicas de población estudiada (composición corporal, edad, estilo de vida); además, las cantidades ingeridas y la duración de los estudios son muy variables y no siempre se especifican los principales isómeros ingeridos.

Resumen.

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La Organización Mundial de la Salud reporta que existen 1,600 millones de adultos con sobrepeso y obesidad, en donde al menos 400 millones de éstos presentan obesidad y cerca de 70 millones de ellos viven en México. Para contrarrestar esta enfermedad se han diseñado diversas estrategias, algunas en el área de alimentos, buscando producir alimentos con menos calorías o con ingredientes que promuevan un mayor gasto energético; uno de los compuestos prometedores es el ácido linoleico conjugado (CLA), el cual tiene efecto en diversos aspectos de la obesidad como son la composición corporal, el aumento de masa magra, la reducción de la masa grasa, entre otros. El CLA es considerado como un aditivo seguro por la FDA y el Codex alimentarius por lo que en algunos países ya existen productos adicionados con CLA, principalmente productos lácteos.

Palabras clave: Ácido linoleico conjugado, CLA, obesidad, consumo.

Abstract

The obesity and the overweight are defined as an excessive accumulation of fat, that excessive accumulation can harmful to the people's health. The World Health Organization (WHO) reports 1,600 million of adults with overweight and obesity, where at least 400 millions presents obesity and near 70 millions of them lives in Mexico. To offset this disease there have been designed diverse strategies, some in the food area, producing low calories food or adding some ingredients that promote the energetic expense; one of that kind of added compounds it is the acid linoleic conjugated (CLA), which has effect in diverse aspects of the obesity, like the corporal composition, the increase of fat-free mass and reduction of the fat mass, among others aspects. Nowadays CLA it's considered by the FDA and the Alimentarius Codex as safe additive, that's why some countries added CLA in their products, principally at lacteal products.

Key words: Conjugated Linoleic Acid, CLA, obesity, consume

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud, nota descriptiva N°311, 2009, disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>, consultado en: marzo del 2010.

2. *Idem.*

3. *Idem.*

4. Hedley A., C. Ogden, C. Johnson, M. Carroll, L. Curtin and K. Flegal. 2009. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. *Journal of American Medical Association*. 291, 2847-2850.

5. Olaiz-Fernández G., J. Rivera-Domarco, T. Shamah-Levy, R. Rojas, S. Villalpando, M. Hernández-Ávila y J. Sepúlveda-Amor. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.

6. Instituto Mexicano del Seguro Social, comunicado de prensa No 193. Julio de 2009. **"Niños y adolescentes obesos y con sobrepeso, con un futuro incierto en salud: IMSS"**, disponible en: <http://www.imss.gob.mx/comunicacion/Comunicados2009/julio.htm>, consultado en: marzo del 2010.

7. Olaiz-Fernández G., *et. al. Op. Cit.*

8. López-Alvarenga J. C. y T. González-García. 2001. Enfermedades asociadas a la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 9, 77-85.

9. Matía P., P. Edurne y L. Alfonso. 2007. "Nutrición y Síndrome metabólico", *Revista Española de Salud Pública* 81: 489-505 N.º 5, disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v81n5/colaboracion5.pdf>, consultado en: marzo del 2010.

10. Uribe F. 2010, Instituto de Salud Pública. Opinión de expertos. disponible en: <http://www.insp.mx/medios/noticias/index.php?art/id:31>, consultado en: marzo del 2010.

11. Sánchez-Castillo C. y P. E Pichardo-Ontiveros, P. López-R., 2004. Epidemiología de la obesidad. *Gaceta Medica Mexicana* 140, S3-S20.

12. Bidlack W. R. 1996. Interrelationship of food, nutrition, diet and health: the National Association of State Universities and Land Grant Colleges White Paper. *Journal of the American College of Nutrition* 15, 422-433.

13. Serrano J. y I. Sánchez. 2008. Tendencias en alimentos funcionales contra la obesidad: ingredientes funcionales, alimentos tecnológicamente modificados y dietas completas. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*. Vol.: 14, 243-254.

14. Caragay A. B. 1992. Cancer-preventive foods and Ingredients. *Food Technology* 46, 65-68.

15. Lane H., D. Nagy-Nero and S. Hendrich. 1999. Position of the American Dietetic Association (ADA): Functional foods. *J. Am. Diet. Ass.* 99(10):1280-81, disponible en: <http://www.eatright.org/About/Content.aspx?id=8354> ; consultado en: abril del 2010.

16. Fereidoon S. 2009. Nutraceuticals and functional foods: Whole versus processed foods. *Trends in Food Science & Technology*. Vol. 20, 9, 376-387

17. Ashwell, M. 2001. Functional Foods: a simple scheme for establishing the scientific basis for all claims. *Public Health Nutrition* 4, 859-863.

18. Ashwell, M. 2004. Conceptos Sobre Los Alimentos Funcionales. International Life Sciences Institute, ILSI Europe Concise Monograph Series, disponible en <http://europe.ilsa.org/file/ILSICMFuncFoodsES5.pdf>, Consultado en: marzo del 2010.

19. Ashwell, M. 2001, *Op. cit.*

20. Gómez Ayala A., 2009. CLA un nuevo ingrediente funcional, *Revista OFFARM*, vol. 28, núm. 2.

21. Martínez J., 2006. Obesidad y alimentos funcionales, ¿Son eficaces los nuevos ingredientes y productos?, Revista de Medicina de la Universidad de Navarra. Vol. 50, nº 4, 2006, 31-38 31.
22. Boschmann M. and F. Thielecke. 2007. The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: A pilot study. Journal of the American College of Nutrition 26, 389S-395S.
23. Baddini A., 2009 Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile, Nutr Hosp. 24(4):422.428.
24. Gómez Ayala, A., *Op. cit.*
25. Portillo M. P. y A. Fernández. 2006. Química, metabolismo y fisiología del ácido linoleico conjugado. Corporación Alimentaria Peñasanta, S.A. España. En: NATURLínea con TONALÍN Libro Blanco. Cap. 3 pp. 31-37.
26. Gómez Ayala, A., *Op. cit.*
27. Jung M. Y. and Y. L. Ha. 1999. Conjugated linoleic acid isomers in partially hydrogenated soybean oil obtained during nonselective and selective hydrogenation processes. Journal of Agriculture and Food Chemistry 47, 704-708.
28. Pariza M. W., Y. Park and M. E. Cook. 2001. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. Progress Lipid Research 40, 283-298.
29. **French, P., C. Stanton, F. Lawless, E. G. O'Riordan, F. J. Monahan, P. J. Caffrey and A. P. Moloney** 2000. Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets. Journal of Animal Science 78, 2849-2855.
30. Nudda, A. M.A. McGuire, G. Battacone and G. Paulina 2005. Seasonal variation in conjugated linoleic acid and vaccenic acid in milk fat of sheep and its transfer to cheese and ricotta J Dairy Sci. 88(4):1311-1319.
31. Pariza M. W., Y. L. Ha 1990. Conjugated dienoic derivatives of linoleic acid: a new class of anticarcinogens. Medicine Oncology Tumor Pharmacotherapy 7, 169-171.
32. Forga, Ll., A. Martínez y M. A. Zulet, 2006. Efectos del CLA sobre tumores. Corporación Alimentaria Peñasanta, S.A., España. NATURLínea con TONALÍN Libro Blanco. Cap. 9 pp. 93-103.
33. Valeille K., J. Férézou, G. Amsler, A. Quignard-Boulangé, M. Parquet, D. Gripois, V. Dorovska-Taran and J. C. Martin. 2005. A cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid-rich oil reduces the outcome of atherogenic process in hyperlipidemic hamster. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 289, 652-659.
34. Gómez Ayala, A., *Op. cit.*
35. Pariza M. W. 2004. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. American Journal of Clinical Nutrition 79, 1132S-1136S.
36. Gaullier J. M., J. Halse and K. Hoye, 2004. Conjugated linoleic acid supplementation for 12 months reduces body fat mass in healthy overweight humans. American Journal of Clinical Nutrition 79, 1118-1125.
37. *Idem.*
38. Wang Y. and P. J. H. Jones. 2006. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. American Journal of Clinical Nutrition 79, 1153S-1158S.

39. Houseknecht K. L., J. P. Vanden Heuvel, S. Y. Moya-Camarena, C. P. Portocarrero, L. W. Peck, K. P. Níkel and M. A. Belury, 1998. Dietary Conjugated Linoleic Acid Normalizes Impaired Glucose Tolerance in the Zucker Diabetic Fatty Rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 244, 678-682.
40. Nagao K., N. Inoue, Y. M. Wang, B. Shirouchi and T. Yanagita. 2005. Dietary Conjugated Linoleic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Zucker (fa/fa) Rats. *Journal of Nutrition* 135, 9-13.
41. Risérus U., B. Vessby, J. Årnlöv and S. Basu. 2004. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *American Journal of Clinical Nutrition* 80, 279-283.
42. Moloney F., T. P. Yeow, A. Mullen, J. Nolan and H. M. Roche. 2004. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* 80, 887-895.
43. Pariza, M. W., *et.al. Op. cit.*
44. Pariza M. W., Y. Park and M. E. Cook. 2000. Mechanisms of Action of Conjugated Linoleic Acid: Evidence and Speculation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 223, 8-13.
45. Brown J. M., M. S. Boysen, S. S. Jensen, R. F. Morrison, J. Storkson, R. Lea-Currie, M. Pariza, S. Mandrup and M. K. McIntosh. 2003. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR γ signaling by CLA in human preadipocytes. *Journal of Lipid Research* 44, 1287-1300.
46. Haro A. y R. Artacho. 2006. Ácido linoleico conjugado: interés actual en nutrición humana. *Medicina Clínica (Barcelona)* Vol.127. 13, 508-515.
47. Lee J. H., K. H. Cho and M. R. Kim. 2005. Antiatherogenic effects of structured lipid containing conjugated linoleic acid in C57BL/6J mice. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 53, 7295-7301.
48. Brown J. M., *et.al. Op. cit.*
49. Botelho A. P., L. F. Santos-Zago and A. C. Oliveira 2009. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocyte culture. *Rev. Nutr.* vol.22, 5, 767-771.
50. Arao K., H. Yotsumoto, S. Y. Han, K. Nagao and T. Yanagita. 2004. The 9cis,11trans,13cis Isomer of Conjugated Linoleic Acid Reduces Apolipoprotein B100 Secretion and Triacylglycerol Synthesis in HepG2 Cells. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 68, 2643-2645.
51. Valeille K., *et.al.* 2005 *Op. cit.*
52. Valeille K., J. Férézou, M. Parquet, G. Amsler, D. Gripois, A. Quignard-Boulangé and J. C. Martin. 2006. The Natural Concentration of the Conjugated Linoleic Acid, cis-9,trans-11 in Milk Fat Has Antiatherogenic Effects in Hyperlipidemic Hamsters. *Journal of Nutrition* 136, 1305-1310.
53. Toomey S., H. Roche, D. Fitzgerald and O. Belton. 2003. Regression of pre-established atherosclerosis in the apoE $^{-/-}$ Mouse by conjugated linoleic acid. *Biochemical Society Transactions* 31, 1075-1079.
54. Zabala A., I. Churruga, A. Fernández-Quintela, V. M. Rodríguez, M. T. Macarulla, J. A. Martínez and M. P. Portillo. 2006. trans-10,cis-12 Conjugated linoleic acid inhibits lipoprotein lipase but increases the activity of lipogenic enzymes in adipose tissue from hamsters fed an atherogenic diet. *British Journal of Nutrition* 95, 1112-1119.
55. Jiang J., A. Wolf and B. Vessby. 1999. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *American Journal of Clinical Nutrition* 70, 21-27.

56. Ritzenthaler, K. L., M. K. McGuire, R. Falen, T. D. Shultz, N. Dasgupta and M. A. McGuire. 2001. Estimation of conjugated linoleic acid intake by griten dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *Journal of Nutrition* 131, 1548-1554.
57. Haro A. y R. Artacho *et. al.*, *Op. cit.*
58. Ritzenthaler, K. L., *et. al.*, 2001 *Op. cit.*
59. Gómez Ayala A., *Op. cit.*
60. Risérus U., *et. al.*, *Op. cit.*
61. Gaullier J., *et.al. Op. cit.*
62. Fontecha J., y L.M. Rodríguez-Alcalá. 2006. Aspectos Tecnológicos del Tonalín-CLA. Evaluación de la composición lipídica de derivados lácteos suplementados con Tonalín-CLA. Corporación Alimentaria Peñasanta, S.A., España. NATURLínea con TONALÍN Libro Blanco. Cap. 5 pp. 53-62.
63. Brown J. M., *et.al. Op. cit.*
64. Wang Y. and P. J. H. Jones, 2006. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *American Journal of Clinical Nutrition* 79, 1153S-1158S.