

Les acides linoléiques conjugués :

1. Intérêts biologiques en nutrition

A. TROGELER-MEYNADIER* et F. ENJALBERT

École Nationale Vétérinaire, Département Élevage et Produits, Laboratoire d'Alimentation, 23 chemin des Capelles, BP 87614, 31076 Toulouse Cedex - France.

* Auteur chargé de la correspondance : a.meynadier@emvt.fr

RÉSUMÉ

Les CLA (Acides Linoléiques Conjugués) sont des isomères de position et géométriques de l'acide linoléique. Parmi eux, le *c9t11*-CLA et le *t10c12*-CLA, présentent des actions biologiques intéressantes, qui pourraient être exploitées en diététique humaine. Retrouvés en relativement grande quantité dans les productions animales issues de ruminants, et surtout dans les produits laitiers, ces deux isomères sont capables de limiter l'induction et le développement de tumeurs malignes, de stimuler les réponses immunes et de favoriser la croissance et le développement osseux. En outre, en orientant le métabolisme vers l'utilisation périphérique des substrats lipidiques et glucidiques aux dépens des voies de stockage ou de synthèse, en diminuant la cholestérolémie et la production des éicosanoïdes, ces composés pourraient contribuer au traitement et/ou à la prévention de l'obésité, du diabète sucré et de l'athérosclérose. Bien que les effets des CLA aient été démontrés chez les animaux ou *in vitro*, à l'exception d'un rôle possible dans la prévention du cancer, ces activités biologiques potentielles restent encore très discutées chez l'homme.

Mots-clés : CLA - produits laitiers - cancer - obésité - diabète sucré - athérosclérose.

SUMMARY

Conjugated Linoleic acids (CLA) : biological interests in nutrition. By A. TROGELER-MEYNADIER and F. ENJALBERT.

CLA (Conjugated Linoleic Acid) is a group of positional and geometric isomers of linoleic acid. Among them, the *c9t11*-CLA and the *t10c12*-CLA, which are found in great quantities in ruminant productions, mainly in dairy products, exhibit some interesting biological properties. They are able to limit the induction and the extension of malignant tumours, to stimulate immune functions and to promote growth, and particularly bone development. Furthermore, they amplify peripheral tissue utilisation of lipids and carbohydrates and simultaneously lower the corresponding metabolic pathways of synthesis and storage, and also decrease cholesterolemia and eicosanoid productions. Because of these biological actions, these compounds would be used for treatment or prevention of obesity, atherosclerosis and mellitus diabetes. Although their effects were clearly demonstrated *in vitro* and in animal studies, their potential applications in human medicine, except in cancerology, are still debated.

Keywords : CLA - dairy products - cancer - obesity - mellitus diabetes - atherosclerosis.

Introduction

Les CLA (Acides Linoléiques Conjugués) sont des isomères géométriques et positionnels de l'acide *cis* Δ 9 *cis* Δ 12 octadécadiénoïque ou acide linoléique (*c9c12*-C18:2). Parmi ces isomères le *c9t11*-CLA et le *t10c12*-CLA sont majoritaires dans les aliments consommés par l'homme et seraient les isomères CLA biologiquement actifs. La configuration et/ou la position des doubles liaisons joueraient un rôle important dans leur efficacité biologique. Par exemple, le *c9c12*-C18:2 à fortes concentrations alimentaires favorise la carcinogenèse sur les animaux de laboratoire, alors que le *c9t11*-CLA inhibe la carcinogenèse, même à des concentrations alimentaires extrêmement basses. Or ces deux acides gras ne se différencient que par la position et la configuration de leurs doubles liaisons [49].

Dès 1985, PARIZA et HARGRAVES [76] remarquèrent que la viande grillée de bœuf contenait un modulateur de la mutagenèse qui, extrait par solvant organique, inhibait le développement et la prolifération de papillomes chimio-induits. En 1987, HA *et al.* [28] au cours de leurs études sur les amines hétérocycliques (puissants carcinogènes) issues de la viande de bœuf grillée, ont noté un effet paradoxalement anti-carcinogène de cette viande grillée. Ils ont purifié l'extrait utilisé de viande afin d'identifier la molécule res-

ponsable et ont mis en évidence des CLA. Dès lors, de nombreuses équipes ont recherché les propriétés bénéfiques de ces molécules sur la santé humaine, et ont testé leurs effets sur de nombreuses maladies : cancer, athérosclérose, obésité, diabète ... Parallèlement, des dosages des teneurs en CLA ont été effectués dans les aliments consommés couramment par l'homme. Les aliments d'origine animale et surtout les produits laitiers se sont avérés les plus riches en CLA.

Cette synthèse bibliographique se propose de faire le point sur l'état d'avancement des connaissances concernant les CLA, en particulier sur les aliments susceptibles de contenir des CLA et sur leurs propriétés diététiques (actions anticancéreuses, lipolytiques, antiathérosclérotiques ...). Dans cet article, les sources alimentaires possibles de CLA seront tout d'abord exposées, puis, dans les 2^{ème} et 3^{ème} parties, les propriétés anticancéreuses des CLA et leurs actions sur la composition corporelle et la croissance seront respectivement présentées, tandis que le dernier chapitre aborde d'autres implications potentielles plus sporadiques des CLA en diététique.

Sources alimentaires de CLA

Le tableau I présente les teneurs en CLA de quelques aliments couramment consommés par l'homme. La source ali-

mentaire naturelle la plus riche en CLA est la matière grasse du lait [74], où l'isomère majoritairement représenté (environ 80%) est le *c9t11*-CLA [15, 83]. Parmi les produits laitiers, les plus riches sont les fromages, le beurre et le ghee (= beurre de beurre utilisé comme matière grasse en Inde).

La deuxième source des CLA est la viande de ruminants [15, 26], qui en contient au moins trois fois plus que la viande des non ruminants (porcs, volailles) [35], à l'exception de celle du dindon. Chez ce dernier, des fermentations dans l'intestin postérieur conduisent à la formation relativement importante de CLA [49], et particulièrement d'isomère *c9t11*-CLA (76 % du CLA).

D'autre part, il existe chez l'homme une synthèse endogène de *c9t11*-CLA à partir de l'acide *trans*-vaccénique (*t11*-C18:1), qui complète les apports exogènes (c'est-à-dire alimentaires) de CLA [104] : environ 19 % du *t11*-C18:1 serait converti en *c9t11*-CLA chez l'homme, ce qui souligne l'intérêt d'augmenter la teneur des aliments non seulement en CLA mais également en *t11*-C18:1.

Aliment	% de CLA*/MG*	% de <i>c9t11</i> -CLA /CLA*	Références
Lait de vache	0,55	82	[15]
Lait concentré	0,7	82	[15]
Yaourt	0,17 – 0,48	82	[15]
Fromage	0,29 – 0,71	80 – 95	[15]
Crème	0,38	88	[15]
Beurre	0,47	88	[15]
Glace	0,36	86	[15]
Ghee	2,5 – 2,8	nd	[82]
Bœuf	0,29 – 0,43	85	[15]
Agneau	0,56	92	[15]
Veau	0,27	84	[15]
Porc	0,06	82	[15]
Poulet	0,09	84	[15]
Dindon	0,25	76	[15]
Œuf	0,06	82	[15]
	0,05		[82]
Fruits de mer	0,05	nd	[15]
Poisson	0,01 – 0,07	nd	[15]
Huile végétale	0,26	43 (40% <i>c10t12</i>)	[15]
Suif de bœuf		84	

TABLEAU I. — Concentration en CLA et proportion d'isomère *c9t11*-CLA dans la matière grasse de divers aliments. * CLA : Conjugated Linoleic Acide ; MG : Matière Grasse.

Propriétés anticancéreuses

MISE EN ÉVIDENCE

En 1987, HA *et al.* [28] avaient démontré qu'un apport de CLA était capable d'inhiber l'initiation de tumeurs épidermiques chimio-induites chez la souris, en application locale.

Puis en 1990, ils ont mis en évidence l'action des CLA par voie alimentaire sur des tumeurs chimio-induites de l'estomac chez la souris [29].

IP *et al.* [35] ont noté un effet inhibiteur des CLA par voie orale sur des tumeurs mammaires chimio-induites malignes et bénignes mammaires de rattes. Ils obtinrent les mêmes résultats avec une bien plus forte dose d'agent carcinogène en 1994 [37]. D'autre part, ils ont remarqué que la réduction du nombre de tumeurs était proportionnelle à la dose de CLA ingérée : dès 0,1 % de CLA dans la ration, la fréquence des cancers était diminuée significativement et une inhibition maximale était obtenue avec 1 % de CLA, cette dose-seuil d'activité étant due probablement à une capacité limitée de métaboliser les CLA en produits actifs. Par ailleurs, ces mêmes auteurs ont constaté que l'administration de CLA à des femelles avant maturation de la glande mammaire, a rendu ce tissu moins sensible à une future transformation néoplasique [37]. Les CLA ont donc eu une action préventive sur l'initiation cancéreuse bien que l'animal ait ingéré du CLA pendant une période courte (maturation de la glande mammaire) et antérieure à l'induction du cancer. Par contre, l'action des CLA sur la promotion tumorale nécessiterait une ingestion continue de CLA.

Ainsi, l'ingestion de CLA permet d'inhiber efficacement plusieurs cancers, induits chimiquement *in vivo*, notamment le cancer du colon de rat [58] et le cancer prostatique chez la souris [13]. Pour ce dernier, l'apport de CLA a induit une diminution notable de la taille des tumeurs, ainsi qu'une réduction des métastases pulmonaires. HUBBARD *et al.* [34] notèrent aussi que les CLA inhibaient significativement l'implantation de métastases pulmonaires chez des souris greffées par des tumeurs mammaires malignes, avec une efficacité comparable à celle de l'indométhacine (agent chimiothérapeutique puissant).

Ces études ont utilisé des mélanges d'isomères CLA de synthèse. BAUMAN *et al.* [5] ont produit un beurre riche en *c9t11*-CLA par manipulation alimentaire (ration riche en matière grasse insaturée) et sélection de lait. Sur le cancer mammaire de rate [40], le *c9t11*-CLA contenu dans ce beurre s'est avéré un inhibiteur tout aussi efficace que le *c9t11*-CLA de synthèse.

Néanmoins, ces résultats restent controversés, bien qu'il existe peu d'études n'arrivant pas à mettre en évidence cet effet anti-carcinogène face aux très nombreuses études ayant prouvé son efficacité. Par exemple, WONG *et al.* [108] n'ont pas décelé d'action inhibitrice des CLA sur le développement d'une tumeur mammaire maligne greffée chez des souris balb/c. Toutefois, il s'agissait d'une tumeur extrêmement agressive et ils ont observé une stimulation significative de la réponse immune. De même, HANSEN PETRIK *et al.* [30] n'ont pas mis en évidence d'effet des CLA sur un modèle génétique de tumorigénèse intestinale de souris (Souris *Apc* min/+), malgré une ration supplémentée à 3% en CLA. La mutation du gène *Apc* a pu empêcher l'action anti-carcinogène des CLA, même administrés à forte dose. Par ailleurs, les CLA seraient dépourvus d'efficacité sur les lésions primaires du cancer colique de type ACF (Foyers de Cryptes Aberrantes) chez le rat [24]. De plus, l'isomère *t10c12*-CLA

pourrait même promouvoir le cancer du colon chez la souris [87]. Une étude récente menée par KILIAN *et al.* [50] chez le hamster, n'a pas réussi à démontrer les effets protecteurs des CLA sur le développement des adénocarcinomes pancréatiques.

Ces divergences pourraient s'expliquer par une éventuelle spécificité d'action des CLA en fonction du tissu et par l'état plus ou moins avancé de transformation maligne des cellules. Par exemple, l'apport de CLA protégerait le colon distal de la carcinogénèse, mais pas le colon proximal, ni le caecum chez le rat [115]. Cette spécificité d'action pourrait rendre compte de l'hétérogénéité des résultats obtenus lors d'études menées sur la tumorigénèse intestinale.

En conséquence, les CLA sont les seuls acides gras reconnus capables d'inhiber la carcinogénèse sur les animaux par l'Académie Nationale des Sciences aux USA (NRC, 1996).

Chez l'homme, différentes études ont démontré les propriétés anticarcinogènes des CLA sur des cultures de cellules cancéreuses humaines : mélanome malin, cancer colorectal, cancer du sein [16], adénocarcinome pulmonaire [90], leucémie, cancer de la prostate [22], hépatome, mésothéliome, glioblastome, et cancer des ovaires [84]. D'autre part, quelques études cliniques épidémiologiques ont mis en évidence une diminution de la proportion de cancers du sein chez les femmes consommant davantage de produits laitiers, riches en CLA [83]. C'est notamment le cas des femmes indiennes qui consomment beaucoup de ghee (ou graisse de beurre), très utilisé pour la cuisine en Inde [83]. En Finlande, une étude menée entre 1992 et 1995 a mis en évidence un effet protecteur des CLA contenus dans les aliments, contre le cancer du sein chez les femmes post-ménopausées [2]. Mais une étude épidémiologique plus récente de VOORRIPS *et al.* [105] n'a pas trouvé de lien entre l'ingestion de CLA et le développement du cancer du sein chez les femmes post-ménopausées aux Pays-Bas. Aussi son efficacité dans la prévention du cancer chez l'homme est encore très discutée.

MÉCANISMES D'ACTION

Jusqu'à récemment, le *c9t11*-CLA était considéré comme l'isomère biologiquement actif [29, 35]. Mais IP *et al.* [42], PALOMBO *et al.* [75] et CHEN *et al.* [14] ont montré que le *t10c12*-CLA et le *c9t11*-CLA avaient la même efficacité dans la prévention du carcinome mammaire chez la rate, du cancer de la prostate chez le rat et du cancer de l'estomac chez la souris. Par contre, le *c9t11*-CLA n'a eu aucun effet sur le cancer du colon *in vitro* [51] et *in vivo* chez le rat [75], alors que le *t10c12*-CLA inhibait sa progression tumorale. En fait d'après YU *et al.* [118], le *c9t11*-CLA et le *t10c12*-CLA n'ayant pas les mêmes propriétés cinétiques et thermodynamiques, ils engendreraient des actions biologiques différentes. Ainsi ces deux isomères CLA pourraient agir séparément ou ensemble contre le cancer.

Actions sur l'initiation tumorale (figure 1)

Actions anti-oxydantes et inhibition des éicosanoïdes :

IP *et al.* [35] ont démontré qu'*in vivo* l'inhibition de la carcinogénèse mammaire par l'ingestion de CLA était partiellement dépendante de l'inhibition du stress oxydatif.

L'addition de CLA a entraîné une diminution de la production d'agents pro-oxydants, notamment par inhibition de la NO-synthétase [44] et de la peroxydation des lipides [38]. En tant qu'antioxydants, les CLA protégeraient les cellules contre les dommages créés par des agents oxydants [29, 35]. Pour LIVISAY *et al.* [60], cette diminution des produits très cytotoxiques issus de l'oxydation des lipides, ne résulterait pas directement de l'action anti-oxydante des CLA mais plutôt d'une diminution des acides gras polyénoïques type acide arachidonique induite par l'apport des CLA.

Les éicosanoïdes, notamment les prostaglandines E2 et F2 α , et les leucotriènes B4 et C4, régulent différents processus requis pour la tumorigénèse, notamment la prolifération cellulaire (induction de l'ornithine décarboxylase et de la synthèse d'ADN) et de l'inflammation (réponse immunitaire locale et systémique) [6]. Or LIU *et al.* [59] ont reporté qu'une supplémentation en CLA (à 1,5 % du poids vif) réduisait significativement la synthèse de prostaglandines (d'environ 50%), en particulier de type E2, chez les kératinocytes murins. Les CLA sont capables d'inhiber la biosynthèse de l'acide arachidonique et de compromettre ainsi l'obtention secondaire des éicosanoïdes [7, 59] en entrant en compétition avec le composé parental lors de l'étape d'élongation [7, 8, 59] ou en inhibant directement les désaturases [8, 42]. De plus, les CLA réduisent directement la synthèse des prostaglandines : BULGARELLA *et al.* [12], IWAKIRI *et al.* [44] et LIEW *et al.* [58] ont montré que ces composés inhibaient directement l'activité catalytique des cyclooxygénases (Cox1 et Cox2), probablement au travers d'un mécanisme d'inhibition compétitive avec l'arachidonate [12]. En complément, ils limitent aussi la production plaquettaire de thromboxane A2 (cf. infra), ce qui leur confère des propriétés anti-aggrégantes.

Par contre, HANSEN PETRIK *et al.* [30] n'ont noté aucun effet significatif d'une supplémentation en CLA sur les teneurs tissulaires en prostaglandines chez la souris *Apc*

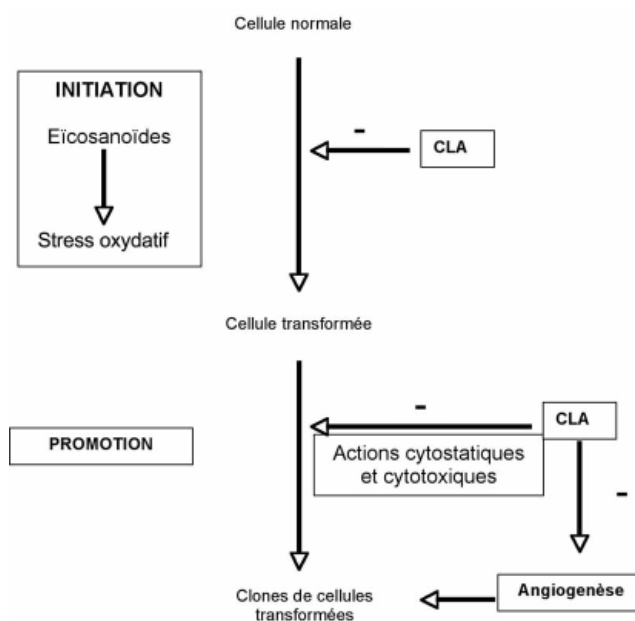


FIGURE 1. — Actions anti-cancéreuses des CLA (Conjugated Linoleic Acid).

min/+. Là encore la mutation du gène *Apc* pourrait avoir empêché l'action des CLA.

Actions sur la mutagenèse

Les CLA pourraient inhiber les mutations génétiques, donc l'initiation du processus carcinogénique, soit en modulant le métabolisme des agents mutagènes [28, 58], soit en empêchant la fixation du métabolite actif sur l'ADN [45, 58]. Dans le cas des amines hétérocycliques, les CLA agiraient soit en diminuant l'activité enzymatique microsomiale Cytochrome P450, catalysant la formation du métabolite N-hydroxylé actif [28], soit en empêchant la formation d'un adduit avec l'ADN [45], soit les deux [58].

Ces hypothèses suggèrent que les CLA inhibent la réalisation de la première phase de la carcinogénèse : l'initiation. Certains auteurs ont proposé d'autres alternatives, notamment une action sur la promotion du cancer.

Actions sur la promotion tumorale (figure 1)

Actions sur l'angiogénèse

L'action anticancéreuse des CLA pourrait être liée à une inhibition, démontrée *in vivo* et *in vitro* [66], de l'angiogénèse, qui favorise la croissance tumorale et l'apparition de métastases. L'expression du bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor), qui est un puissant inducteur de la prolifération des cellules endothéliales exprimé par de nombreuses tumeurs, serait diminué par les CLA [66].

Actions cytostatiques

Les CLA pourraient aussi inhiber les phases de prolifération cellulaire cancéreuse locale et métastatique [6, 36], *via* un blocage de la synthèse d'ADN et/ou des protéines la régulant [8]. Notamment, une diminution de l'accumulation de l'ARNm codant pour *c-myc*, protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et dans la prolifération cellulaire, a été mise en évidence par KAVANAUGH *et al.* [47]. De même, les concentrations intracellulaires de certaines enzymes, considérées comme des marqueurs de prolifération, comme la protéine kinase C [6, 39] et l'ornithine décarboxylase [59], seraient réduites sous l'action des CLA. Mais là encore, les expériences manquent de répétabilité, et PARK *et al.* [80] n'ont noté aucun effet du CLA sur les enzymes de prolifération cellulaire.

Par ailleurs, d'après DURGAM et FERNANDEZ [23], l'addition de CLA inhiberait la croissance des cellules portant un récepteur à œstrogène, et donc n'aurait aucun effet sur la croissance de celles qui n'en portent pas. Ainsi les CLA seraient capables d'interférer avec une voie mitogénique régulée par voie hormonale. YANG *et al.* [116] obtinrent des résultats approchants lors de leurs travaux sur des rats mâles et femelles, avec une inhibition complète de la tumorigénèse rénale chez les femelles mais pas chez les mâles.

Actions cytotoxiques et apoptogènes

En outre les CLA auraient des actions oxydantes et cytotoxiques spécifiques sur les cellules cancéreuses [6]. SCHONBERG et KROKAN [90] ont observé que l'inhibition de la multiplication des cellules cancéreuses induite par

les CLA était associée à une augmentation de la peroxydation des lipides. De façon similaire, O'SHEA *et al.* [72] ont également rapporté qu'un stress oxydatif survenait en parallèle d'une diminution de 90% du nombre de cellules humaines du cancer du sein, en culture, exposées à un lait enrichi en CLA. Cependant, ils ont constaté, sur des modèles de culture de cellules cancéreuses pulmonaires et coliques, que les systèmes antioxydants (activation des superoxydes dismutases, catalases, glutathion peroxydases) étaient sollicités, parallèlement à l'augmentation de la peroxydation des lipides conduisant à la mort cellulaire [71]. Ces données indiquent par conséquent que la cytotoxicité des CLA est corrélée à l'intensité de la peroxydation lipidique et que les systèmes enzymatiques antioxydants sont insuffisants pour leur protection. Cependant, YAMASAKI *et al.* [112] ont noté qu'une supplémentation en CLA chez des rats sains augmentait également la peroxydation lipidique hépatique, mais ne produisait pas de diminution du nombre d'hépatocytes. En fait, l'apport de CLA rendrait les cellules cancéreuses plus sensibles au stress oxydatif au point de produire un effet cytotoxique [21].

Lors d'une étude sur des cellules épithéliales mammaires normales de rats, IP *et al.* [39] ont montré un effet inhibiteur des CLA sur la croissance cellulaire par réduction de la synthèse d'ADN et stimulation de l'apoptose. En 2000, ces mêmes auteurs [41] ont confirmé l'action apoptogène des CLA sur des cellules mammaires cancéreuses de rates, qui seraient surtout sensibles en début de carcinogénèse. Cette action directe des CLA préviendrait le cancer par sa capacité à réduire la densité épithéliale mammaire et à contenir la prolifération des cellules initiées. Cet effet apoptogène serait lié à l'activation du PPAR γ par les CLA [61]. Ce récepteur nucléaire initierait alors le processus apoptotique en réprimant le gène *bcl-2* de résistance à l'apoptose [8].

Composition corporelle et croissance

EFFETS DES CLA SUR LA COMPOSITION CORPORELLE

Les CLA sont capables de modifier la composition corporelle des individus, en augmentant la masse maigre au détriment de la graisse [74]. Cette variation peut être sans effet sur le poids vif [64] ou entraîner une perte de poids [70, 86], et peut s'accompagner d'une diminution de l'ingéré [64, 106] ou pas [20, 73].

Ces effets remarquables et potentiellement utilisables dans la lutte contre l'obésité ont été démontrés sur diverses espèces animales : souris [70, 78], rat [22], poulet [22], lapin [19], porcelet [73], agneau [65], mais restent encore très discutés chez l'homme. L'isomère responsable de cette propriété antigrasse serait le t10c12-CLA [81]. Certaines études ont mis en évidence une diminution du taux de graisse corporelle chez des hommes en bonne santé après ingestion de CLA [92, 99], alors que d'autres n'ont décelé aucun effet significatif [54, 119]. En fait, chez l'homme, les effets d'une

supplémentation en CLA sont très variables suivant les individus et en général de faible amplitude. De surcroît la plupart de ces études ont utilisé des doses plus faibles que celles utilisées chez les animaux (en moyenne 27 mg / kg poids vif chez l'homme contre 240 mg / kg poids vif chez le porc par exemple [107]).

En outre, de nombreux facteurs peuvent interférer avec cette propriété métabolique des CLA : c'est le cas de la teneur en graisse et de la composition de la ration en acides gras différents des CLA [94], de l'espèce (par exemple, le hamster répond mieux que le rat [52]), de l'état physiologique [94] ou pathologique du sujet (des patients humains atteints de diabète sucré de type 2 [9] ou obèses [88], répondent à une supplémentation en CLA par une réduction significative de leur masse graisseuse), et du type de culture cellulaire utilisé (cellules primaires ou clones cellulaires) [62]. Par contre, l'apport de CLA ne préviendrait pas la reprise de poids suite à un régime, chez l'homme [46] ou chez des rats obèses ayant perdu 20 % de leur poids suite à un régime restrictif [11]. L'action « antigraisse » des CLA s'exercerait essentiellement dans le foie et le tissu adipeux blanc, mais pas dans le tissu adipeux brun [109]. Ainsi, les CLA auraient une action préventive sur l'obésité, mais ne permettraient pas de la combattre une fois installée. Enfin, POULOS *et al.* [85] ont mis en évidence chez le rat que la réponse à une supplémentation en CLA serait dépendante du sexe (baisse de la graisse chez la femelle et augmentation du muscle chez le mâle), de l'âge et de la durée de la supplémentation.

EFFETS DES CLA SUR LA CROISSANCE

En outre, les CLA modulent également la croissance du jeune. Des rates supplémentées en CLA durant la gestation et la lactation ont donné naissance à des petits ayant des poids plus élevés et une croissance postnatale plus rapide que ceux des animaux contrôles [107]. Cet effet sur la croissance serait plutôt dû à l'isomère *c9t11*-CLA [77].

Chez les poussins et les jeunes rats [22], les CLA amplifient la croissance osseuse en induisant la synthèse du facteur de croissance insuline-like (IGF) et en contrôlant la production locale des prostaglandines. En effet, à fortes concentrations la prostaglandine E2 réprime localement la synthèse des protéines osseuses. Les CLA en réduisant considérablement la production de prostaglandines (cf. *supra*) accélèrent donc la construction osseuse.

MÉCANISMES D'ACTION (figure 2)

Actions sur le métabolisme lipidique et sur la dépense énergétique

L'action « antigraisse » des CLA repose sur l'orientation du métabolisme lipidique vers l'utilisation périphérique des lipides à des fins énergétiques. En effet, plusieurs enzymes et protéines impliquées dans la lipogenèse ou dans le transport et la distribution des acides gras d'origine exogène ou synthétisés *de novo* dans le foie sont réprimées sous l'action des CLA.

C'est le cas de l'acétylCoA carboxylase dans le foie et le tissu adipeux [19], la sterylCoA désaturase dans le foie [79], l'acide gras synthétase, la LPB (Lipid Binding Protein) dans les adipocytes [48] pour la lipogenèse et de la lipoprotéine lipase [73, 78, 81], de l'apolipoprotéine B [117], et des VLDL [94] pour les protéines de transport. À l'opposé, la lipomobilisation des acides gras stockés dans les adipocytes serait amplifiée par activation des lipases tissulaires [107] qui catalysent l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et acides gras exportés dans la circulation générale. De même, la carnitine palmitoyl transférase serait activée et favorise le transfert dans les mitochondries des acides gras en vue de leur dégradation par la β -oxydation.

Ainsi, les CLA entraînent une augmentation de la dépense énergétique, en maintenant notamment un quotient respiratoire bas la nuit, lié à l'oxydation accrue des graisses, associée à une augmentation significative de la consommation d'oxygène [70, 73, 106]. Les animaux ayant reçu des CLA continuent à brûler des graisses la nuit pendant que les témoins oxydent plutôt des glucides [22].

Ces différents travaux ont démontré que les CLA étaient capables de réduire les graisses corporelles par divers mécanismes, incluant la diminution de l'énergie ingérée, l'augmentation du catabolisme lipidique, et une inversion dans le combustible nocturne. TERPSTRA *et al.* [98] ont de même noté chez la souris qu'une supplémentation en CLA entraînait une diminution du stockage des lipides et une augmentation des dépenses énergétiques, mais également une augmentation des pertes d'énergie dans les excréta (urine et fèces).

Actions sur la différenciation et la prolifération adipocytaires

La réduction des graisses corporelles observée lors d'une

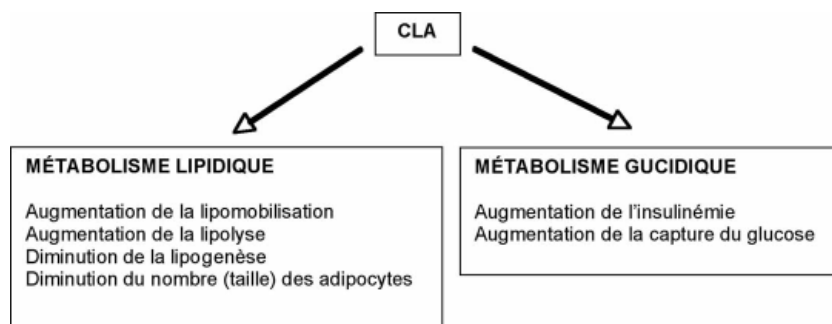


FIGURE 2. — Actions des CLA (Conjugated Linoleic Acid) sur les métabolismes lipidique et glucidique.

supplémentation alimentaire en CLA, pourrait aussi être attribuée à l'inhibition de la prolifération [25] et de la différenciation des préadipocytes [48]. Alors que le *c9c12-C18:2* est considéré comme un puissant inducteur de la différenciation des fibroblastes en adipocytes, les CLA, de configurations proches du *c9c12-C18:2*, joueraient le rôle d'antagonistes dans la différenciation adipocytaire [65].

De plus, EVANS *et al.* [25] et MINER *et al.* [64] ont montré que la diminution du nombre d'adipocytes pourrait résulter de l'action apoptogène des CLA. Néanmoins, la réduction de la taille des bourrelets graisseux induite par les CLA, pourrait également être due à une diminution de la taille des adipocytes [3]. Par ailleurs, CORINO *et al.* [19] ont noté une augmentation des concentrations plasmatiques de leptine chez des lapins recevant une ration enrichie en CLA. Comme la leptine intervient dans le contrôle de l'obésité en régulant le centre nerveux de la satiété, elle participerait à l'action « anti-obésité » des CLA. Mais d'autres études [102, 110] ont à l'inverse noté une diminution des concentrations circulantes de leptine ainsi que dans le tissu adipeux : comme les CLA réduisent le nombre d'adipocytes, il s'ensuit une diminution de la production de leptine, sécrétée par les adipocytes.

Actions sur le métabolisme glucidique et propriétés antidiabétiques

Les variations des concentrations circulantes de leptine réguleraient la sécrétion pancréatique d'insuline. Ainsi une diminution de la concentration plasmatique de leptine pourrait être à l'origine de l'hyperinsulinémie provoquée par l'ingestion de CLA chez la souris [102]. L'administration de CLA induit également chez les rats prédiabétiques [93] ou diabétiques [33] une élévation de l'insulinémie et renforce les effets hypoglycémiantes de cette hormone en augmentant très significativement la capture musculaire du glucose circulant [31]. Ainsi, en participant à la régulation de la production insulinaire et en favorisant l'utilisation périphérique du glucose, notamment par les muscles, les CLA pourraient être utilisés dans le traitement des diabètes sucrés insulino-dépendants en phase d'installation, et dans la prévention des diabètes sucrés insulinoindépendants ou insulino-résistants (type 2 du diabète sucré). Dans ces derniers cas, on observe en effet une hyperglycémie chronique due à une utilisation tissulaire insuffisante du glucose. Ce trouble primaire est en général observé sur des sujets obèses dont les cellules, musculaires en particulier, présentent un nombre insuffisant de récepteurs membranaires à l'insuline suite à une modification de la composition en acides gras des phospholipidiques membranaires, ce qui réduit considérablement la capture périphérique du glucose. Cette hyperglycémie chronique conduit à une stimulation pancréatique permanente provoquant une sécrétion accrue et continue d'insuline, se traduisant par une hyperinsulinémie. Mais en raison de l'incapacité des cibles cellulaires à utiliser le glucose, l'hormone circulante reste inefficace. Or, en raison de la promotion de la capture musculaire du glucose, et de leurs propriétés « anti-obésité » (cf. *supra*), les CLA participent à la restauration de l'efficacité hormonale même si parallèlement, ils renforcent le statut hyperinsulinique du sujet [17]. Bien

qu'HENRIKSEN *et al.* [31] aient attribué ce rôle antidiabétique à l'isomère *t10c12*, ce serait plutôt l'isomère *c9t11* qui en serait responsable. En effet, plusieurs études ont montré que l'isomère *t10c12* présentait au contraire des effets hyperglycémiantes susceptibles de renforcer, voire de déclencher un état d'insulinorésistance [17, 89, 103].

Autres propriétés

PROPRIÉTÉS ANTISCLÉROTIQUES (figure 3)

Plusieurs études ont souligné les effets antiathérosclérotiques des CLA. Chez le lapin, un supplément alimentaire de 0,05 % suffit à prévenir la formation des dépôts graisseux dans les artères [56], et une dose 20 fois plus élevée de CLA entraînent une régression des lésions athérosclérotiques pré-existante de 30 % [55].

NICOLOSI *et al.* [68] chez le hamster et LEE *et al.* [57] chez le lapin, ont constaté une diminution des concentrations sériques en cholestérol total, en LDL-cholestérol et en triglycérides. Chez l'homme, les concentrations plasmatiques en triglycérides et en VLDL-cholestérol, ont également chuté chez 51 patients soumis à une supplémentation en CLA de 3 g pendant 8 semaines [69]. Ces propriétés hypocholestérolémiantes des CLA, en limitant la formation de dépôts graisseux aortiques, assurent un effet cardioprotecteur.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués : THOMAS YEUNG *et al.* [100] ont reporté une diminution de l'activité de l'acylCoA:cholestérol acyltransférase intestinale, impliquée dans l'absorption du cholestérol et son stockage (hépatique). Selon STANGL [94], les CLA pourraient directement limiter la biosynthèse du cholestérol, en inhibant la 3-hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase.

Le *t10c12*-CLA serait l'isomère responsable de cette action hypocholestérolémiante [107]. Mais cette propriété reste controversée, notamment chez l'homme [10] et chez la souris [67]. A l'heure actuelle, on ne peut pas conclure que les CLA protégeraient efficacement de l'athérosclérose.

Par ailleurs, les isomères *c9t11*-CLA et *t10c12*-CLA, utilisés individuellement ou conjointement, inhibent l'aggrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique et le collagène, en limitant la synthèse de thromboxane A₂ (facteur proaggrégant), par blocage de la TxA₂ synthétase [101]. Cette propriété antiaggrégante limite la formation de thrombus sur les parois vasculaires. De ce fait, en freinant le déve-

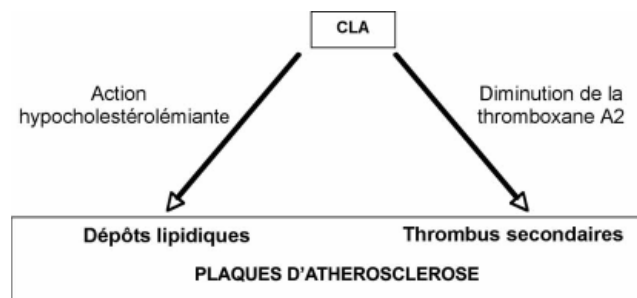


FIGURE 3. — Actions anti-sclérotiques des CLA (Conjugated Linoleic Acid).

loppement des plaques d'athérosclérose lié à des formations thrombotiques secondaires, l'action des CLA sur la synthèse des thromboxanes renforce leur potentielle action antiathérosclérotique.

EFFETS SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les CLA stimulent les fonctions immunitaires [22], participant aux réactions de défense contre les agents pathogènes et les tumeurs. La prolifération et l'activité cytotoxique des lymphocytes, ainsi que les activités phagocytaires des macrophages seraient amplifiées chez le porc [4], la souris [63], le rat et le poulet [18]. De plus, lors d'une supplémentation alimentaire en CLA, la production d'immunoglobulines A, G et M est augmentée chez ces mêmes espèces [53, 97, 107, 111]. En outre, les CLA préviennent l'anorexie [63] et les pertes de poids [18] liées aux effets cataboliques induits par la stimulation immunitaire, notamment chez le porc [32] et chez le poulet [96]. Lors d'infections bactériennes coliques chez le porc [32], les CLA ont induit une meilleure résistance de l'organisme et ont limité l'extension des lésions tissulaires. Ces effets anti-inflammatoires sont liés à l'inhibition de la production d'éicosanoïdes (cf. supra).

Les deux isomères *t10c12*-CLA et *c9t11*-CLA seraient impliqués [113] : le *t10c12*-CLA stimulerait les lymphocytes B donc la synthèse d'immunoglobulines, particulièrement celles de classes A et M, alors que le *c9t11*-CLA activerait plutôt les lymphocytes T. Quant aux effets chez l'homme, une étude de ALBERS *et al.* [1] a démontré qu'une supplémentation riche en *t10c12*-CLA, permettait d'augmenter l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B.

Cette action immunomodulatrice des CLA pourrait aussi avoir des applications dans le traitement des maladies auto-immunes : l'administration de CLA réduit la perte de poids et allonge la survie des souris lupiques en phase terminale [114].

Les CLA, administrés par voie orale ou en application locale, seraient également capables de limiter les processus allergiques de type I, de type alimentaire [95] ou accompagnés d'un prurit sévère [43], en réduisant de manière dose-dépendante la production d'éicoisanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) et d'histamine [95, 107]. Cependant, contrairement aux concentrations d'immunoglobulines A, G et M qui augmentent sous influence des CLA, la teneur en immunoglobuline E (immunoglobuline impliquée dans les réactions allergiques) décroît [107].

Conclusion

Les CLA sont présents dans de nombreux aliments et leurs effets sont nombreux et variés. En fait chaque isomère (et/ou ses métabolites) agirait de façon différente et sur des fonctions différentes. De plus il interférerait lui-même avec plusieurs mécanismes biochimiques. Ainsi l'inhibition du cancer serait le résultat des effets combinés de plusieurs isomères et / ou de leurs métabolites, par divers mécanismes d'action. C'est peut-être ce qui explique la difficulté d'attri-

buer à chaque effet un isomère CLA et un mécanisme d'action.

Par ailleurs ces molécules sont d'autant plus intéressantes qu'elles ne semblent pas présenter d'effet toxique. Aucune toxicité aiguë n'a été mise en évidence chez le rat et l'homme [27, 91]. En revanche, CLEMENT *et al.* [17] ont noté l'apparition d'un diabète lipoatrophique avec stéatose hépatique chez la souris due à l'induction d'un état d'insulino-résistance par l'isomère *t10c12*-CLA. TSUBOYAMA KASAOKA *et al.* [103] ont obtenu des résultats comparables et ont montré que ces effets secondaires dépendaient de leur teneur dans la ration. Chez l'homme obèse, l'ingestion de l'isomère *t10c12*-CLA entraîne aussi une hyperglycémie chronique [89]. Le *c9t11*-CLA n'aurait aucun effet secondaire.

La difficulté d'appliquer ces constatations en nutrition humaine réside dans les doses utilisées. Par exemple, la dose efficace de CLA sur la masse grasseuse chez les animaux semble être élevée, environ 240 mg / kg poids vif chez le porc [107]. L'ingestion d'une telle dose de CLA chez l'homme impliquerait la consommation d'une quantité très importante de matière grasse qui compromettrait sérieusement la perte de tissu adipeux. Ainsi dans la lutte contre l'obésité, il est impossible d'utiliser des doses optimales. Par contre, des doses efficaces dans la prévention du cancer (0,1 % de CLA dans la ration) ou de l'athérosclérose (0,05 % de CLA dans la ration) peuvent être obtenues dans l'alimentation humaine, par la consommation d'aliments riches en CLA, tels que les produits laitiers. Cette notion souligne par conséquent l'intérêt d'une alimentation équilibrée et variée dans la prévention de maladies chroniques graves.

Références

1. — 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.*, 2003, **57**, 595-603.
2. — ARO A., MANNISTO S., SALMINEN I., OVASKAINEN M. L., KATAJA V., UUSITUPA M. : Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr. Cancer*, 2000, **38**, 151-157.
3. — 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.*, 2000, **130**, 1548-1554.
4. — BASSAGANYA RIERA J., HONTECILLAS R., ZIMMERMAN D.R., WANNEMUEHLER M.J. : Dietary conjugated linoleic acid modulates phenotype and effector functions of porcine CD8+ lymphocytes. *J. Nutr.*, 2001, **131**, 2370-2377.
5. — BAUMAN D.E., BARBANO D.M., DWYER D.A., GRIINARI J.M. : Technical note : production of butter with enhanced conjugated linoleic acid for use in biomedical studies with animal models. *J. Dairy Sci.*, 2000, **83**, 2422-2425.
6. — BELURY M.A. : Conjugated dienoic linoleate : a polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties. *Nutr. Rev.*, 1995, **4**, 83-89.
7. — BELURY M.A., KEMPA-STEJCZKO A. : Conjugated linoleic acid modulates hepatic lipid composition in mice. *Lipids*, 1997, **32**, 199-204.
8. — BELURY M.A. : Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid : potential mechanisms of action. *J. Nutr.*, 2002, **132**, 2995-2998.
9. — 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. *J. Nutr.*, 2003, **133**, 257S-260S.

10. — BENITO P., NELSON G.J., KELLEY D.S., BARTOLINI G., SCHIMDT P.C., SIMON, V. : The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids*, 2001, **36**, 229-236.
11. — BUISSON A., ORDIZ F., PELLIZZON M., JEN K-L. C. : Conjugated linoleic acid does not impair fat regain but alters igf-1 levels in weight-reduced rats. *Nutr. Res.*, 2000, **20**, 1591-1601.
12. — BULGARELLA J.A., PATTON D., BULL A.W. : Modulation of prostaglandin H synthase activity by conjugated linoleic acid (CLA) and specific CLA isomers. *Lipids*, 2001, **36**, 407-412.
13. — CESANO A., VISONNEAU S., SCIMECA J.A., KRITCHEVSKY D., SANTOLI D. : Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res.*, 1998, **18**, 1429-1434.
14. — CHEN B.Q., XUE Y.B., LIU J.R., YANG Y.M., ZHENG Y.M., WANG X.L., LIU R.H. : Inhibition of conjugated linoleic acid on mouse forestomach neoplasia induced by benzo (a) pyrene and chemopreventive mechanisms. *World J. Gastroenterol.*, 2003, **9**, 44-49.
15. — CHIN S.F., LIU W., STORKSON J.M., HA Y.L., PARIZA M.W. : Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Compos. Anal.*, 1992, **5**, 185-197.
16. — CHOI Y., PARK Y., STORKON J.M., PARIZA M.W., NTAMBI J.M. : Inhibition of stearoyl- CoA desaturase activity by the cis-9, trans-11 isomer and the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, **294**, 785-790.
17. — CLEMENT L., POIRIER H., NIOT I., BOCHER V., GUERRE MILLO M., KRIEF S., STAELS B., BESNARD P. : Dietary trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J. Lipid Res.*, 2002, **43**, 1400-1409.
18. — COOK M.E., MILLER C.C., PARK Y., PARIZA M. : Immune modulation by altered nutrient metabolism : nutritional control of immune-induced growth depression. *Poult. Sci.*, 1993, **72**, 1301-1305.
19. — CORINO C., MOUROT J., MAGNI S., PASTORELLI G., ROSI F. : Influence of dietary conjugated linoleic acid on growth, meat quality, lipogenesis, plasma leptin and physiological variables of lipid metabolism in rabbits. *J. Anim. Sci.*, 2002, **80**, 1020-1028.
20. — 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.*, 1999, **276**, R1172-1179.
21. — DEVERY R., MILLER A., STANTON C. : Conjugated linoleic acid and oxidative behaviour in cancer cells. *Biochem. Soc. Trans.*, 2001, **29**, 341-344.
22. — DOYLE D. : Scientific forum explores CLA knowledge. *Inform.*, 1998, **9**, 69-73.
23. — DURGAM V.R., FERNANDES G. : The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on MCF-7 cells is related to oestrogen response system. *Cancer Lett.*, 1997, **116**, 121-130.
24. — EALEY K.N., EL-SOHEMY A., ARCHER M.C. : Conjugated linoleic acid does not inhibit development of aberrant crypt foci in colons of male Sprague-Dawley rats. *Nutr. Cancer*, 2001, **41**, 104-106.
25. — EVANS M., GEIGERMAN C., COOK J., CURTIS L., KUEBLER B., McINTOSH M. : Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids*, 2000, **35**, 899-910.
26. — GARNSWORTHY P.C. : Fats in dairy cow diets. In : P.C. Garnsworthy, J. Wiseman (eds.) : Recent Advances in Animal Nutrition, Nottingham University Press, Nottingham, 1997, 87-104.
27. — GNÄDIG S., RICKERT R., SEBEDIO J.L., STEINHART H. : Conjugated linoleic acid (CLA): physiological effects and production. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 2001, **103**, 56-61.
28. — HA Y.L., GRIMM N.K., PARIZA M.W. : Anticarcinogens from fried ground beef : heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, 1987, **8**, 1881-1887.
29. — HA L.Y., STORKSON J., PARIZA M.W. : Inhibition of Benzo(a)pyrene - induced Mouse Forestomach Neoplasia by Conjugated Dienoic Derivatives of Linoleic Acid. *Cancer Res.*, 1990, **50**, 1097-1101.
30. — HANSEN PETRIK M.B., McENTEE M.F., JOHNSON B.T., OBUKOWICZ M.G., WHELAN J. : Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not α -linolenic, conjugated linoleic or γ -linolenic acids, reduce tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice. *J. Nutr.*, 2000, **130**, 2434-2443.
31. — HENRIKSEN E.J., TEACHEY M.K., TAYLOR Z.C., JACOB S., PTOCK A., KRAMER K., HASSELWANDER O. : Isomer-specific actions of conjugated linoleic acid on muscle glucose transport in the obese Zucker rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, **285**, E98-E105.
32. — HONTECILLAS R., WANNEMEULHER M.J., ZIMMERMAN D.R., HUTTO D.L., WILSON J.H., AHN D.U., BASSAGANYE-RIERA J. : Nutritional regulation of porcine bacterial-induced colitis by conjugated linoleic acid. *J. Nutr.*, 2002, **132**, 2019-2027.
33. — HOUSEKNECHT K.L., VANDEN HEUVEL J.P., MOYA-CAMARINA S.Y., PORTOCARRERO C.P., PECK L.W., NICKEL K.P., BELURY M.A. : Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, **244**, 678-682.
34. — HUBBARD N.E., LIM D., SUMMERS L., ERICKSON K.L. : Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid. *Cancer Lett.*, 2000, **150**, 93-100.
35. — IP C., CHIN S.F., SCIMECA J.A., PARIZA M.W. : Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res.*, 1991, **51**, 6118-6124.
36. — IP C., SINGH M., THOMPSON H.J., SCIMECA J.A. : Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res.*, 1994, **54**, 1212-1215.
37. — IP C., LISK D.J., SCIMECA J.A. : Potential of food modification in cancer prevention. *Cancer Res.*, 1994, **54** (suppl), 1957-1959.
38. — IP C., BRIGGS S.P., HAEGELE A.D., THOMPSON H.J., STORKSON J., SCIMECA J.A. : The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet. *Carcinogenesis*, 1996, **17**, 1045-1050.
39. — IP M.M., MASSO-WELCH P.A., SHOEMAKER S.F., SHEA-EATON W.K., IP C. : Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of normal rat mammary epithelial cells in primary culture. *Exp. Cell Res.*, 1999, **250**, 22-34.
40. — IP C., BANANI S., ANGIONI E., CARTA G., MCGINLEY J., THOMPSON H.J., BARBANO D., BAUMAN D. : Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J. Nutr.*, 1999, **129**, 2135-2142.
41. — IP C., IP M.M., LOFTUS T., SHOEMAKER S., SHEA-EATON W. : Induction of apoptosis by conjugated linoleic acid in cultured mammary tumor cells and premalignant lesions of the rat mammary gland. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2000, **9**, 689-696.
42. — IP C., DONG Y., IP M.M., BANANI S., CARTA G., ANGIONI E., MURRU E., SPADA S., MELIS M.P., SAEBO A. : Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. *Nutr. Cancer*, 2002, **43**, 52-58.
43. — ISHIGURO K., OKU H., SUITANI A., YAMAMOTO Y. : Effects of conjugated linoleic acid on anaphylaxis and allergic pruritus. *Biol. Pharm. Bull.*, 2002, **25**, 1655-1657.
44. — IWAKIRI Y., SAMPSON D.A., ALLEN K.G. : Suppression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by conjugated linoleic acid in murine macrophages. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002, **67**, 435-443.
45. — JOSYULA S., HE Y.H., RUCH R.J., SCHUT H.A. : Inhibition of DNA adduct formation of PhIP in female F344 rats by dietary conjugated linoleic acid. *Nutr. Cancer*, 1998, **32**, 132-138.
46. — KAMPHUIS M.M., LEJEUNE M.P., SARIS W.H., WESTERTERPLANTENGA M.S. : The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, **27**, 840-847.
47. — KAVANAUGH C.J., LIU K.L., BELURY M.A. : Effect of dietary conjugated linoleic acid on phorbol ester-induced PGE2 production and hyperplasia in mouse epidermis. *Nutr. Cancer*, 1999, **33**, 132-138.
48. — KANG K., LIU W., ALBRIGHT K.J., PARK Y., PARIZA M.W. : trans-10, cis-12CLA inhibits differentiation of 3T3_L1 adipocytes and decreases PPAR gamma expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, **303**, 795-799.
49. — KELLY, M.L. et BAUMAN, D.E. : Conjugated linoleic acid : a potent anticarcinogen found in milk fat. In : Proc. Cornell Nutr. Conf. Ithaca, NY, 1996, 68 - 74.
50. — KILIAN M., MAUTSCH I., GREGOR J.I., HEINICHEN D., JACOBI C.A., SCHIMKE I., GUSKI H., MULLER J.M., WENGER F.A. : Influence of conjugated and conventional linoleic acid on tumor growth and lipid peroxidation in pancreatic adenocarcinoma in hamster. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003, **69**, 67-72.
51. — KIM E.J., HOLTHUIZEN P.E., PARK H.S., HA Y.L., JUNG K.C., PARK J.H. Trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid inhibits Caco-2 colon cancer cell growth. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002, **283**, G357-367.
52. — KIM M.R., PARK Y., ALBRIGHT K.J., PARIZA M.W. : Differential

- responses of hamsters and rats fed high-fat or low-fat diets supplemented with conjugated linoleic acid. *Nutr. Res.*, 2002, **22**, 715-722.
53. — KIM J.Y., CHUNG B.H. : Effects of combination dietary conjugated linoleic acid with vitamin A (retinol) and selenium on the response of the immunoglobulin production in mice. *J. Vet. Sci.*, 2003, **4**, 103-108.
 54. — 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. *Strength Cond. Res.*, 2002, **16**, 325-334.
 55. — KRITCHEVSKY D., TEPPER S.A., WRIGHT S., TSO P., CZARNECKI S.K. : Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2000, **19**, 472S-477S.
 56. — KRITCHEVSKY D., TEPPER S.A., WRIGHT S., TSO P., CZARNECKI S.K. : Influence of graded levels of conjugated linoleic acid (CLA) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Nutr. Res.*, 2002, **22**, 1275-1279.
 57. — LEE K.N., KRITCHEVSKY D., PARIZA M. : Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 1994, **108**, 19-25.
 58. — LIEW C., SCHUT H.A.J., CHIN S.F., PARIZA M.W., DASHWOOD R.H. : Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline - induced colon carcinogenesis in the F344 rat : a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*, 1995, **16**, 3037-3043.
 59. — LIU K.L., BELURY M.A. : Conjugated linoleic acid reduces arachidonic acid content and PGE2 synthesis in murine keratinocytes. *Cancer Lett.*, 1998, **127**, 15-22.
 60. — LIVISAY S.A., ZHOU S., IP C., DECKER E.A. : Impact of dietary conjugated linoleic acid on the oxidative stability of rat liver microsomes and skeletal muscle homogenates. *J. Agric. Food Chem.*, 2000, **48**, 4162-4167.
 61. — McCARTY MF. : Activation of PPARgamma may mediate a portion of the anticancer activity of conjugated linoleic acid. *Med. Hypotheses*, 2000, **55**, 187-188.
 62. — McNEEL R.L., MERSMANN H.L. : Effects of isomers of conjugated linoleic acid on porcine adipocyte growth and differentiation (1). *J. Nutr. Biochem.*, 2003, **14**, 266-274.
 63. — MILLER C.C., PARK Y., PARIZA M., COOK M.E. : Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, **198**, 1107-1112.
 64. — MINER J.L., CEDERBERG C.A., NIELSEN M.K., CHEN X., BAILE C.A. : Conjugated linoleic acid (CLA), body fat, and apoptosis. *Obes. Res.*, 2001, **9**, 129-134.
 65. — MIR Z., RUSHFELDT M.L., MIR P.S., PATERSON L.J., WESELAKE R.J. : Effect of dietary supplementation with either conjugated linoleic acid (CLA) or linoleic acid rich oil on the CLA content of lamb tissues. *Small Rumin. Res.*, 2000, **36**, 25-31.
 66. — MOON E.J., LEE Y.M., KIM K.W. : Anti-angiogenic activity of conjugated linoleic acid on basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *Oncol. Rep.*, 2003, **10**, 617-621.
 67. — MUNDAY J.S., THOMPSON K.G., JAMES K.A. : Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br. J. Nutr.*, 1999, **81**, 251-255.
 68. — NICOLosi R.J., COURTEMANCHE K.V., LAITINEN L., SCIMECA J.A., HUTH P.J. : Effect of feeding diets enriched in conjugated linoleic acid on lipoproteins and aortic atherogenesis in hamsters. *Circulation*, 1993, **88**, 2458.
 69. — NOONE E.J., ROCHE H.M., NUGENT A.P., GINNEY M.J. : The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br. J. Nutr.*, 2002, **88**, 243-251.
 70. — OHNUKI K., HARAMIZU S., ISHIHARA K., FUSHIKI T. : Increased energy metabolism and suppressed body fat accumulation in mice by a low concentration of conjugated linoleic acid. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2001, **65**, 2200-2204.
 71. — O'SHEA M., STANTON C., DEVERY R. : Antioxidant enzyme defence responses of human MCF-7 and SW480 cancer cells to conjugated linoleic acid. *Anticancer Res.*, 1999, **19**, 1953-1959.
 72. — O'SHEA M., DEVERY R., LAWLESS F., MURPHY J., STANTON C. : Milk fat conjugated linoleic acid (CLA) inhibits growth of human mammary MCF-7 cancer cells. *Anticancer Res.*, 2000, **20**, 3591-3601.
 73. — OSTROWSKA E., MURALITHARAN M., CROSS R.F., BAUMAN D.E., DUNSHEA F.R. : Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. *J. Nutr.*, 1999, **129**, 2037-2042.
 74. — PALMQUIST D.L. : Why is it important to know how feeding alters the fatty acid content of milk ? In : Tri-state Dairy Nutrition Conference, Eastridge, M.L. ed., Fort Wayne, IN, USA, 1998, 65-77.
 75. — PALOMBO J.D., GANDULY A., BISTRIAN B.R., MENARD M.P. : The antiproliferative effects biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Lett.*, 2002, **177**, 163-172.
 76. — PARIZA M.W., HARGRAVES W.A. : A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis*, 1985, **6**, 591-593.
 77. — PARIZA M.W., PARK Y., COOK M.E. : The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog. Lipid Res.*, 2001, **40**, 283-298.
 78. — 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*, 1997, **32**, 853-858.
 79. — PARK Y., STORKSON J.M., NTAMBI J.M., COOK M.E., SIH C.J., PARIZA M.W. : Inhibition of hepatic stearoyl-CoA desaturase activity by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid and its derivatives. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, **1486**, 285-292.
 80. — PARK Y., ALLEN K.G., SHULTZ T.D. : Modulation of MCF-7 breast cancer cell signal transduction by linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture. *Anticancer Res.*, 2000, **20**, 669-676.
 81. — PARK Y., PARIZA M.W. : Lipoygenase inhibitors inhibit heparin-releasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance body fat reduction in mice by conjugated linoleic acid. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001, **1534**, 27-33.
 82. — PARODI P.W. : Conjugated linoleic acid : an anticarcinogenic fatty acid present in milk fat. *Aust. J. Dairy Technol.*, 1994, **49**, 93-97.
 83. — PARODI P.W. : Cow's milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J. Nutr.*, 1997, **127**, 1055-1060.
 84. — PARODI P.W. : Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat. *J. Dairy Sci.*, 1999, **82**, 1339-1349.
 85. — POULOS S.P., SISK M., HAUSMAN D.B., AZAIN M.J., HAUSMAN G.J. : Pre- and postnatal dietary conjugated linoleic acid alters adipose development, body weight gain and body composition in Sprague-Dawley rats. *J. Nutr.*, 2001, **131**, 2722-2731.
 86. — RAHMAN S.M., WANG Y., YOTSUMOTO H., CHA J., HAN S., INOUE S., YANAGITA T. : Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition*, 2001, **17**, 385-390.
 87. — RAJAKANGAS J., BASU S., SALMINEN I., MUTANEN M. : Adenoma growth stimulation by the trans10, cis-12 isomers of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF-kappaB and cyclin D1 protein levels in the Min mouse. *J. Nutr.*, 2003, **133**, 1943-1948.
 88. — RISERUS U., BERGLUND L., VESSBY B. : Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, **25**, 1129-1135.
 89. — RISERUS U., ARNER P., BRISMAR K., VESSBY B. : Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1516-1521.
 90. — SCHONBERG S., KROKAN H.E. : The inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives (CLA) of linoleic acid on the growth of human tumor cell lines is in part due to increased lipid peroxidation. *Anticancer Res.*, 1995, **15**, 1241-1246.
 91. — SCIMECA C.A. : Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male Fischer 344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, 1998, **36**, 391-395.
 92. — SMEDMAN A., VESSBY B. : Conjugated linoleic acid supplementation in humans—metabolic effects. *Lipids*, 2001, **36**, 773-781.
 93. — STANGL G.I., MULLER H., KIRCHGESSNER M. : Conjugated linoleic acid effects on circulating hormones, metabolites and lipoproteins, and its proportion in fasting serum and erythrocyte membranes of swine. *Eur. J. Nutr.*, 1999, **38**, 271-277.
 94. — 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. *J. Nutr.*, 2000, **130**, 1140-1146.
 95. — SUGANO M., TSUJITA A., YAMASAKI M., NOGUCHI M., YAMADA K. : Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids*, 1998, **33**, 521-527.
 96. — TAKAHASHI K., KAWAMATA K., AKIBA Y., IWATA T., KASAI M. : Influence of dietary conjugated linoleic acid isomers on early inflammatory responses in male broiler chickens. *Br. Poult. Sci.*, 2002, **43**, 47-53.

97. — TAKAHASHI K., AKIBA Y., IWATA T., KASAI M. : Effects of a mixture of conjugated linoleic acid isomers on growth performance and antibody production in broiler chicks. *Br. J. Nutr.*, 2003, **89**, 691-694.
98. — 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.*, 2002, **132**, 940-945.
99. — THOM E., WADSTEIN J., GUDMUNDSEN O. : Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *J. Int. Med. Res.*, 2001, **29**, 392-396.
100. — THOMAS YEUNG C.H., YANG L., HUANG Y., WANG J., CHEN Z.Y. : Dietary conjugated linoleic acid mixture affects the activity of intestinal acyl coenzyme A : cholesterol acyltransferase in hamsters. *Br. J. Nutr.*, 2000, **84**, 935-941.
101. — TRUITT A., McNEILL G., VANDERHOEK J.Y. : Antiplatelet effects of conjugated linoleic acid isomers. *Biochem. Biophys. Acta*, 1999, **1438**, 239-246.
102. — TSUBOYAMA KASAOKA N., TAKAHASHI M., TANEMURA K., KIM H.J., TANGE T., OKUYAMA H., KASAI M., IKEMOTO S., EZAKI O. : Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes*, 2000, **49**, 1534-1542.
103. — TSUBOYAMA KASAOKA N., MIYAZAKI H., KASAOKA S., EZAKI O. : Increasing the amount of fat in a conjugated linoleic acid-supplemented diet reduces lipodystrophy in mice. *J. Nutr.*, 2003, **133**, 1793-1799.
104. — TURPEINEN A.M., MUTANEN M., ARO A., SALMINEN I., BASU S., PALMQUIST D.L., GRINARI J.M. : Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76**, 504-510.
105. — VOORRIPS L.E., BRANTS H.A., KARDINAAL A.F., HIDDINK G.J., VAN DEN BRANDT P.A., GOLDBOHN R.A. : Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76**, 873-882.
106. — 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.*, 1998, **275**, R667-672.
107. — WHIGHAM L.D., COOK M.E., ATKINSON R.L. : Conjugated linoleic acid : implications for human health. *Pharmacol. Res.*, 2000, **42**, 503-510.
108. — WONG M.W., CHEW B.P., WONG T.S., HOSICK H.L., BOYLSTON T.D., SHULTZ T.D. : Effects of dietary conjugated linoleic acid on lymphocyte function and growth of mammary tumors in mice. *Anticancer Res.*, 1997, **17**, 987-993.
109. — YAMASAKI M., MANSO K., MISHIMA H., KASAI M., SUGANO M., TACHIBANA H., YAMADA K. : Dietary effect of conjugated linoleic acid on lipid levels in white adipose tissue of Sprague-Dawley rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1999, **63**, 1104-1106.
110. — YAMASAKI M., MANSO K., OGINO Y., KASAI M., TACHIBANA H., YAMADA K. : Acute reduction of serum leptin level by dietary conjugated linoleic acid in Sprague-Dawley rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2000, **11**, 467-471.
111. — YAMASAKI M., KISHIHARA K., MANSO K., OGINO Y., KASAI M., SUGANO M., TACHIBANA H., YAMADA K. : Dietary conjugated linoleic acid increases immunoglobulin productivity of Sprague-Dawley rat spleen lymphocytes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2000, **64**, 2159-2164.
112. — YAMASAKI M., MANSO K., MISHIMA H., KIMURA G., SASAKI M., KASAI M., TACHIBANA H., YAMADA K. : Effect of Dietary Conjugated Linoleic Acid on Lipid Peroxidation and Histological Change in Rat Liver Tissues. *J. Agric. Food Chem.*, 2000, **48**, 6367-6371.
113. — YAMASAKI M., CHUJO H., HIRAO A., KOYANAGI N., OKAMOTO T., TOJO N., OISHI A., IWATA T., YAMAUCHI-SATO Y., YAMAMOTO T., TSUTSUMI K., TACHIBANA H., YAMADA K. : Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes is modulated in C57BL/6J mice by dietary cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J. Nutr.*, 2003, **133**, 784-788.
114. — YANG M., PARIZA M.W., COOK M.E. : Dietary conjugated linoleic acid protects against end stage disease of systemic lupus erythematosus in the NZB/W F1 mouse. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2000, **22**, 433-449.
115. — YANG H., STUART G.R., GLICKMAN B.W., DE BOER J.G. : Modulation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-induced mutation in the cecum and colon of big blue rats by conjugated linoleic acid and 1,2-dithiole-3-thione. *Nutr. Cancer*, 2001, **39**, 259-266.
116. — YANG H., GLICKMAN B.W., DE BOER, J.G. : Sex-specific induction of mutations by PhIP in the kidney of male and female rats and its modulation by conjugated linoleic acid. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2002, **40**, 116-121.
117. — YOTSUMOTO H., HARA E., NAKA S., ADLOF R.O., EMKEN E.A., YANAGITA T. : 10trans, 12cis-linoleic acid reduces apolipoprotein B secretion in HepG2 cells. *Food Res. Int.*, 1999, **31**, 403-409.
118. — YU L., ADAMS D., GABEL, M. Conjugated linoleic acid isomers differ in their free radical scavenging properties. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 4135-4140.
119. — 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*, 2000, **35**, 777-782.