

Efecto del ácido linoleico conjugado (CLA) sobre el perfil lipídico en humanos

Mayi Agueda, María Ángeles Zulet, José Alfredo Martínez

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra, Pamplona, España

RESUMEN. El término ácido linoleico conjugado (CLA) hace referencia a un grupo de isómeros del ácido linoleico, caracterizados por tener enlaces dobles conjugados en varias posiciones y conformaciones. El CLA se encuentra de forma natural en algunos alimentos, aunque desde que se le atribuyen efectos beneficiosos sobre varios aspectos relacionados con la salud, numerosos grupos investigadores han estudiado los efectos de la suplementación con este ácido graso. En este sentido, el efecto del CLA sobre el perfil lipídico de los animales ha sido extensamente estudiado y existen evidencias confirmadas de beneficios sobre diversos marcadores metabólicos. Sin embargo, los resultados de los ensayos de intervención en humanos son ambiguos. El objetivo de esta revisión fue reunir los datos disponibles y más actuales acerca de los efectos del CLA en el perfil lipídico de humanos. Diversos estudios no hallaron efectos significativos en ninguna de las variables estudiadas; sin embargo, otros trabajos encontraron tanto efectos beneficiosos como desfavorables en el colesterol total, c-LDL, c-HDL, índice aterogénico, triglicéridos y lipoproteína(a). Esta discrepancia podría probablemente deberse a las diferencias en la dosis, composición de isómeros y placebo utilizado, así como a la duración del estudio y al estado nutricional de los sujetos incluidos, entre otros. No obstante, el análisis de los estudios de 12 semanas de duración, realizados con una mezcla en cantidades iguales de los dos isómeros principales del CLA (cis-9, trans-11 y trans-10, cis-12) y con dosis diarias de entre 3 y 4 g aproximadamente, parecen ofrecer los resultados más beneficiosos.

Palabras clave: Acido linoleico conjugado, metabolismo lipídico, colesterol, triglicéridos, lipoproteína(a).

INTRODUCCION

El ácido linoleico conjugado (CLA) es un término colectivo que hace referencia a un grupo de isómeros del ácido linoleico (LA), caracterizados por presentar enlaces dobles conjugados en varias posiciones y conformaciones (1,2). Los dos isómeros con actividad biológica conocida son *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12. En este contexto, el CLA constituye una pequeña parte de la fracción lipídica de la carne y de los productos lácteos de animales rumiantes. El contenido en CLA de estos alimentos es variable, pudiendo ser modificado por varios factores, como la dieta, la edad o la raza del animal y factores estacionales. El CLA también puede producirse de forma artificial mediante procesos de hidrogenación parcial

SUMMARY. Effect of conjugated linoleic acid (CLA) on human lipid profile. The term conjugated linoleic acid (CLA) concerns a group of isomers of linoleic acid, which are characterized by having conjugated double bonds in several positions and conformations. CLA is found naturally in some foods, but since CLA was first held to cause beneficial effects on various health-related issues, many investigations have been conducted to elucidate the effects of dietary supplementation with CLA. The effects of CLA on lipid profiles on animals have been extensively studied, and there is sound evidence of its benefits in blood metabolic markers. However, clinical trials in humans have provided ambiguous results. The aim of this review was to gather up-to-date available data about the effects of CLA on human lipid profile. Although most studies did not show any significant effect in none of the studied variables, some trials reported both beneficial and detrimental effects on total cholesterol, LDL-c, HDL-c, atherogenic index, triglycerides and lipoprotein(a). This discrepancy could be due to differences in dosage, isomer composition, duration of the study, placebo and participating subjects, among others. However, studies with a duration of two weeks, carried out using a mix of equal amounts of the two main CLA isomers (9-*cis*, 11-*trans* and 10-*trans*, 12-*cis*) and with doses of 3 to 4 grams per day, seem to offer the most beneficial results.

Key words: Conjugated linoleic acid, lipid metabolism, cholesterol, triglycerides, lipoprotein(a).

del ácido linoleico, así como calentando este ácido graso en presencia de sustancias alcalinas (3,4). Desde su descubrimiento, las investigaciones sobre los efectos del CLA han sido dirigidas principalmente a la búsqueda de sus potenciales capacidades anticarcinogénicas y reductoras de grasa corporal, siendo numerosos los trabajos llevados a cabo tanto en animales como en humanos en los últimos años (4,5). Sin embargo, existen relativamente pocos datos acerca del papel que ejerce el CLA en la regulación de los lípidos plasmáticos (4,6) siendo a menudo contradictorios los resultados obtenidos acerca del efecto del CLA sobre los niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), triglicéridos (TAG) y lipoproteína(a) (Lp(a)). La

presente revisión incluye los principales ensayos de intervención nutricional pertenecientes a este campo y realizados entre los años 2000 y 2009 (Tabla 1), que incluyen como palabras clave “CLA”, “humanos” y “perfil lipídico” o “colesterol” en la base Pubmed. Además, se llevó a cabo una revisión de las variables relacionadas con el metabolismo lipídico en aquellos estudios llevados a cabo con CLA, cuyo objetivo principal fue el análisis de su efecto sobre la composición corporal. Según estas premisas y criterios, 25 artículos originales han sido incluidos en esta revisión (2,7-30).

Efecto del CLA sobre el perfil lipídico

Efectos sobre el colesterol total y c-LDL

El efecto que ejerce el CLA sobre la concentración plasmática de colesterol total va acompañado por el mismo efecto en los niveles de c-LDL en la mayoría de los casos. De los seis estudios que observaron efectos significativos sobre los niveles de colesterol total y/o c-LDL, la mayoría encontró efectos deseables, viéndose un efecto reductor del CLA sobre estas variables (7,19,21). Sin embargo, en uno de los estudios se observó un aumento estadísticamente significativo en los niveles de colesterol total y c-LDL (11). Además, en un estudio fue el colesterol la única variable que se vio alterada (22), mientras que en otro, fue el aumento de las concentraciones de c-LDL el único cambio encontrado (21). En este último caso, y a diferencia del resto de los estudios, los isómeros del CLA fueron administrados en forma de ácidos grasos libres (AGL), en lugar de suplementarlos como TAG.

Uno de los estudios que halló efectos favorecedores tras la ingesta de CLA sobre el colesterol total y el c-LDL fue el llevado a cabo por Blankson y colaboradores (7). Estos autores realizaron un estudio unicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado por placebo. Cinco grupos paralelos con 60 sujetos sanos de ambos sexos (12 x 5), y con un IMC comprendido entre 25 y 35 kg/m² fueron incluidos en el estudio de 12 semanas de duración. El grupo placebo ingirió 9 g de aceite de oliva diariamente, y los 4 grupos restantes fueron suplementados con 1,7; 3,4; 5,1 y 6,8 g de CLA, respectivamente. En cuanto a los isómeros administrados, la preparación de CLA consistió en una mezcla de iguales cantidades de los isómeros *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12. Además, a los sujetos se les ofreció el seguimiento de un programa de entrenamiento, que fue registrado como ligero o intenso. De los 60 participantes que fueron reclutados y 47 terminaron el estudio completo. Los análisis clínicos de laboratorio mostraron reducciones en el colesterol total y c-LDL en todos los grupos de CLA, aunque sólo fueron estadísticamente significativas en los dos grupos que fueron suplementados con dosis inferiores de CLA (1,7 y 3,4 g/día).

Tricon y colaboradores (19) encontraron resultados similares en su trabajo de intervención nutricional, aunque en este

caso, los autores tuvieron por objetivo comparar los efectos de los distintos isómeros. Para ello, 49 hombres sanos, con un IMC comprendido entre 18 y 34 kg/m², participaron en un estudio aleatorizado, doble-ciego y cruzado de aproximadamente 13 meses de duración. Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos y consumieron cápsulas que contenían el isómero *trans*-10, *cis*-12 de CLA o *cis*-9, *trans*-11 de CLA por 3 periodos consecutivos de 8 semanas con un aumento de la dosis, antes de pasar al consumo del otro isómero. Los sujetos, por lo tanto, ingirieron cada isómero por 6 meses, separados por un periodo de lavado de 6 semanas de duración. Las cápsulas enriquecidas en *cis*-9, *trans*-11 CLA contenían 79,3% del isómero *cis*-9, *trans*-11 y 7,8% de *trans*-10, *cis*-12, mientras que las cápsulas enriquecidas en *trans*-10, *cis*-12 CLA contenían 84,1% de *trans*-10, *cis*-12 y 10,6% de *cis*-9, *trans*-11. Los sujetos ingirieron 1 (0,59 g/día), 2 (1,19 g/día) o 4 (2,38 g/día) cápsulas incluyendo el isómero *cis*-9, *trans*-11 de CLA, y 1 (0,63 g/día), 2 (1,26 g/día) o 4 (2,52 g/día) de cápsulas incluyendo el isómero *trans*-10, *cis*-12 de CLA. El tamaño de la muestra para cada momento oscila entre 39 y 49 sujetos. Los resultados del análisis bioquímico mostraron un efecto opuesto de ambos isómeros de CLA. Así, la ingesta de altas dosis del isómero *cis*-9, *trans*-11 redujo significativamente los niveles de colesterol total y c-LDL, comparado con el grupo control. No obstante, el isómero *trans*-10, *cis*-12 aumentó los niveles de colesterol total y c-LDL en dosis bajas, aunque mantuvo los niveles iniciales en dosis altas, sin obtener en ninguno de los casos diferencias significativas.

Sin embargo, otros autores encontraron que el CLA podría aumentar los niveles séricos de ambas variables. En efecto, Smedman y colaboradores (11) estudiaron a 53 sujetos sanos, (27 hombres y 26 mujeres) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Dos semanas antes de comenzar la intervención, a todos los sujetos se les facilitaron cápsulas control con aceite de oliva. Durante las 12 semanas de estudio cada individuo fue asignado al grupo control o al grupo tratado con CLA. Los sujetos de éste último grupo ingirieron 4,2 g diarios de CLA, en iguales cantidades de los isómeros *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12, mientras que a los sujetos del grupo control se les continuó administrando el placebo y se solicitó a los sujetos que no cambiaran sus hábitos de dieta o actividad física. Todos los participantes completaron el estudio, pero debido a una falta de adherencia, solamente 50 sujetos fueron incluidos en los principales análisis estadísticos (24 y 26 sujetos del grupo control y del grupo CLA, respectivamente). El análisis bioquímico no mostró diferencias significativas entre los grupos en los niveles séricos de colesterol total y c-LDL. Sin embargo, se observó un aumento de estas variables dentro del grupo suplementado con CLA al final del estudio, comparado con los valores iniciales.

Efectos sobre el c-HDL

De forma similar a las variables anteriores, son relativamente escasos los estudios que encuentran alteraciones significativas en los niveles plasmáticos de c-HDL. No obstante, es de destacar que en prácticamente todos ellos el CLA ejerce un papel reductor de esta variable (7,9,10,13,16,18,21,26,30). De hecho, el trabajo realizado por Moloney y colaboradores (20) fue el único que mostró un aumento significativo en los niveles séricos del colesterol c-HDL tras la ingesta de CLA.

Por otra parte, Riséus y colaboradores (13) llevaron a cabo un estudio de intervención con CLA aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 12 semanas de duración. En esta investigación, se reclutaron hombres con IMC comprendido entre 27 y 39 kg/m² y con síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipemias, hipertensión y resistencia a la insulina), de los que 60 participantes fueron incluidos en el estudio y asignados a uno de tres grupos para que recibieran 3,4 g/día de: (1) una mezcla de los isómeros *cis*-9, *trans*-11 (35,4%) y *trans*-10, *cis*-12 (35,9%) de CLA, (2) el isómero *trans*-10, *cis*-12 purificado (76,5% *trans*-10, *cis*-12 y 2,9% *cis*-9, *trans*-11) de CLA o (3) aceite de oliva como placebo. A todos los sujetos se les facilitó su dosis diaria en forma de 6 cápsulas, que tomaron con el desayuno y la cena, y se les solicitó que mantuvieran sus hábitos de alimentación o ejercicio físico durante el estudio. De los 60 participantes iniciales, 57 voluntarios fueron incluidos para el análisis estadístico final. El análisis bioquímico mostró que la suplementación con ambas preparaciones de CLA (mezcla en cantidades iguales de los dos isómeros o *trans*-10, *cis*-12 purificada) reduce los niveles de c-HDL de forma significativa comparado con el grupo placebo.

Dos años después, Whigham y colaboradores (18) realizaron un estudio de intervención nutricional, en el que 50 individuos sanos (15 hombres y 35 mujeres), con un IMC de entre 27 y 35 kg/m² participaron dentro de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 52 semanas de duración. Los sujetos fueron aleatoriamente asignados en dos grupos para que recibieran diariamente seis cápsulas con un aporte de 6 g de CLA (mezcla de los isómeros *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12 en iguales cantidades) o de placebo (aceite de girasol alto oleico). El estudio de intervención se realizó en tres fases. La fase I consistió en una dieta baja en calorías (LCD) que facilitara una rápida pérdida de peso. Para ello, se suministró una dieta primordialmente líquida que aportaba 13 kcal/kg de peso corporal deseable (el criterio fue el peso de los voluntarios en IMC de 22 kg/m²). La fase I terminó cuando los sujetos obtuvieron una pérdida de peso de entre 10% y 20%, o en la semana 12. Todos los participantes completaron la primera fase. La fase II consistió en una fase de mantenimiento de peso de 16 semanas de duración. Durante este tiempo, inicialmente los sujetos fueron reintroducidos gradualmente a la alimentación sólida durante 2 semanas de periodo de

transición. Después ingirieron una dieta de mantenimiento diseñada para preservar o extender la pérdida de peso, que consistía en 25-30 kcal/kg de peso en IMC de 22 kg/m². Esta fase fue superada por 48 sujetos. La fase III consistió en una fase de 24 semanas de duración en la que todos los sujetos recibieron 6 g/día de CLA o de placebo. Los voluntarios fueron instruidos para que mantuvieran la dieta de mantenimiento de peso. En esta ocasión, 46 sujetos completaron la fase. Los resultados mostraron una diferencia significativa en los niveles plasmáticos de c-HDL entre los dos grupos al final de la etapa III, siendo significativamente superior en el grupo control. Es relevante indicar que los niveles de c-HDL aumentaron dentro del grupo CLA a lo largo de las 52 semanas, pero el aumento no fue tan pronunciado y no alcanzó la significación, tal y como ocurrió dentro del grupo control.

Efectos sobre el índice aterogénico

El índice aterogénico muestra la relación entre el colesterol total y el c-HDL. De los 25 artículos analizados, solamente en seis se calculó esta variable que se encuentra estrechamente relacionada con el riesgo cardiovascular (9,14,19,22,23,30). De estos estudios, solamente dos encontraron cambios significativos tras la ingesta de CLA, siendo este efecto en ambos casos desfavorable a (22,30). Por otro lado, en cuatro trabajos de investigación se estudió la relación entre los niveles séricos de c-LDL y c-HDL. En este caso, los resultados obtenidos fueron muy dispares, pues dos ensayos encontraron un aumento significativo de este índice (22,23), mientras que en los otros dos el consumo de CLA produjo una reducción en la variable (19,20).

Uno de los estudios que no encontró efectos significativos del CLA en el índice aterogénico fue el llevado a cabo por Tricon y colaboradores (23). Los autores incluyeron a 32 hombres sanos en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo y cruzado, de 20 semanas de duración total. El objetivo del trabajo de investigación fue comparar los efectos de productos lácteos ricos en CLA obtenidos a partir del enriquecimiento de la dieta de las vacas con aceite de pescado y de girasol en cantidades iguales, con productos lácteos pobres en CLA. El ensayo comenzó con una fase inicial de habituación en el que los individuos ingirieron productos lácteos comerciales diariamente: 500 mL de leche entera UHT, 12,5 g de mantequilla y 28 g de queso. Esta fase fue diseñada para permitir a los participantes acostumbrarse al consumo de las cantidades objetivo requeridos de productos lácteos. Al finalizar este periodo, los voluntarios fueron aleatoriamente asignados a uno de los grupos de intervención. Durante las siguientes 6 semanas de estudio (periodo de intervención), los sujetos consumieron diariamente productos lácteos enriquecidos en CLA (500 mL de leche entera UHT, 12,5 g de mantequilla y 36,3 de queso) que contenían 1,421 g del isómero *cis*-9, *trans*-11, o productos lácteos

TABLA 1
Principales investigaciones sobre el efecto del ácido linoleico (CLA) sobre el perfil lipídico en humanos

Autor, Año	Duración	Dosis de CLA (g/día)	Placebo (control)	CT	c-LDL	c-HDL	Ratio CT:c-HDL	TAG
Blankson, 2000 (7)	12 semanas	1,7	Aceite de oliva	↓	↓	↓	-	NS
		3,4	Aceite de oliva	↓	↓	↓	-	NS
		5,1	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
		6,8	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
Benito, 2001 (8)	63 días	3,9	Aceite de girasol	NS	NS	NS	-	↓
Mougios, 2001 (9)	8 semanas	0,7 o 1,4	Aceite de soja	NS	-	↓	NS	NS
Risérus, 2001 (10)	4 semanas	4,2	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
Smedman, 2001 (11)	12 semanas	4,2	Aceite de oliva	↑	↑	NS	-	NS
Noone, 2002 (12)	8 semanas	3	Ácido linoleico	NS	NS	NS	-	↓
		3	Ácido linoleico	NS	NS	NS	-	NS
Risérus, 2002 (13)	12 semanas	3,4	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
		3,4	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
Petridou, 2003 (14)	90 días	2,1	Aceite de soja	NS	-	NS	NS	NS
Kamphuis, 2003 (15)	13 semanas	1,8	Ácido oleico	-	-	-	-	NS
		3,6	Ácido oleico	-	-	-	-	NS
Gauillier, 2004 (16)	12 meses	4,5 (AGL)	Aceite de oliva	NS	↑	NS	-	NS
		4,5 (TAG)	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
Risérus, 2004 (17)	3 meses	3	Aceite de oliva	NS	NS	NS	-	NS
Whigham, 2004 (18)	52 semanas	6	Aceite de girasol (alto oleico)	NS	NS	↓	-	↑

TABLA 1 (Continuación)
Principales investigaciones sobre el efecto del ácido linoleico (CLA) sobre el perfil lipídico en humanos

Autor, Año	Duración	Dosis de CLA (g/día)	Placebo (control)	CT	c-LDL	c-HDL	Ratio CT: c-HDL	TAG
Tricon, 2004 (19)	13 meses	0,59-2,38	No aplicable	↓	↓	NS	NS ↓ c-LDL: c-HDL	NS
		0,63-2,52	No aplicable	NS	NS	NS	NS	↑
Moloney, 2004 (20)	8 semanas	3	Aceite de palma y soja	NS	NS	↑	- ↓ c-LDL: c-HDL	NS
Gaullier, 2005 (21)	12 meses	3,4	No aplicable	NS	↓	↓	-	NS
Desroches, 2005 (22)	8 semanas	2,59	Mantequilla (0,24 g de CLA)	↑	NS	NS	↑ ↑ c-LDL: c-HDL	NS
Tricon, 2006 (23)	12 semanas	1,421	Leche UHT, mantequilla y queso (0,151 g de CLA)	NS	NS	NS	NS ↑ c-LDL: c-HDL	NS
Taylor, 2006 (24)	12 semanas	4,5	Aceite de oliva	NS	NS	NS	-	NS
Steck, 2007 (25)	12 semanas	3,2	Aceite de cártamo	NS	NS	NS	-	NS
		6,4	Aceite de cártamo	NS	NS	NS	-	NS
Gaullier, 2007 (26)	6 meses	4,5	Aceite de oliva	NS	NS	↓	-	NS
Nazare, 2007 (27)	14 semanas	3,76	Yogur	NS	-	NS	-	NS
Watras, 2007 (28)	6 meses	4	Aceite de cártamo	NS	NS	NS	-	NS
Laso, 2007 (29)	12 semanas	3	Leche de vaca desnatada	NS	NS	NS	-	NS
Tholstrup, 2008 (30)	16 semanas	4,6	Aceite de oliva	NS	NS	↓	↑	↑
		5,1	Aceite de oliva	NS	NS	NS	NS	NS
Raff, 2008 (2)	5 semanas	5,1	Mantequilla	NS	NS	NS	NS	NS

CLA: ácido linoleico conjugado H: hombre M: mujer IMC: índice de masa corporal c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad TAG: triacilglicéridos Lp(a): Lipoproteína(a) c9,t11: *cis*-9, *trans*-11 t10,c12: *trans*-10, *cis*-12 ↑: aumento ↓: disminución NS: no significativo AGL: ácidos grasos libres

control (500 mL de leche entera UHT, 12,5 g de mantequilla y 18 g de queso) que contenían 0,251 g del isómero *cis*-9, *trans*-11 de CLA. Después, y tras una interrupción de 8 semanas (7 semanas de periodo de lavado más 1 semana de periodo de habituación), los sujetos comenzaron con el otro tratamiento nutricional, que duró otras 6 semanas. Durante la fase control, los participantes ingirieron 35,4 g de grasas de los productos experimentales diariamente, mientras que durante la fase CLA consumieron 36,5 de grasas. Los resultados analíticos mostraron que, aunque el ratio c-LDL:c-HDL fue significativamente mayor en el grupo suplementado con productos ricos en CLA comparado con el grupo control, el ratio colesterol total:c-HDL no sufrió modificaciones atribuibles a la suplementación de CLA.

No obstante, más tarde Tholstrup y colaboradores (30) observaron cambios en el índice aterogénico en su trabajo de investigación. Los autores realizaron un estudio aleatorizado, doble-ciego, paralelo, controlado por placebo y de 16 semanas de duración en el que participaron 81 mujeres sanas postmenopáusicas, con IMC igual o inferior a 35 kg/m². Los voluntarios fueron aleatoriamente asignados a uno de tres grupos, de forma que ingirieran diariamente suplementación de 4,6 g de mezcla de CLA (41,2% *cis*-9, *trans*-11; 39,9% *trans*-10, *cis*-12), 5,1 g del CLA de la leche (85% *cis*-9, *trans*-11 y 7,1% *trans*-10, *cis*-12) o aceite de oliva (placebo), y se pidió a las participantes que no modificaran su dieta habitual o el nivel de actividad física durante el estudio. De las 81 participantes seleccionadas, 75 mujeres completaron el estudio. Los resultados mostraron que las mujeres suplementadas con la mezcla de CLA tenían un 11% mayor ratio colesterol total:HDL que aquellas suplementadas con CLA de la leche, y un ratio 17% más alto comparado con el grupo control, siendo ambos valores estadísticamente significativos.

Por el contrario, otros estudios, como el realizado por Moloney y colaboradores (20), encontraron que el CLA podría tener efectos beneficiosos sobre el ratio c-LDL:c-HDL. Estos autores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo y de 8 semanas de duración en el que participaron 32 sujetos con diabetes tipo 2 controlados solamente mediante dietoterapia. Los participantes fueron asignados a uno de dos grupos, de forma que recibieran 3,0 g/día de CLA (6 cápsulas con *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12 en proporción 50:50) o placebo (mezcla de aceite de palma y de soja). Todos los participantes mantuvieron sus hábitos dietéticos y estilo de vida durante la intervención. El análisis bioquímico mostró un descenso significativo del ratio c-LDL:c-HDL dentro del grupo CLA.

Efectos sobre los TAG

El CLA parece afectar de forma menos pronunciada a los niveles sanguíneos de TAG que al colesterol. En los artículos revisados solamente 5 autores encontraron diferencias signifi-

ficativas en los niveles séricos de TAG atribuibles a la suplementación de CLA. Los primeros estudios mostraron una reducción en su concentración (8,12). No obstante, estudios más recientes encontraron que el consumo de CLA aumenta los TAG plasmáticos (18,19,30).

Uno de los grupos investigadores que encontró efectos beneficiosos en los niveles sanguíneos de TAG tras la suplementación de CLA fue el formado por Benito y colaboradores (8). El trabajo realizado por los autores consistió en un estudio aleatorizado y controlado por placebo que se llevó a cabo con 17 mujeres sanas y de 93 días de duración total. Desde el día 1 y a lo largo del estudio, los sujetos consumieron una dieta equilibrada y controlada de acuerdo con la dieta de paso 2 de la Asociación Americana del Corazón (AMA) que cumplía con la ingesta recomendada de todos los nutrientes conocidos y contenía un 30% de grasas. La dieta consistió en el consumo de alimentos naturales excepto los suplementos de D-a-tocoferol (vitamina E, 100 mg administrado en cápsulas cada 5 días), que fueron incluidos en la dieta para asegurar unos niveles adecuados de antioxidantes en los voluntarios. Durante los 30 primeros días, todos los participantes recibieron dos cápsulas de placebo (aceite de girasol) con cada comida, para que los participantes se acostumbraran a tomar las cápsulas diariamente. El día 31, los sujetos fueron aleatoriamente asignados al grupo de intervención que recibió el suplemento con CLA (3,9 g administrados en seis capsulas diarias, dos en cada comida) hasta el final del estudio, o al grupo placebo que continuó con la ingesta de las cápsulas placebo hasta el día 93. Las cápsulas de CLA contenían 10 isómeros diferentes que consistían en los 4 isómeros principales *cis/trans* (11,4% de *cis*-9, *trans*-11; 10,8% de *trans*-8, *cis*-10; 15,3% de *cis*-11, *trans*-13; 14,7% *trans*-10, *cis*-12), sus isómeros correspondientes *cis/cis* (1,38% *cis*-8, *cis*-10; 1,59% *cis*-9, *cis*-11; 2,45% *cis*-10, *trans*-12; 1,32% *cis*-11, *trans*-13) y dos isómeros *trans/trans* (0,97% *trans*-11, *trans*-13 más *trans*-8, *trans*-10 y 5,02% *trans*-9, *trans*-11 más *trans*-10, *trans*-12). La adherencia a la dieta fue del 100%. Los resultados analíticos mostraron que, aunque los niveles plasmáticos de TAG descendieron en ambos grupos, probablemente debido a la ingesta de 30% de grasa en la dieta, solamente el cambio dentro del grupo CLA fue significativo.

Por el contrario, autores como Noone y colaboradores (12) encontraron que la ingesta de CLA podría estar estrechamente relacionada con un aumento en los niveles plasmáticos de TAG. Estos investigadores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 8 semanas de duración, en el que 51 sujetos sanos (18 hombres y 33 mujeres) con un IMC < 25 kg/m² fueron asignados a uno de tres grupos para que recibieran 3,0 g/día (tres cápsulas de 1 g) de: (1) isómeros *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12 de CLA en proporción 50:50; (2) isómeros *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12 de CLA en proporción 80:20 y (3) ácido linoleico. El

análisis bioquímico mostró que la suplementación con CLA fue capaz de reducir significativamente los niveles de triglicéridos cuando se ingirió en cantidades iguales de los dos isómeros (CLA 50:50).

Efectos sobre la Lp(a)

La Lp(a) es la variable menos estudiada entorno al perfil lipídico, aunque también la que muestra mayor sensibilidad a la ingesta de CLA. En efecto, de 4 trabajos de investigación que miden esta variable (7,16,21,26), dos encuentran diferencias significativas en el grupo suplementado con CLA, además siendo en ambos casos el efecto desfavorable. Estos dos trabajos fueron realizados por el mismo grupo investigador (16,21).

Gaullier y colaboradores (16) realizaron un estudio aleatorizado, doble-ciego y controlado por placebo de 12 meses de duración, en el que participaron 180 sujetos (31 hombres y 149 mujeres) sanos, con un IMC comprendido entre 25 y 30 kg/m². Los voluntarios fueron asignados a uno de los tres grupos para que recibieran 4,5g de aceite de oliva (placebo), 4,5g de CLA en forma de ácidos grasos libres (CLA-FFA; 39% *cis*-9, *trans*-11, 41% *trans*-10, *cis*-12) o 4,5g de CLA en forma de triglicéridos (CLA-TAG; 38% *cis*-9, *trans*-11, 38% *trans*-10, *cis*-12). Al inicio de la intervención, todos los sujetos recibieron recomendaciones de los investigadores acerca de una alimentación sana y el ejercicio físico. De los participantes seleccionados, 157 completaron el estudio. Los resultados del análisis bioquímico revelaron un aumento significativo de los niveles séricos de Lp(a) dentro de los dos grupos de tratamiento con CLA respecto a los valores iniciales, siendo también significativo el cambio observado en el grupo CLA-FFA comparado con el grupo control.

Sin embargo, el resultado que obtuvieron Gaullier y colaboradores (26) en su siguiente trabajo discrepó con los anteriores estudios. En este caso, 188 hombres y mujeres sanos con un IMC comprendido entre 28 y 32 kg/m² fueron seleccionados para participar en un ensayo paralelo, doble-ciego, aleatorizado y controlado por placebo de 6 meses de duración. Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos para que ingirieran 4,5 g de aceite de CLA (37,5% *cis*-9, *trans*-11 y 38% *trans*-10, *cis*-12) o 4,5 g de aceite de oliva (placebo) diariamente. Los participantes se alimentaron *ad libitum*, aunque recibieron recomendaciones de los investigadores acerca de la alimentación y el ejercicio físico saludables. De los 188 participantes iniciales, solamente 83 sujetos completaron el estudio. Tras 6 meses de suplementación con CLA, se encontraron aumentos marginales pero significativos en los niveles de Lp(a) en ambos grupos CLA y control, aunque no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Además, veinte sujetos que presentaban los niveles de Lp(a) significativamente por encima del rango normal al inicio del estudio, mantuvieron o aumentaron ligeramente los niveles de Lp(a) durante el estudio.

CONCLUSIONES

Los resultados de los ensayos de intervención nutricional son ambiguos y los potenciales efectos favorables del CLA sobre el perfil lipídico en humanos ofrecen discrepancias y resultados a menudo controvertidos. La disconformidad entre los distintos trabajos de investigación podría probablemente deberse a las diferencias en el diseño experimental. La dosis, la composición de isómeros, el placebo utilizado y la duración del estudio favorecen las discrepancias encontradas entre los distintos trabajos de investigación. Por otro lado, el tamaño muestral, el sexo y el estado nutricional (peso y composición corporal) y fisiopatológico (dislipemia, hipertensión arterial, alteración en el metabolismo glucídico o síndrome metabólico) de los sujetos incluidos, así como la práctica o no de actividad física y el control de la dieta durante la intervención podrían influir en los resultados obtenidos.

Aunque la mayoría de los estudios no halla cambios significativos, destacan dos trabajos de investigación que encuentran cambios beneficiosos en las variables estudiadas que se ven modificadas tras la administración de CLA (16,32). Por lo que, revisados los resultados de los distintos ensayos de intervención nutricional, se puede concluir que los estudios de 12 semanas de duración, realizados con una mezcla en iguales cantidades de los dos isómeros principales de CLA (*cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12) y con dosis de entre 3 y 4 g ofrecen los resultados más beneficiosos sobre el perfil lipídico en individuos sanos que presentan sobrepeso u obesidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Master Universitario Europeo en Alimentación, Nutrición y Metabolismo (E-MENU) y a la Línea Especial Nutrición, Obesidad y Salud (Universidad de Navarra LE/97) por el apoyo en la investigación en esta área.

REFERENCIAS

1. Zulet MA, Wabitsch M, Marti A, Martínez JA. Ácido linoleico conjugado y grasa corporal. *Nutr Clin* 2003; 22/85:9-18.
2. Raff M, Tholstrup T, Basu S, Nonboe P, Sørensen MT, Straarup EM. A diet rich in conjugated linoleic acid and butter increases lipid peroxidation but does not affect atherosclerotic, inflammatory, or diabetic risk markers in healthy young men. *J Nutr* 2008; 138:509-514.
3. Hernández ERS, Jácome MMS, Lee RGH, Nakano T, Ozimek L, Guzmán IV. Alto contenido de ácido linoleico conjugado (CLA) en leche y productos derivados al incorporar semillas de girasol a la dieta vacuna. Implicaciones sobre el riesgo trombo/aterogénico. *Arch Latinoamer Nutr* 2007; 57: 173-178.
4. Silveira MB, Carraro R, Monereo S, Tébar J. Conjugated linoleic acid (CLA) and obesity. *Public Health Nutr* 2007; 10:1181-1186.

5. Zulet MA, Marti A, Parra MD, Martínez JA. Inflammation and conjugated linoleic acid: mechanisms of action and implications for human health. *J Physiol Biochem* 2005; 61:483-494.
6. Funck LG, Barrera-Arellano D, Block JM. Conjugated linoleic acid (CLA) and its relationship with cardiovascular disease and associated risk factors. *Arch Latinoam Nutr* 2006; 56:123-134.
7. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000; 130:2943-2948.
8. Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Simon V. The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids* 2001; 36:229-236.
9. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001; 12:585-594.
10. Risérus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes* 2001; 25:1129-1135.
11. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans—metabolic effects. *Lipids* 2001; 36:773-781.
12. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. 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.
13. Risérus 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.
14. Petridou A, Mougios V, Sagredos A. Supplementation with CLA: isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids* 2003; 38:805-811.
15. Kamphuis MMJW, Lejeune MPGM, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS. 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* 2003; 27:847.
16. Gaullier J, Halse J, Høye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:1118-1125.
17. Risérus U, Smedman A, Basu S, Vessby B. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: the Swedish experience. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:1146-1148.
18. Whigham LD, O'Shea M, Mohede ICM, Walaski HP, Atkinson RL. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:1701-1709.
19. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, et al. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:614-620.
20. Moloney F, Yeow T, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:887-895.
21. Gaullier J, Halse J, Høye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J Nutr* 2005; 135:778-784.
22. Desroches S, Chouinard PY, Galibois I, Corneau L, Delisle J, Lamarche B, et al. Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:309-319.
23. Tricon S, Burdge GC, Jones EL, Russell JJ, El-Khazen S, Moretti E, et al. Effects of dairy products naturally enriched with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:744-753.
24. Taylor JSW, Williams SRP, Rhys R, James P, Frenneaux MP. Conjugated linoleic acid impairs endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:307-312.
25. Steck SE, Chalecki AM, Miller P, Conway J, Austin GL, Hardin JW, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. *J Nutr* 2007; 137:1188-1193.
26. Gaullier J, Halse J, Høivik HO, Høye K, Syvertsen C, Nurminiemi M, et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr* 2007; 97:550-560.
27. Nazare J, de la Perrière AB, Bonnet F, Desage M, Peyrat J, Maitrepierre C, et al. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. *Br J Nutr* 2007; 97:273-280.
28. Watras AC, Buchholz AC, Close RN, Zhang Z, Schoeller DA. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. *Int J Obes* 2007; 31:481-487.
29. Laso N, Brugué E, Vidal J, Ros E, Arnaiz JA, Carné X, et al. Effects of milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12) on body composition and metabolic syndrome components. *Br J Nutr* 2007; 98:860-867.
30. Tholstrup T, Raff M, Straarup EM, Basu S, Bruun JM. An oil mixture with trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid increases markers of inflammation and in vivo lipid peroxidation compared with cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid in postmenopausal women. *J Nutr* 2008; 138:1445-1451.

Recibido: 29-06-2009

Aceptado: 30-07-2009