

# Wpływ sprzężonych dienów kwasu linolowego na procesy biochemiczne w komórkach i tkankach

## STRESZCZENIE

Sprzężone dieny kwasu linolowego (CLA, ang. *conjugated linoleic acid*) to konstytucyjne i geometryczne izomery tego kwasu. Najczęściej występujące w pożywieniu izomery geometryczne to cis-9,trans-11 (c9,t11) CLA oraz trans-10,cis-12 (t10,c12) CLA. Wraz z trans-9,trans-11 CLA i trans-10,trans-12 CLA stanowią razem około 90% CLA w produktach pochodzenia naturalnego. Odmienność w budowie izomerów ma wpływ na ich funkcje w organizmie. Różnice w oddziaływaniu na narządy i tkanki niekiedy są niewielkie a niekiedy przeciwstawne, czasem izomery działają synergistycznie. Różnorodny wpływ izomerów wykazano głównie na procesy nowotworzenia i przemian lipidowych. I tak na przykład różnice w hamowaniu proliferacji komórek raka prostaty naukowcy tłumaczą odmiennymi szlakami działania izomerów: t10,c12 CLA działa na geny uczestniczące w apoptozie i kontroli cyklu życiowego komórki, natomiast izomer c9,t11 CLA reguluje geny zaangażowane w metabolizm kwasu arachidonowego z późniejszym osłabieniem syntezy eikozanoidów. Inne badania wykazały, że t10,c12 CLA, ale nie c9,t11 CLA, może indukować redukcję tkanki tłuszczowej i apoptozę adipocytów u myszy.

## WPROWADZENIE

Kwas linolowy (kwas cis,cis-9,12-oktadekadienowy) należy do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych; w jego cząsteczce występują dwa wiązania podwójne między atomami węgla. Istnieją konstytucyjne i geometryczne izomery tego organicznego związku. Określa się je mianem sprzężonych dienów kwasu linolowego (CLA) [1-3].

Najczęściej występujące w pożywieniu geometryczne izomery kwasu linolowego to te, których wiązania podwójne znajdują się przy 9 i 11 lub 10 i 12 atomie węgla i oddzielone są od siebie tylko jednym wiązaniem pojedynczym (Ryc. 1). Istnieje 8 takich związków [1], z czego izomery cis-9,trans-11 (c9,t11), trans-10,cis-12 (t10,c12), trans-9,trans-11 (t9,t11) i trans-10,trans-12 (t10,t12) stanowią razem około 90% CLA w produktach pochodzenia naturalnego, głównie zwierzęcego [4]. Największy odsetek z tych 90% stanowi izomer cis-9,trans-11 CLA, który nosi zwyczajową nazwę kwasu rumenowego.

CLA znajdują się w mięsie, przede wszystkim przeżuwaczy (wołowina, baranina) i w mniejszej ilości u zwierząt nieprzeżuwających (wieprzowina, drób) [1], gdzie powstają na drodze biohydrogenacji bardziej nienasyconych kwasów tłuszczowych [3]. W bioprodukcję CLA zaangażowane są bakterie *Butyrivibrio fibrosolvens*, *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus casei* oraz *Propionibacterium freudenreichii* [5,6]. Także produkty mleczne są bogatym źródłem CLA [1, 7], powstają one podczas mechanicznych procesów obróbki ww. przetworów [3]. Oleje roślinne zawarte np. w orzeszkach ziemnych czy kukurydzy również zawierają CLA, jednak w ilościach zdecydowanie mniejszych niż w produktach pochodzenia zwierzęcego [8]. CLA można uzyskać z krokosza barwierskiego [6].

Wyniki badań prowadzonych przez kanadyjskich naukowców wykazały, że spośród produktów mlecznych, najwięcej c9,t11 CLA znajduje się w przetworzonych serach żółtych (6,2 mg/g tłuszczu) i „serku wiejskim” (5,9 mg/g tłuszczu). W mięsie wołowym z kolei CLA stanowią ok. 3 mg/g tłuszczu [9]. Ilościowa analiza metodami chromatograficznymi pozwoliła Fritsche i wsp. określić dokładną zawartość poszczególnych izomerów w tłuszczu z wołowiny. W 1 gramie tłuszczu znajdowało się w sumie 2,71 mg CLA, z czego aż 1,95 mg stanowił izomer c9,t11CLA (prawie 72% wszystkich CLA), 0,19 mg t7,c9 CLA i 0,1 mg t9,t11 CLA. Zawartość pozostałych 11 izomerów nie przekroczyła 0,1 mg/g tłuszczu dla każdego ze związków [10].

W celach badawczych CLA są syntetyzowane z kwasu linolowego w warunkach laboratoryjnych. Jedną z pierwszych była grupa Ip, która wyprodukowała

Ewa Siwiec✉

Ewa Stachowska

✉Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

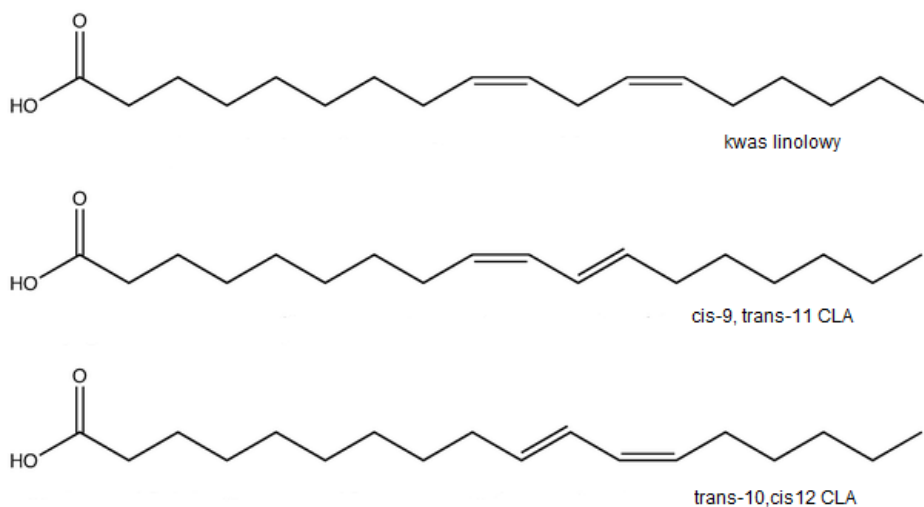
Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, ul. Broniewskiego 24, 71-460 Szczecin; tel.: (91) 44 14 806, email: ewa.siwiec@o2.pl

Artykuł otrzymano 25 maja 2017 r.  
Artykuł zaakceptowano 30 maja 2017 r.:

**Słowa kluczowe:** cis-9,trans-11 CLA, trans-10,cis-12 CLA, stłuszczenie, adipocyty

**Wykaz skrótów:** ACC1 – karboksylaza 1 acetylo-CoA; BHT – butylowany hydroksytoluen; CLA – sprzężone dieny kwasu linolowego; FASN – syntaza kwasów tłuszczowych; G-6-P – glukoza-6-fosfataza; GPAT1 – acylotransferaza 1 glicerolo-3-fosforanu; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, NNKT – nienasycone kwasy tłuszczowe; PEPCK – kinaza fosfoenolopirogronianu, SREBP1c – białko 1c wiążące miejsce regulatorowe steroli; TNF-α – czynnik martwicy nowotworu; VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości

**Podziękowania:** Badania prowadzone przez autorów poniższej pracy przeglądowej zostały sfinansowane ze środków Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w ramach projektu „Młody badacz” MB-158-25/11.



Rycina 1. Wzory półstrukturalne kwasu linolowego i jego dwóch geometrycznych izomerów: cis-9,trans-11 CLA oraz trans-10,cis-12 CLA [40].

mieszaninę zawierającą ok. 43% izomeru t10,c12 CLA, ok. 42,5% izomeru c9,t11/t9,c11 CLA oraz ok. 1,3% c9,c11 CLA [1]. Skład ilościowy oznaczono za pomocą chromatografu gazowego. Park i wsp. porównali skład mieszanin wyprodukowanych w celach eksperymentalnych w niezależnych laboratoriach. Zawartość procentowa poszczególnych związków CLA nie różniła się znacznie i wyniosła 43,5 – 44,9% dla izomeru t10,c12 CLA oraz 40,8 – 41,1% dla izomeru c9,t11 CLA [11].

## CLA – POCZĄTKI BADAŃ, ODDZIAŁYWANIE NA NOWOTWORY

Wyniki pierwszych doświadczeń (lata 80. ubiegłego wieku), skupiających się na fizjologicznych skutkach działania CLA, miały na celu ukazanie prozdrowotnych właściwości tych związków, głównie zapobiegającym powstawaniu nowotworów [1,2,9]. W miarę upływu czasu udowodniono inne korzystne lecz także niekorzystne skutki, jakie powodują CLA (doświadczenia *in vivo* i *in vitro*).

Działanie przeciwnowotworowe potwierdziły badania nad *adenocarcinoma* u szczurów, których pokarm został wzbogacony o CLA w ilości 0% (kontrola) 0,5%, 1% i 1,5%. Po 2 tygodniach diety zwierzętom został dostarczony zaindukowany związek nowotworowy, doświadczenie zakończono po 24 tygodniach. Ilość nowotworów, która rozwinęła się u szczurów na diecie z CLA zmniejszyła się w porównaniu do kontroli o 32%, 56% i 60% proporcjonalnie do zwiększającej się zawartości CLA w pokarmie [1]. Hubbart i wsp. udowodnili, że CLA są niemalże tak samo efektywne w zapobieganiu powstawania nowotworów (w płucach u myszy) jak indometacyna, znana m. in. z właściwości hamujących rozrost guzów [12]. Niestety doniesienia z naukowych czasopism mówią o izomerze t10,c12 CLA jako czynniku promującym rozwój nowotworów okrężnicy u myszy, gdzie zauważono także zwiększoną peroksydację lipidów, opisywaną z kolei przez innych badaczy jako jeden z mechanizmów niszczenia komórek nowotworowych [13].

Badania *in vitro* na ludzkich komórkach wykazały większą aktywność przeciwnowotworową mieszaniny izomerów c9,t11 CLA i t10,c12 CLA w komórkach raka piersi niż aktywność każdego izomeru z osobna. Działanie antykancerogenne polegało na hamowaniu proliferacji komórek i indukowaniu ich apoptozy [14]. Ten sam mechanizm został opisany przez naukowców badających wpływ CLA na ludzkie komórki nowotworowe okrężnicy [15]. Izomery c9,t11 CLA i t10,c12 CLA dodane osobno lub razem do pożywki hodowlanej (w stężeniach 100 i 150  $\mu\text{M/l}$ ) hamują proliferację komórek raka prostaty. Najbardziej widoczny efekt daje izomer t10,c12 CLA, następnie mieszanina obu związków, w

najmniejszym stopniu rozrost nowotworu hamuje izomer c9,t11 CLA. Naukowcy tłumaczą, że różnice wynikają prawdopodobnie z odmiennych szlaków działania: t10,c12 CLA działa na geny uczestniczące w apoptozie i kontroli cyklu życiowego komórki, natomiast izomer c9,t11 CLA reguluje geny zaangażowane w metabolizm kwasu arachidonowego z późniejszym osłabieniem syntezy eikozanoidów [16].

W początkowych doświadczeniach efekt antykancerogeny przypisywało się przeciwutleniającemu działaniu CLA [1,4,17]. W połowie lat 90. zmieniły się poglądy odnośnie tych właściwości. Van den Berg i wsp. udowodnili, że CLA nie mają znaczącego wpływu na zapobieganie utlenianiu błon biologicznych w porównaniu z witaminą E i BHT [18]. Z kolei pasza z CLA podawana szczurom okazała się mieć efektywniejsze działanie antyoksydacyjne niż pasza z witaminą A. CLA w większym stopniu zapobiegły peroksydacji lipidów w mitochondriach i komórkach wątroby. Niestety autorzy doświadczenia nie podali dokładnej zawartości % poszczególnych izomerów CLA [19]. Inni badacze wywnioskowali, że właściwości przeciwutleniające izomeru t10,c12 CLA są zdecydowanie większe niż c9,t11 CLA. Co zaskakuje, izomer c9,t11 CLA w zwiększonym stężeniu (200  $\mu\text{M/l}$ ) wykazuje działanie prooksydacyjne [20].

## WPŁYW CLA NA PRZEMIANY LIPIDOWE I PROCESY MIAŻDŻYCOWE

Podczas doświadczeń na mysich preadipocytach 3T3-L1 zaobserwowano spadek proliferacji komórek hodowanych z CLA (mieszanina izomerów, gdzie w największym stężeniu występował t10,c12 CLA – 44% i c9,t11/t9,c11 CLA – 41%). Zahamowanie namnażania było wprost proporcjonalne do dawki użytego kwasu [3]. Ponadto preadipocyty hodowane w medium indukującym różnicowanie zwiększały swoją objętość i zawartość w niej składnika lipidowego adekwatnie do wzrostu stężenia CLA w medium, potwierdzono zwiększoną lipogenezę *de novo* z glukozy, wzrost stężenia całkowitego wolnych kwasów tłuszczowych i wielkości kropeł tłuszczu

[3]. Doniesienia badaczy z High Point University potwierdzają proporcjonalny spadek liczby preadipocytów 3T3-L1 do zwiększonej zawartości CLA w medium. Oprócz tego zauważono, iż komórki hodowane w obecności CLA w stężeniach 50, 100 i 200 mM/l były mniejsze i zawierały mniej triacylogliceroli. Nie wykazano takich skutków w hodowli z kwasem linolowym dodanym w identycznym stężeniu. Kwas linolowy nie miał też wpływu na proliferację preadipocytów [21].

Grupa naukowców, badająca mysie adipocyty 3T3-L1 hodowane z CLA, zauważyła spadek poziomu lipazy lipoproteinowej w komórkach, co wskazuje na zahamowanie lipolizy [22]. W adipocytach tej samej linii Choi i wsp. wykazali spadek ekspresji genu desaturazy stearylo-CoA, spowodowany obecnością t10,c12 CLA, co najprawdopodobniej tłumaczy przyczynę redukcji tkanki tłuszczowej u myszy. Izomer c9,t11 CLA nie miał wpływu na ekspresję genu desaturazy stearylo-CoA [23]. Zaskakujące były rezultaty doświadczenia, które ukazało, że izomer c9,t11 CLA skuteczniej hamuje aktywność syntazy kwasów tłuszczowych niż t10,c12 CLA [24].

Wydaje się, że t10,c12 CLA, ale nie c9,t11 CLA, może indukować redukcję tkanki tłuszczowej i apoptozę adipocytów u myszy. Oprócz tego zauważono, że gryzonie z różnymi genotypami odmiennie reagowały na podaż CLA. Zwierzęta z większym zapotrzebowaniem energetycznym, z szybszą przemianą materii i mniejszą zawartością tłuszczu w organizmie były mniej wrażliwe na działanie CLA [25]. U chomików podaż CLA powodowała wzrost masy mięśnia gastrocnemicus oraz zmniejszoną zawartością triacylogliceroli w tym mięśniu [26].

CLA dodane do paszy dla świń nie miały wpływu na zmianę ilości pożywienia zjadaną przez te zwierzęta (pasza kontrolna nie zawierała CLA). Wyniki pomiarów przyrostu masy ciała również nie wykazały istotnych różnic w poszczególnych grupach zwierząt. Różnice natomiast zauważono w ilości tkanki mięśniowej, której ilość była największa w grupie zwierząt jedzących paszę z największą zawartością CLA a najmniejsza w grupie kontrolnej. Odwrotną zależność zaobserwowano w odniesieniu do tkanki tłuszczowej, największa jej ilość była u świń kontrolnych a najmniejsza u zwierząt jedzących paszę z CLA o najwyższym stężeniu (10g/kg paszy) [2].

Podobne doświadczenie przeprowadzone na myszach pokazało, że konkretne izomery kwasu linolowego, a mianowicie c9,t11 CLA i t10,c12 CLA, w różnym stopniu wpływają na redukcję tkanki tłuszczowej. Skład ciała gryzoni karmionych paszą z większym dodatkiem izomeru t10,c12 CLA wskazał mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej niż u zwierząt, które spożyły paszę bogatą w c9,t11 CLA. Zaskakuje fakt, że ubytek tkanki tłuszczowej zaobserwowany u myszy karmionych paszą, gdzie obydwa izomery występowały w podobnym stężeniu, był bardzo podobny do tego odnotowanego w grupie gryzoni spożywających większe ilości c9,t11 CLA [27].

Eksperyment przeprowadzony przez Go i wsp. [28] miał na celu porównanie wpływu kwasu t10,c12 CLA na kumulację lipidów w komórkach HepG2. Analiza ilościowa ujawniła większą zawartość neutralnych lipidów, triacylogliceroli oraz estrów cholesterolu wewnątrz komórek hodowanych w

środowisku izomeru t10,c12 CLA w odniesieniu do kwasu linolowego. Rezultaty powyższego badania uzasadnione są tym, że t10,c12 CLA pobudza aktywność wielu enzymów biorących udział w procesie lipogenezy. W komórkach HepG2 największy wzrost ekspresji genów (ok. 6-krotny) odnotowano dla karboksylazy 1 acetylo-CoA (ACC1) i syntazy kwasów tłuszczowych (FASN). Oprócz tego izomer t10,c12 CLA zwiększył ekspresję genu dla acylotransferazy 1 glicerolo-3-fosforanu (GPAT1) odpowiedzialnej za kumulację triacylogliceroli w komórkach. Autorzy tych wyników wskazują na aktywację kinazy mTOR i w konsekwencji kluczowego czynnika transkrypcyjnego syntezy lipidów, SREBP1c, jako główny patomechanizm stłuszczenia wątroby spowodowany nagromadzeniem triacylogliceroli w wyniku aktywności t10,c12 CLA. Zastanawiający jest fakt użycia etanolu jako rozpuszczalnika dla t10,c12 CLA i dodania w takiej formie do hodowli, kiedy wiadomo, że alkohol powoduje aktywację szlaków prowadzących do stłuszczenia wątroby [29].

Jednak doniesienia z czasopism naukowych mówią także o kumulacji lipidów w komórkach HepG2 spowodowanej przez izomer t10,c12 CLA, gdzie nie używano etanolu jako rozpuszczalnika dla kwasów tłuszczowych. W jednym z doświadczeń obydwa izomery przyspieszyły powstawanie triacylogliceroli, lecz tylko c9,t11CLA zwiększył jednocześnie ich sekrecję poza komórki. Kumulację lipidów jako skutek działania t10,c12 CLA potwierdzono w wątrobach myszy [30]. Badania masy triacylogliceroli (pochodzących głównie z VLDL) w medium komórek HepG2 suplementowanych CLA pokazały ok. 3-krotny wzrost sekrecji VLDL w komórkach hodowanych z c9,t11 CLA i komórkach hodowanych z kwasem linolowym oraz 1,5-krotny wzrost w hepatocytach z t10,c12 CLA (kontrola BSA) [31].

Badania na mysich adipocytach i szczurzych hepatocytach wykazały, że t10,c12 CLA działa bardzo specyficznie i powoduje w mniejszym stopniu niż izomer c9,t11 CLA kumulację lipidów w komórkach [32]. Podobne do powyższych wyniki otrzymano również w warunkach *in vivo* w doświadczeniach na chomikach. W surowicy zwierząt karmionych paszą z dodatkiem izomeru t10,c12 CLA stężenie cholesterolu LDL było większe (prawdopodobna korelacja ze stężeniem apoB100) niż u chomików suplementowanych izomerem c9,t11 CLA czy kwasem linolowym. Oprócz tego konsumpcja izomeru t10,c12 CLA obniżyła stężenie cholesterolu i triacylogliceroli w wątrobie a zwiększyła ilość lipidów wydalanych z wątroby. Nie odnotowano korzystnego wpływu izomeru c9,t11 CLA na profil lipidowy i ewentualne obniżenie ryzyka miażdżycy [33].

Doniesienia literaturowe podają też wyniki przeciwstawne do powyższych. Doświadczenia na myszach wykazały wzrost w poziomie białka transportera kwasów tłuszczowych FAT/CD36 u gryzoni, których paszę wzbogacono izomerem t10,c12 CLA. Związana była z tym faktem większa niż w przypadku myszy karmionych paszą z c9,t11 CLA kumulacja tłuszczu w wątrobie [34]. Warto wspomnieć, iż rezultaty prac naukowych informują, że izomer t10,c12 CLA może stymulować gromadzenie tłuszczu w wątrobie niezależnie od insuliny a jednocześnie promować insulinooporność [35,36]. Badania przeprowadzone na królikach karmionych paszą z CLA pokazały, że obydwa izomery

oraz ich mieszanina niemalże w jednakowym stopniu zapobiegają tworzeniu blaszki miażdżycowej w porównaniu do zwierząt karmionych paszą z dodatkiem cholesterolu [37]. Projekty badawcze z udziałem ludzi w kontekście aterogenności są niejednoznaczne [38].

Zarówno c9,t11 CLA jak i t10,c12 CLA są substratami w procesie syntezy triacylogliceroli, które powstają w komórkach wątroby. Dodatkowo, jak wspomniano wcześniej, izomer t10,c12 CLA pobudza w komórkach HepG2 aktywność wielu enzymów biorących udział w procesie lipogenezy (ACC1, FASN, GPAT1) [28]. Z kolei wyniki doświadczenia na modelu ludzkich adipocytów pokazały, że izomer t10,c12 CLA obniżył biosyntezę triacylogliceroli [30]. W innych badaniach *in vitro* odnotowano spadek akumulacji cholesterolu w mysich komórkach piankowatych zarówno pod wpływem izomeru t10,c12 CLA jak i c9,t11 CLA [39]. Literatura podaje jeszcze wiele przykładów badań, gdzie otrzymano odmienne rezultaty. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że do badań *in vivo* wykorzystano różne gatunki zwierząt a do badań *in vitro* komórki różnych tkanek, nie można jednoznacznie określić wpływu kwasu linolowego i jego izomerów na tworzenie i sekrecję VLDL. Dodatkowymi czynnikami, które powodują brak możliwości porównania ze sobą wyników kilku zespołów badawczych są różne czasy inkubacji oraz różne stężenia kwasów użytych w doświadczeniach [28,31]. Niestety brak jest dowodów, które w niepodważalny sposób wyjaśniłyby molekularny mechanizm wpływu izomerów CLA np. na syntezę apoB100 lub wpływu na czynniki transkrypcyjne genu dla tego białka.

W krótkoterminowych badaniach *in vivo* na ludziach nie potwierdzono efektu, jaki CLA wywołały u zwierząt. Przez 3 miesiące dietę zdrowych dorosłych kobiet wzbogacono o suplementy CLA. Po tym okresie nie zauważono znaczących zmian w wartościach masy mięśni i tkanki tłuszczowej. Ponadto CLA nie miały wpływu na wydatek energetyczny, utlenianie kwasów tłuszczowych oraz wymianę oddechową podczas wysiłku i spoczynku [40]. Długoterminowa (12 miesięcy) suplementacja dała inne efekty. W grupach zdrowych mężczyzn i kobiet z nadwagą (BMI 25-30) dieta wzbogacona o CLA miała wpływ na zmianę składu ciała, nastąpiła redukcja tkanki tłuszczowej i spadek masy ciała. Większy ubytek zaobserwowano u osób, których wartość BMI była większa w momencie rozpoczęcia doświadczenia [41]. Sprawdzono czy otyłe osoby (BMI 28-35 kg/m<sup>2</sup>), które przeszły 8-tygodniową kurację odchudzającą, utrzymują daną wagę suplementując się CLA przez 12 miesięcy (3,4 g dziennie, zbliżona zawartość izomerów c9,t11 CLA i t10,c12 CLA w kapsułkach). Niestety okazało się, że osoby biorące udział w doświadczeniu, zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej, powróciły do swojej wagi z przed kuracji odchudzającej. Jednym z niewielu parametrów, które różniły się u obydwu grup była liczba leukocytów, która znacząco wzrosła u osób suplementowanych CLA [42].

Reasumując, rozbieżnych wyników doświadczeń przeprowadzonych na ludziach można dopatrywać się w ilości CLA znajdujących się w kapsułkach podawanych osobom uczestniczącym w badaniu oraz w ilości poszczególnych izomerów a także zawartości innych związków, głównie kwasów tłuszczowych. Być może niektóre osoby spożywały

większe ilości CLA pochodzące z wołowiny czy produktów mlecznych, w których CLA występują w relatywnie dużych ilościach. Należy także zwrócić uwagę na grupę biorącą udział w doświadczeniu: płeć, wiek, stan, w jakim uczestnicy przystąpili do badania (szczupli, z nadwagą, otyli) i czy podczas diety regularnie wykonywali ćwiczenia fizyczne [43]. Bardzo duże znaczenie ma też długość trwania badania. Zdarzały się doświadczenia, gdzie podawano tylko jednorazową doustną dawkę CLA [44].

Rezultaty badań dotyczących CLA jako potencjalnego czynnika zapobiegającego powstawaniu miażdżycy nie są jednoznaczne. Z przeprowadzonego na ludzkich komórkach wątroby (HepG2) doświadczenia wynika, że izomer t10,c12 CLA powoduje wzrost aktywności komórkowego receptora dla LDL, czyli przyspiesza degradację osoczowej frakcji tych lipoprotein, potwierdzając tym samym działanie przeciwmiażdżycowe. Nie odnotowano, aby antyaterogenne właściwości posiadał izomer c9,t11 CLA oraz kwas linolowy [45]. Badania *in vitro* na komórkach śródbłonna wskazują na antyaterogeny wpływ CLA w strukturze naczyń krwionośnych [46].

U królików CLA spowodowały spadek poziomu triacylogliceroli i LDL w osoczu [47], regresję procesów miażdżycy zaobserwowano u 30% osobników [48]. Z kolei u myszy zauważono spadek poziomu cholesterolu HDL oraz więcej złogów tłuszczu w śródbłonku [449]. Wnikliwa analiza specyfiki działania izomerów wykazała powiększenie się blaszki miażdżycowej przy suplementacji t10,c12 CLA, natomiast izomer c9,t11 hamował aterogenezę [50,51]. Wyniki jednego z badań na chomikach wskazują izomer t10,c12 CLA jako ten, który zmniejszył kumulację lipidów w organizmie zwierząt a jednocześnie obniżył poziom cholesterolu w surowicy, izomer c9,t11 CLA nie miał znaczącego wpływu na metabolizm tłuszczu (w porównaniu do kwasu linolowego) [52]. Skutki działania CLA u ludzi w kontekście anty- i proaterogenności również są niejednoznaczne [38].

Roche i wsp. podjęli się scharakteryzowania wpływu obydwu izomerów na metabolizm lipidów u gryzoni z mutacją w obrębie genu kodującego leptynę [52]. Wyniki doświadczeń ukazały specyfikę działania tych związków. Izomer c9,t11 CLA obniżył poziom triacylogliceroli i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, ponadto w wątrobie i adipocytach spowodował spadek ekspresji SREBP-1c, czynnika transkrypcyjnego zaangażowanego w lipogenezę oraz wrażliwość na insulinę. W adipocytach odnotowano spadek poziomu TNF- $\alpha$ , który odpowiedzialny jest m.in. za insulinoporność tkanek obwodowych. Odwrotnie do izomeru c9,t11 CLA działał izomer t10,c12 CLA, ponieważ promował insulinoporność, ale zredukował ilość tkanki tłuszczowej [53,54].

## CLA JAKO SUPLEMENT DIETY

Suplementy diety zawierające CLA są w Polsce jednymi z najlepiej sprzedających się preparatów redukujących tłuszczową masę ciała. Sięgają po nie osoby młode, zdrowe z lekką nadwagą, ale także osoby starsze, otyłe ze współtowarzyszącymi schorzeniami. Nadal nie jest poznany mechanizm oddziaływania CLA na tworzenie rezerw energetycznych w organizmie ludzkim. Jest to zagadnienie niezwykle istotne

dla osób otyłych, osób z cukrzycą typu 2, chorych z zespołem metabolicznym jak również dla sportowców, z których wielu w okresie przed zawodami stosuje suplementy zmniejszające tłuszczową masę ciała.

Preparaty wspomagające proces odchudzania zawierają najczęściej mieszaninę dwóch izomerów tego kwasu: trans-10, cis-12 CLA oraz cis-9, trans-11 CLA. Obydwa związki występują w tej mieszaninie w stosunku ilościowym 1:1, ale tylko izomer trans-10,cis-12 CLA (za czym przemawia większość wyników opisanych w czasopismach naukowych) wykazuje właściwości redukujące tkankę tłuszczową.

## CLA A METABOLIZM WĘGLOWODANÓW

Szczury ZDF, charakteryzujące się otyłością i cukrzycą typu 2, karmione przez 2 tygodnie paszą z dodatkiem 1,5% CLA (równomolowa mieszanina izomeru c9,t11 CLA i t10,c12 CLA) wykazały pod koniec badania lepszą tolerancję glukozy i niższy poziom insuliny na czczo. Odnotowano też zmniejszone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy zwierząt [55]. Bardziej szczegółowe doświadczenia na szczurzych mięśniach szkieletowych pokazały, że c9,t11CLA nie wykazuje właściwości hipoglikemizujących, taką rolę wykazuje natomiast mieszanina obydwu izomerów [56]. Powyższe wyniki mogą wskazywać na rolę t10,c12 CLA jako czynnika obniżającego poziom glukozy. Przeciwnie rezultaty uzyskali naukowcy, którzy badali myszy karmione paszą z dodatkiem mieszaniny izomerów CLA (1% w paszy). Co prawda zaobserwowano u zwierząt zredukowaną zawartość tkanki tłuszczowej, lecz rozwinęła się u nich insulinooporność [57]. Co ciekawe, badania na ludziach (otyłych mężczyznach) dały wyniki wskazujące na zwiększoną insulinooporność jako skutek działania izomeru c9,t11 CLA (odwrotnie niż u szczurów) [58].

U myszy karmionych paszą z wysoką zawartością nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT 17%) oraz dodatkiem mieszaniny CLA (3%, gdzie izomery c9,t11 CLA i t10,c12 CLA występowały w jednakowej ilości) zaobserwowano zwiększoną syntezę glikogenu oraz kwasu mlekowego w wątrobie w porównaniu do gryzoni na diecie wysokotłuszczowej (NNKT 20%) bez dodatku CLA [59]. W powyższym badaniu uwagę zwraca zwiększona synteza mleczanu. Kwas mlekowy powstaje w wyniku redukcji pirogronianu podczas ostatniego etapu glikolizy beztlenowej. Jednocześnie NADH zostaje przekształcony do utlenionej formy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego. Spadkowi poziomu pirogronianu (redukcja do kwasu mlekowego) oraz zwiększonemu stosunkowi NAD<sup>+</sup>/NADH towarzyszy obniżony poziom acetylo-CoA. Zahamowany zostaje więc cykl Krebsa, łańcuch transportu elektronów oraz fosforylacja oksydacyjna. Następuje spadek potencjału oksydoredukcyjnego w komórkach, co oznacza zmniejszoną syntezę ATP. Jest to stan niekorzystny dla komórek, ponieważ powoduje zakłócenie równowagi energetycznej. Ponadto nagromadzony mleczan może przedostawać się do krążenia. Podwyższony poziom tego związku w surowicy wg niektórych źródeł wskazuje na lipodystrofię [60]. Bardzo ciekawych obserwacji dokonali naukowcy badający skutki CLA na metabolizm mięśni myszy podczas wysiłku fizycznego. Otóż zauważono, że izomer t10,c12 CLA

przyspieszył β-oksydację kwasów tłuszczowych oraz zmniejszył wykorzystanie glikogenu jako materiału energetycznego (większa kumulacja w mięśniach w porównaniu do c9,t11 CLA) [61]. Izomer t10,c12 CLA spowodował także spadek stężenia mleczanu w surowicy badanych gryzoni, co wskazywałoby na spadek poziomu tego związku również w mięśniach a tym samym na lepszą kondycję oksydoredukcyjną tkanki mięśniowej niż u zwierząt suplementowanych izomerem c9,t11CLA. U myszy charakteryzujących się niedoborem insuliny, triglicerydemią oraz wyczerpaniem triacylogliceroli i glikogenu w wątrobie, po suplementacji paszy izomerem t10,c12 CLA zaobserwowano spadek ekspresji genu PEPCK oraz wzrost gromadzenia glikogenu w wątrobie [62]. Wyniki jednoznacznie wskazują na zahamowanie glukoneogenezy (inaktywacja PEPCK). Wg autorów przytoczonego badania kumulacja glikogenu nie była spowodowana bezpośrednio przez izomer t10,c12 CLA (nie zaobserwowano spadku stężenia glukozy we krwi ani zwiększonej aktywności glukokinazy) ale przez nagromadzony kwas mlekowy, którego poziom był wyższy niż u gryzoni z grupy kontrolnej.

## CLA ZMIENIAJĄ ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNĄ

Badania naukowe potwierdziły wpływ CLA na procesy immunologiczne organizmu w chorobach zapalnych jelit, w miażdżycy i cukrzycy. Konkretny wpływ zależy od izomeru kwasu [63]. Szczury karmione paszą z dodatkiem CLA (0,05%, 0,1%, 0,25% i 0,5%) wykazały zwiększoną produkcję immunoglobulin przez limfocyty śledziony. Odnotowano wzrost ilości IgA, IgG i IgM proporcjonalnie do dawki, z tym że poziom przeciwciał IgG i IgM uzyskał plateau przy stężeniu CLA 0,25% [64]. U otyłych myszy (ob/ob) izomer t10,c12 CLA zwiększył produkcję prozapalnych cytokin i chemokin, głównie interleukiny 6 i 8 [53].

## PODSUMOWANIE

W przytoczonych powyżej badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano wiele potencjalnie negatywnych skutków stosowania preparatów zawierających CLA: promowanie insulinooporności [53,54,57], stymulację tworzenia aterogennych lipoprotein o małej gęstości [49,50,51], aktywację miejscowego, ostrego stanu zapalnego białej tkanki tłuszczowej [36]. Ponadto CLA pobudzają syntezę kwasów żółciowych zwiększając tym samym ryzyko kamicy przewodowej [65,66].

Dogłębne poznanie metabolizmu CLA jest kluczowe do weryfikacji bezpieczeństwa stosowania suplementacji CLA przede wszystkim u osób otyłych z rozpoznaniem zespołem metabolicznym, czyli zaburzeniami zwiększającymi ryzyko rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2 oraz szeregu ich powikłań, w tym naczyńiowych. W Polsce zespół metaboliczny rozpoznano u 26,6% społeczeństwa (ok. 8 mln osób). Jednak jest to problem nie tylko Polski ale i całej populacji ludzkiej. Światowa organizacja zdrowia (WHO) uznaje wzrost zachorowań na otyłość i cukrzycę za epidemie XXI wieku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ip C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW (1991) Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res* 51: 6118-6124

2. Ostrowska E, Muralitharan M, Cross RF, Bauman DE, Dunshea FR (1999) Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. *J Nutr* 129: 2037-2042
3. Satory DL, Smith SB (1999) Conjugated linoleic acid inhibits proliferation but stimulates lipid filling of murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr* 129: 92-97
4. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW (1989) Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J Agric Food Chem* 37: 75-81
5. Alonso L, Cuesta EP, Gilliland SE (2003) Production of free conjugated linoleic acid by *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* of human intestinal origin. *J Dairy Sc* 86(6): 1941-6
6. Ma DWL, Wierzbicki AA, Field CJ, Clandinin MT (1999) Preparation of conjugated linoleic acid from safflower oil. *J Am Oil Chem Soc* 76: 729-730
7. Kramer JKG, Cruz-Hernandez C, Deng Z, Zhou J, Jahreis G, Dugan MER (2004) Analysis of conjugated linoleic acid and trans 18:1 isomers in synthetic and animal products. *Am J Clin Nutr* 79: 1137S-1145S
8. Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW (1992) Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Compos Anal* 5: 185-197
9. Ma DWL, Wierzbicki AA, Field CJ, Clandinin MT (1999) Conjugated linoleic acid in Canadian dairy and beef products. *J Agric Food Chem* 47: 1956-1960
10. Fritsche J, Fritsche S, Solomon MB, Mossoba MM, Yurawecz MP, Morehouse K, Ku Y (2000) Quantitative determination of conjugated linoleic acid isomers in beef fat. *Eur J Lipid Sci Technol* 102: 667-672
11. Fritsche J, Rickert R, and Steinhart H (1999) Formation, contents, and estimation of daily intake of conjugated linoleic acid isomers and trans fatty acids in foods. *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol 1: 378-396
12. Hubbard NE, Lim D, Summers L, Erickson KL (2000) Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid. *Cancer Lett* 150: 93-100
13. Rajakangas J, Basu S, Salminen I, Mutanen M (2003) Adenoma growth stimulation by the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid is associated with changes in mucosal NF-KB and cyclin D1 protein levels in the min mouse. *J Nutr* 133: 1943-1948
14. Majumder B, Wahler KWJ, Moir S, Schofield A, Choe S, Farquharson A, Grant I, Heys SD (2002) Conjugated linoleic acids (CLAs) regulate the expression of key apoptotic genes in human breast cancer cells. *FASEB J* 16: 1447-1499
15. Cho HJ, Kim WK, Kim EJ, Jung KC, Park S, Lee HS, Tyner AL, Park JH (2003) Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation and ErbB3 signaling in HT-29 human colon cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284: 996-1005
16. Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys SD, Wahler KWJ (2004) Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 isomers. *Carcinogenesis* 25: 1185-1191
17. Ha YL, Storkson J, Pariza MW (1990) Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res* 50: 1097-1101
18. Van den Berg JJ, Cook NE, Tribble DL (1995) Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid. *Lipids* 30(7): 599-605
19. Palacios A, Piergiacomi V, Catala A (2003) Antioxidant effect of conjugated linoleic acid and vitamin A during non enzymatic lipid peroxidation of rat liver microsomes and mitochondria. *Mol Cell Biochem* 250(1-2): 107-113
20. Leung YH, Liu RH (2000) Trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid exhibits stronger oxyradical scavenging capacity than cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid isomer. *J Agric Food Chem* 48: 5469-5475
21. Evans M, Geigerman C, Cook J, Curtis L, Kuebler B, McIntosh M (2000) Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids* 35: 899-910
22. Park Y, Albright K., Storkson JM, Cook ME, Pariza MW (1997) Effect of conjugated linoleic acid on body composition changes in mice. *Lipids* 32: 853-858
23. Choi YJ, Kim YC, Han YB, Park Y, Pariza MW (2000) The trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr* 130: 1920-1924
24. Oku H, Wongtangintharn S, Iwasaki H, Toda T (2003) Conjugated linoleic acid (CLA) inhibits fatty acid synthetase activity *in vitro*. *Biosci Biotechnol Biochem* 67: 1584-1586
25. Hargrave KM, Li C, Meyer BJ, Kachman SD, Hartzell DL, Delle-Fera MA, Miner JL, Baile CA (2002) Adipose depletion and apoptosis induced by trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid in mice. *Obes Res* 10: 1284-1290
26. Amaia Zabala DS, Fernandez-Quintela A, Macarulla MT, Simon E, Rodriguez VM, Navarro V, Portillo MP (2006) Effects of conjugated linoleic acid on skeletal muscle triacylglycerol metabolism in hamsters. *Nutrition* 22: 528-533
27. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW (1999) Evidence that the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 34: 235-241
28. Go GW, Oh S, Park M, Gang G, McLean D, Yang HS, Song MH, Kim Y (2013) t10,c12 Conjugated linoleic acid upregulates hepatic de novo lipogenesis and triglyceride synthesis via mTOR pathway activation. *J Microbiol Biotechnol* 23: 1569-1576
29. Sugimoto T, Yamashita S, Ishigami M, Sakai N, Hirano K, Tahara M, Matsumoto K, Nakamura T, Matsuzawa Y (2002) Decreased microsomal triglyceride transfer protein activity contributes to initiation of alcoholic liver steatosis in rats. *J Hepatol* 36: 157-162
30. McLeod RS, LeBlanc AW, Langille MA, Mitchell PL, Currie DL (2004) Conjugated linoleic acids, atherosclerosis, and hepatic very-low-density lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr* 79(6 Suppl): 1169-1174
31. Lin Y, Schuurbiens E, Van der Veen S, De Deckere EA (2001) Conjugated linoleic acid isomers have differential effects on triglyceride secretion in Hep G2 cells. *Biochim Biophys Acta* 1533: 38-46
32. Granlund L, Larsen LN, Nebb HI, Pedersen JI (2005) Effects of structural changes of fatty acids on lipid accumulation in adipocytes and primary hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1687: 23-30
33. Bissonauth V, Chouinard Y, Marin J, Leblanc N, Richard D, Jacques H (2006) The effects of t10,c12 CLA isomer compared with c9,t11 CLA isomer on lipid metabolism and body composition in hamsters. *J Nutr Biochem* 17: 597-603
34. Navarro MA, Badimon L, Rodriguez C, Arnal C, Noone EJ, Roche HM, Osada J, Martinez-Gonzalez J (2010) Trans-10,cis-12-CLA dysregulate lipid and glucose metabolism and induce hepatic NR4A receptors. *Front Biosci (Elite Edit)* 2: 87-97
35. Jourdan T, Djaouti L, Demizieux L, Gresti J, Vergès B, Degraze P (2009) Liver carbohydrate and lipid metabolism of insulin-deficient mice is altered by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J Nutr* 139: 1901-1907
36. Poirier H, Shapiro JS, Kim RJ, Lazar MA (2006) Nutritional Supplementation with trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes* 55: 1634-1641
37. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S, Czarnecki SK, Wilson TA, Nicolosi RJ (2004) Conjugated linoleic acid isomer effects in atherosclerosis: growth and regression of lesions. *Lipids* 39: 611-616
38. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, Grimble RF, Williams CM, Yaqoob P, Calder PC (2004) 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* 80: 614-620
39. Ringseis R, Wen G, Saal D, Eder K (2008) Conjugated linoleic acid isomers reduce cholesterol accumulation in acetylated LDL-induced mouse RAW264.7 macrophage-derived foam cells. *Lipids* 43: 913-923
40. Zambell LK, Keim NL, Van Loan MD, Gale B, Benito P, Kelleys DS, Nelson GJ (2000) Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* 35: 777-782

41. Gaullier JM, Halse J, Hoyer K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H (2004) Conjugated linoleic acid supplementation for 1 year reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr* 79: 1118-1125
42. Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, Astrup A (2006) Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am J Clin Nutr* 83: 606-612
43. Nakamura YK, Flintoff-Dye N, Omaye ST (2008) Conjugated linoleic acid modulation of risk factors associated with atherosclerosis. *Nutr Metab (Lond)* 5: 22
44. Ohnuki K, Haramizu S, Oki K, Ishihara K, Fushiki T (2001) A single oral administration of conjugated linoleic acid enhanced energy metabolism in mice. *Lipids* 37: 583-587
45. Ringseis R, Konig B, Leuner B, Schubert S, Nass R, Stangl G, Eder K (2006) LDL receptor gene transcription is selectively induced by  $\epsilon$ 10c12-CLA but not by  $\epsilon$ 9 $\epsilon$ 11-CLA in the human hepatoma cell line HepG2. *Biochim Biophys Acta* 1761: 1235-1243
46. Ringseis R, Eder K (2009) Influence of conjugated linoleic acids (CLA) on functional properties of vascular cells. *Br J Nutr* 102: 1099-1116
47. Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW (1994) Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 108: 19-25
48. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S, Tso P, Czarniecki SK (2000) Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *J Am Coll Nutr* 19: 472S-477S
49. Munday JS, Thompson KG, James KA (1999) Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br J Nutr* 81: 251-255
50. Arbones-Mainar JM, Navarro MA, Guzman MA, Arnal C, Surra JC, Acin S (2006) Selective effect of conjugated linoleic acid isomers on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis* 189: 318-327
51. Mitchell PL, Langille MA, Currie DL, McLeod RS (2005) Effect of conjugated linoleic acid isomers on lipoproteins and atherosclerosis in the Syrian Golden hamster. *Biochim Biophys Acta* 1734: 269-276
52. Navarro V, Zabala A, Macarulla MT, Fernandez-Quintela A, Rodriguez VM, Simon E, Portillo MP (2003) Effects of conjugated linoleic acid on body fat accumulation and serum lipids in hamsters fed an atherogenic diet. *J Physiol Biochem* 59: 193-199
53. Roche HM, Noone E, Sewter C, Mc Bennett S, Savage D, Gibney MJ, O'Rahilly S, Vidal-Puig AJ (2002) Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid. Insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXR $\alpha$ . *Diabetes* 51: 2037-2044
54. Brown JM, Sandberg Boysen M, Chung S, Fabiyi O, Morrison RF, Mandrup S (2004) Conjugated linoleic acid induces human adipocyte delipidation. *J Biol Chem* 279: 26735-26747
55. Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, Belury MA (1998) Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Comm* 244: 678-682
56. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, Cui L, Yu M, Combatsiaris T, Galuska D, Bauman DE, Barbano DM, Charron MJ, Zierath JR, Houseknecht KL (2001) Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action and UCP2 gene expression. *Diabetes* 50: 1149-1157
57. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K, Kim HJ, Tange T, Okuyama H, Kasai M, Ikemoto S, Ezaki O (2000) Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 49: 1534-1542
58. Riserus U, Vessby B, Arnlov J, Basu S (2004) Effects of cis9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 80: 279-283
59. Andreoli MF, Martinelli MI, Scalerandi MV, Fariña AC, Williner MR, Bernal CA (2012) CLA prevents alterations in glycolytic metabolites induced by a high fat diet. *Eur J Lipid Sci Technol* 114: 718-725
60. Haugaard, S. B (2006) Toxic metabolic syndrome associated with HAART. *Expert Opin. Drug Metab Toxicol* 2: 429-445
61. Kim JH, Kim J, Park Y (2012) trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid enhances endurance capacity by increasing fatty acid oxidation and reducing glycogen utilization in mice. *Lipids* 47: 855-863
62. Jourdan T, Djaouti L, Demizieux L, Gresti J, Vergès B, Degraze P (2009) Liver carbohydrate and lipid metabolism of insulin-deficient mice is altered by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J Nutr* 139: 1901-1907
63. Reynolds CM, Roche HM (2010) Conjugated linoleic acid and inflammatory cell signaling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82: 199-204
64. Yamasaki M, Kishihara K, Mansho K, Ogino Y, Kasai M, Sugano M, Tachibana H, Yamada K (2000) Dietary conjugated linoleic acid increases Immunoglobulin productivity of Sprague-Dawley rat spleen lymphocytes. *Biosci Biotechnol Biochem* 64: 2159-2164
65. Halade GV, Rahman MM, Fernandes G (2010) Differential effects of conjugated linoleic acid isomers in insulin-resistant female C57B1/6j mice. *J Nutr Biochem* 21: 332-337
66. Halade GV, Rahman MM, Fernandes G (2009) Effect of CLA isomers and their mixtures on aging C57B1/6j mice. *Eur J Nutr* 48: 409-418

## Influence of conjugated linoleic acids on metabolic processes in cells and tissues

Ewa Siwiec✉, Ewa Stachowska

Department of Biochemistry and Human Nutrition, Pomeranian Medical University in Szczecin, 24 Broniewskiego Str., 71-460 Szczecin, Poland

✉e-mail: ewa.siwiec@o2.pl

**Key words:** cis-9,trans-11 CLA, trans-10,cis-12 CLA, steatosis, adipocytes

### ABSTRACT

Conjugated linoleic acids (CLA) are constitutional and geometric isomers of this acid. The most commonly consumed geometric isomers are cis-9,trans-11 ( $\epsilon$ 9,  $\epsilon$ 11) CLA and trans-10, cis-12 ( $\epsilon$ 10,  $\epsilon$ 12) CLA. These isomers together with trans-9,trans-11 CLA and trans-10,trans-12 CLA constitute about 90% of all CLA in natural products. Different structure of the isomers affects their functions in the body. Differences in the effects on organs and tissues are sometimes small and sometimes opposed, sometimes the isomers work synergistically. Diverse influence has been shown mainly in neoplastic processes and lipid metabolism. For example, differences in inhibition of proliferation of prostate cancer cells are explained by different pathways:  $\epsilon$ 10,  $\epsilon$ 12 CLA acts on apoptosis and cell cycle control genes, while  $\epsilon$ 9,  $\epsilon$ 11 CLA regulates genes involved in metabolism of arachidonic acid with subsequent impairment of eicosanoids synthesis. Other studies have shown that  $\epsilon$ 10,  $\epsilon$ 12 CLA, but not  $\epsilon$ 9,  $\epsilon$ 11 CLA, can induce fat reduction in adipose tissue and apoptosis of adipocytes in mice.