



ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO E EXERCÍCIO: POTENCIAL EFEITO SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO

Daniela Caetano Gonçalves

Fábio Santos Lira

Nelo Eidy Zanchi

Humberto Nicastro

Adriana Passanha

José César Rosa

Antonio Hebert Lancha Junior

Marília Cerqueira Leite Seelaender

Universidade de São Paulo - Brasil

Resumo: O ácido linoleico conjugado, encontrado em maiores concentrações na gordura de animais ruminantes, parece apresentar efeitos favoráveis quanto à manutenção do peso corporal. Estudos em animais, suplementados com CLA, têm sido associados com diminuição do perfil plasmático de lipídios e redução do acúmulo de gordura corporal. No entanto, resultados encontrados em animais não podem ser extrapolados para seres humanos, pois há muitas controversas. A associação do CLA com exercício físico aeróbio pode ser uma excelente união para o combate à obesidade. Nesse intuito, a presente revisão buscou explorar diferentes estudos em animais e seres humanos, os quais associaram a suplementação do CLA e exercício físico, e buscaram melhor compreensão sobre o gasto energético, em especial sobre o metabolismo lipídico.

Palavras-chave: Ácido Linoleico Conjugado; Exercício Físico Aeróbio; Metabolismo Lipídico.

CONJUGATED LINOLEIC ACID AND EXERCISE: POTENTIAL EFFECT UPON LIPID METABOLISM

Abstract: The conjugated linoleic acid (CLA), found in greater concentrations in fat of ruminant animals, seems to present favorable effects on the maintenance of body weight. Studies in animals supplemented with CLA have been associated with reduction of serum lipid profile and reducing the accumulation of body fat. However, the results found in animals can not be extrapolated to humans, because there are many controversial. This interest in associate CLA with endurance exercise can be an excellent union for the fight of obesity. In this context, this review sought to explore different studies in animals and humans who joined the supplementation of CLA and exercise and sought better understanding on energy expenditure, especially on lipid metabolism.

Keywords: Conjugated Linoleic Acid; Endurance Exercise; Lipid Metabolism.

INTRODUÇÃO

O Ácido Linoleico Conjugado (*conjugated linoleic acid* - CLA) é uma mistura de isômeros (substâncias que possuem composição e massa molecular idênticas, mas estruturas diferentes por apresentarem organização atômica molecular distinta) do ácido linoleico (18:2 W-6) que diferem deste por apresentarem duplas ligações conjugadas (PARIZA et al., 2001). É produzido por animais ruminantes por meio do processo de fermentação bacteriana, a partir dos ácidos graxos insaturados, linolênico (18:3) e linoleico (18:2) provenientes da dieta (PARIZA et al., 2001). Ao longo de sua cadeia carbônica ocorrem duas ligações duplas entre carbonos, cujas posições podem variar, havendo 28 isômeros geométricos e posicionais possíveis (BANNI, 2002). As formas mais abundantes destes isômeros são 18:2 cis 9, trans 11 e 18:2 trans 10 cis 12 (CHOI et al., 2000). As duplas ligações são conjugadas, ao contrário da configuração metilênica típica (MOURÃO et al., 2005).

Nos alimentos, nove diferentes isômeros foram descobertos. Contudo, os mais comumente encontrados são os isômeros 18:2 cis 9, trans 11 e 18:2 trans 10 cis 12 (MacDONALD, 2000). As principais fontes alimentares deste ácido são alimentos de origem animal como produtos lácteos (Tabela 1), estando presente em altas concentrações na gordura do leite, carne vermelha e ovos (PARIZA et al., 2001). No óleo de girassol é encontrada a forma não conjugada (SANTOS et al., 2001). O conhecimento do conteúdo de CLA nos alimentos é de extrema importância, pois o padrão alimentar da população brasileira vem assumindo um caráter ocidental (dieta “ocidentalizada”), ou seja, alta ingestão calórica por meio do consumo excessivo de carboidratos simples e/ou de lipídeos, o que conseqüentemente pode refletir em alta ingestão alimentar de CLA. De acordo com Ritzenthaler et al. (2001), indivíduos do gênero masculino e feminino consomem, habitualmente, aproximadamente 210 e 150mg CLA/dia, respectivamente.

Tabela 1. Fontes alimentares de CLA e sua respectiva concentração nos alimentos.

Alimento	CLA (mg/g de lipídeo)	<i>cis</i> 9, <i>trans</i> 11 (%)
Leite homogeneizado	5,5	92,0
Manteiga	4,7	88,0
logurte	4,8	84,0
logurte desnatado	1,7	83,0
Sorvete	3,6	93,0
Queijo mussarela	4,9	95,0
Carne bovina moída	4,3	85,0
Frango	0,9	84,0
Porco	0,6	82,0
Carne de peru moída	2,5	76,0
Salmão	0,3	-
Óleo de canola	0,5	44,0
Óleo de milho	0,2	39,0
Óleo de girassol	0,4	38,0

Adaptado de CHIN et al (1992).

A magnitude deste consumo é refletida no tecido adiposo. Jiang et al. (1999) descreveram que o conteúdo de isômeros cis 9 trans 11 no tecido adiposo humano está direta e positivamente relacionado ao consumo de leite, um dos alimentos ricos em CLA.

Vale ressaltar que a concentração lipídica pode variar nos alimentos. Por exemplo, os trabalhos de Chouinard et al. (1999) e Baumgard et al. (2000; 2001) relataram variação no teor lipídico do leite de vaca em função da alimentação recebida pelo animal, onde aqueles que ingeriam ração enriquecida com isômero trans 10 cis 12 apresentaram redução de cerca de 55% na síntese de gordura do leite.

Dentre os efeitos de ação propostos para o CLA, podemos destacar: melhora da resposta imune (ALBERS et al., 2003), ação anti-inflamatória (WHIGHAM et al., 2002), anti-carcinogênica (IP et al., 2002) e anti-aterogênica (KRITCHEVSKY, 2002), formação óssea (WATKINS & SEIFERT, 2000), redução *per se* da gordura corporal na região abdominal (RISÉRUS et al., 2001), quando associado ao exercício físico promove redução da massa gorda (BJORNTORP, 1993; KAMPHUIS et al., 2003; BOTELHO et al., 2005), aumento da massa muscular esquelética (BATTACHARYA et al., 2005), redução dos sintomas do diabetes (PARIZA, 2002; BELURY, 2003) e redução da pressão arterial (NAGAO et al., 2003).

Acerca do exposto acima, o objetivo da presente revisão de literatura é expor os diferentes resultados encontrados na literatura e conflitá-los, no sentido de esclarecer os potenciais efeitos do CLA associado ao exercício físico sobre o metabolismo lipídico de animais e seres humanos.

REGULAÇÃO DA OXIDAÇÃO DE LIPÍDIOS

A regulação da oxidação de ácidos graxos (AG) é extremamente complexa e finamente coordenada. Dependendo da intensidade do exercício podemos utilizar predominantemente carboidratos ou lipídios como fonte de energia (VAN DER VUSSE & RENEMAN, 1996; JEUKENDRUP, 2002). Atualmente, potenciais sítios de regulação do metabolismo de lipídios são referidos na literatura (JEUKENDRUP, 2002; YAMASHITA et al., 2008): (1) mobilização de AG do tecido adiposo, através do balanço da taxa de lipólise e re-esterificação no interior do adipócito e mobilização e transporte do AG do tecido adiposo para a circulação; (2) transporte do AG no plasma, por meio de transportadores plasmáticos específicos, como a albumina e na forma de triacilglicerol (TAG) encontrados nas lipoproteínas, principalmente na lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL - *very low density lipoprotein*); (3) captação do AG pelo músculo esquelético por proteínas transportadoras localizadas no sarcolema; (4) mobilização de AG do pool de TAG intramuscular; (5) transporte do AG para o interior da mitocôndria, utilizando o complexo carnitina palmitoil transferase (CPT); e (6) oxidação do AG no interior da mitocôndria, sujeita à regulação da β -oxidação, pelo tipo de AG.

CLA E METABOLISMO LIPÍDICO

Em trabalho de revisão, Mourão et al. (2005) discutem os prováveis efeitos da suplementação de CLA sobre o metabolismo lipídico. De acordo com os autores, as principais adaptações metabólicas promovidas pelo CLA seriam o aumento da lipólise no tecido adiposo, maior disponibilidade de AGL circulantes e elevação da oxidação de ácidos graxos (AG), em função da maior atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS) e do sistema carnitina palmitoil-transferase (CPT). Entretanto, Bjorntrop (1993) sugere a existência de diferenças entre os depósitos de tecido adiposo (visceral e subcutâneo) em relação à mobilização de gordura e sensibilidade às catecolaminas.

Os estudos realizados com humanos ainda não são conclusivos, embora alguns apontem um possível aumento da lipólise e/ou redução da lipogênese, que reflete em alterações apenas na composição corporal, especialmente no tecido adiposo abdominal, mas não na perda de massa corporal (MOURÃO et al., 2005). No entanto, estudo conduzido por Gaullier et al. (2004) mostrou que a suplementação de CLA por 12 meses em indivíduos com sobrepeso e saudáveis diminuiu a massa gorda e a massa corporal absoluta dos sujeitos.

Kamphuis et al. (2003) observaram em indivíduos obesos suplementados com CLA, diminuição da recuperação de gordura corporal, aumento de massa magra e elevação do gasto energético de repouso, sugerindo efeitos indiretos da ação do CLA sobre o metabolismo lipídico. A redução da captação de AG pelos adipócitos e diminuição do ganho de tecido adiposo, de acordo com os autores, estão associadas à inibição, promovida pela suplementação de CLA, das enzimas lipase lipoprotéica (LPL) e dessaturase esteroil-coa (SCD) e não ao aumento da mobilização de lipídeos através da lipólise. Corroborando tal hipótese, Brown & Mcinstosh (2003) também propõem um mecanismo indireto da ação do CLA, por meio de um decréscimo no armazenamento dos AG e consequente redução do tamanho do adipócito.

Botelho et al. (2005) observaram em ratos wistar saudáveis em fase de crescimento redução da gordura corporal em aproximadamente 18%, após 21 dias de suplementação de CLA (2% a 4 % do consumo diário). Os possíveis mecanismos de ação associados à alteração da composição corporal promovida pela suplementação de CLA, de acordo com a literatura e citado pelos autores, seriam a inibição da proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, aumento do gasto energético e alterações da atividade enzimática (CPT e LPL) e da concentração de leptina sérica.

Gaullier et al. (2005) suplementaram humanos com CLA na forma de triacilglicerol por um período de dois anos com ingestão diária de 8 gramas. Os autores observaram que a concentração plasmática de colesterol total e a fração presente na LDL foram reduzidas. No entanto, as concentrações plasmáticas da fração de colesterol presente na HDL e do triacilglicerol não se modificaram. Ainda, no mesmo estudo, os autores relatam que a suplementação com CLA reduziu a massa gorda em indivíduos com sobrepeso e, possivelmente, possa ajudar a manter perdas de massa corporal absoluta e de massa gorda cronicamente. Outro mecanismo sugerido e estudado, porém até o momento inconclusivo, é a ação via apoptose dos adipócitos (TSUBOYAMA-KASAOKA et al., 2000; MINER et al., 2001).

A tabela 2 resume os efeitos da suplementação com CLA descritos pela literatura de acordo com o modelo experimental e protocolos adotados.

Tabela 2. EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CLA EM MODELOS ANIMAL E HUMANO.

Referência	Amostra	Dose	Duração	Resultados
Park et al (1997)	Camundongos	Dietas com 5,5% óleo de milho ou 5,0% óleo de milho + 0,5% CLA	32 dias	O grupo 2 apresentou redução de 57-60% da GC e aumento de 14% na MCM.
West et al (1998)	Camundongos	Dietas com 15% lipídeos + 1% CLA ou com 45% lipídeos + 1,2% CLA	6 semanas	Redução de 43-88% nos depósitos de gordura, diminuição do consumo de energia e aumento da TMB independente da dieta.
Gavino et al (2000)	Hamsters	Dietas com 1% CLA ou 0,2% <i>cis</i> 9, <i>trans</i> 11	6 semanas	Redução nos níveis de TG e colesterol total, menor ganho de peso e maior consumo alimentar.
Blankson et al (2000)	Humanos obesos (n=60)	1,7 ; 3,4 ; 5,1 ou 6,8 g CLA/dia	12 semanas	Todos os grupos que receberam CLA apresentaram redução significativa da GC em relação ao grupo placebo. As doses de 3,4 e 6,8 g foram as que apresentaram maior redução de GC. Sem alterações no perfil lipídico e na MCM.
Mougios et al (2001)	Humanos eutróficos (n=24)	0,7 g CLA/dia durante 4 semanas com posterior aumento para 1,4 g CLA/dia por 4 semanas	8 semanas (2 períodos)	Redução significativa do colesterol nos dois períodos e redução da GC no segundo período.
Smedman & Vessby (2001)	Humanos eutróficos (n=53)	4,2 g CLA/dia	12 semanas	Redução significativa da GC sem alterações no metabolismo lipídico.
Risérus et al (2001)	Humanos obesos (n=24)	4,2 g CLA/dia	4 semanas	Redução significativa da GC na região abdominal.
Risérus et al (2002)	Humanos obesos (n=60)	3,4 g <i>trans</i> 10, <i>cis</i> 12/dia	12 semanas	Aumento da resistência à insulina, aumento da glicemia de jejum, sem alterações na composição corporal e aumento no HDL-colesterol.
Petridou et al (2003)	Humanos (n=16)	2,1 g CLA/dia	45 dias	Aumento nos níveis séricos de CLA, sem alterações no perfil lipídico e na composição corporal.
Kamphuis et al (2003)	Humanos com sobrepeso (n=54)	1,8 ou 3,6 g CLA/dia	13 semanas	Aumento significativo da MCM e aumento da TMB independente da dose.
Pinkoski et al	Humanos	5 g CLA/dia	14 semanas	Aumento significativo da MCM e da TMB e redução da GC.

(2006)	eutróficos (n=77)			
Malpueche- Brugere et al (2004)	Humanos com sobrepeso (n=81)	1,5 ou 3,0 g <i>cis</i> 9, <i>trans</i> 11/dia ou 1,5 ou 3,0 g <i>trans</i> 10, <i>cis</i> 12/dia	18 semanas	Sem alterações na composição corporal.

GC = gordura corporal. MCM = massa corporal magra. TMB = taxa metabólica basal.

CLA E EXERCÍCIO FÍSICO

A associação da suplementação do CLA com exercício físico vem sendo empregada na tentativa de maximizar o gasto energético, podendo ser uma possível estratégia no combate e/ou na prevenção do acúmulo exarcebado da adiposidade corporal, como nos casos de obesidade. Além disso, alguns poucos trabalhos buscam a associação do CLA com exercício físico, na tentativa de melhor desempenho.

Thom et al. (2001) avaliaram a suplementação de CLA na ordem de 0,6g, três vezes por dia (1,8g/dia), contendo os isômeros cis 9 trans 11 e trans 10 cis 12 por 12 semanas, associado ao programa de exercícios físicos (90 min, 3 vezes por semana, exercícios diversos) em 10 homens e 10 mulheres eutróficos (25kg/m²) e saudáveis. Seu estudo mostra que a suplementação com CLA promoveu redução significativa na massa gorda durante todo período experimental, porém não foi observada redução na massa corporal. Os autores sugerem a possibilidade de o exercício físico ter uma influência positiva em conjunção à administração do CLA sobre os parâmetros analisados.

Banu et al. (2006) compararam os efeitos da ingestão de CLA (0,5% da dieta; isômeros cis 9 trans 11 e trans 10 cis 12 em proporções iguais) ou óleo de girassol (0,5% da dieta), durante 14 semanas, sobre as massas óssea e corporal de camundongos sedentários e treinados em esteira (50min/dia a 0,6milhas/h; 5x/sem). Os autores observaram nos grupos suplementados com CLA, em comparação ao óleo de girassol, redução da massa corporal (~35%) e aumento da massa óssea (~15%) nos animais sedentários e apenas redução da massa corporal (~21%) nos animais treinados.

A suplementação com CLA parece exercer efeitos não só sobre o metabolismo lipídico, mas também sobre o metabolismo muscular protéico, embora ainda não se saiba ao certo se por meio de uma ação direta. Neste contexto, Battacharya et al. (2005) estudaram a combinação da ingestão de CLA (ingestão de isômeros cis 9 trans 11 e trans 10 cis 12 de CLA a 0,4% da dieta) por 14 semanas em combinação com o exercício físico moderado (5x por semana, 40min por dia, velocidade inicial de 160 metros/hora, até 1000 metros/ hora) em camundongos que consumiam dieta hiperlipídica. Os resultados apontaram que os grupos treinado e sedentário sem suplementação não obtiveram aumento da massa magra. Porém, os grupos que ingeriram CLA (sedentário e treinado) apresentaram aumento na massa magra, redução da massa gorda e do percentual de gordura. Embora seja difícil à primeira vista conciliar o aumento de massa magra com o consumo de CLA, é interessante notar que neste estudo foram avaliados camundongos submetidos à dieta hiperlipídica, a qual é conhecida por induzir resistência à ação da insulina na musculatura esquelética. Digno de nota foi à observação de que o tratamento com CLA normalizou as concentrações plasmáticas de insulina nestes camundongos. Assim, uma das prováveis explicações para o aumento de massa muscular induzido pela suplementação de CLA provém de seu efeito antidiabetogênico.

De fato, foi demonstrado recentemente que camundongos obesos resistentes à ação da insulina apresentam robusta ativação do sistema proteolítico denominado ubiquitina proteassoma, e que o tratamento com rosiglitazona (um agente hipoglicemiante capaz de melhorar a resistência à ação da insulina) restaura a proteólise aumentada observada nestes animais (WANG et al. 2006). Dessa maneira, é possível sugerir que a suplementação com CLA possua, em algumas condições, propriedades indutoras de aumento na massa muscular devido à melhora na resistência à ação da insulina.

Entretanto, não se pode deixar de apontar que a suplementação com CLA somada ao treinamento físico aeróbio apresenta efeitos aditivos sobre o ganho de massa muscular (DI FELICE et al., 2007; BATTACHARYA et al., 2005). Assim, embora ainda não se conheça o mecanismo pelo qual isso ocorra, outros tipos de modulação desengatilhada pela suplementação com CLA na presença de estimulação mecânica da musculatura esquelética parecem ser alvos potencialmente capazes de regular o trofismo muscular e merecem ser melhor elucidados.

Mizunoya et al. (2005) analisaram os efeitos agudos do CLA (0,5% da dieta; isômeros cis 9 trans 11 e trans 10 cis 12) sobre a capacidade aeróbia e metabolismo energético, durante exercício de natação e corrida, em camundongos. Os autores observaram maior tempo de exaustão (natação), menor coeficiente respiratório (esteira), maior oxidação de AG e aumento da atividade da LPL muscular nos animais suplementados em comparação aos controles. Os resultados obtidos, de acordo com os autores, sugerem que a ingestão de CLA pode influir sobre a capacidade de desempenho e aumentar a contribuição de AG para manutenção da demanda energética durante o exercício.

Entretanto, Di Felice et al. (2007) observaram em ratos treinados (60 min/dia de esteira a 50% VO_{2max} ; 5x/sem), suplementados com 0,425mg de CLA, o aumento de massa magra acompanhado de linfocitose, degeneração de vasos sanguíneos e maior estresse oxidativo.

Colakoglu et al. (2007) estudaram os efeitos da suplementação de CLA sobre a composição corporal e perfil lipídico plasmático em humanos praticantes de atividades físicas e sedentários. A suplementação consistiu em 3,6g diárias de CLA e a atividade física era realizada por 30 minutos três dias por semana. O protocolo de tratamento durou seis semanas. Não houve modificação nos seguintes parâmetros analisados no plasma (apo-B, colesterol total, AG, HDL, LDL e triacilglicerol). No entanto, a concentração de glicose e insulina plasmática em jejum reduziu tanto nos indivíduos apenas suplementados como também nos exercitados e suplementados. Houve ainda um efeito aditivo dos dois fatores.

Bouthead et al. (2002) suplementaram hamsters com isômeros de CLA (cis 9 trans 11 e trans 10 cis 12) e com a mistura de ambos durante 6 semanas nas concentrações de 0,6 g/ 100 g da dieta para os isômeros isoladamente e de 1,2 g/100g da dieta para a mistura, verificando seu potencial efeito no metabolismo energético dos animais durante exercício aeróbio (60% VO_{2max}). Os autores verificaram que não há relação entre suplementação do CLA e a perda de massa gorda, tampouco com o gasto energético utilizado durante o exercício, havendo como principal resultado da mistura desses isômeros estudados prevenção do acúmulo de triacilglicerol.

O estudo conduzido por Kreider et al. (2002) não observou mudanças em diferentes parâmetros antropométricos em sujeitos submetidos a treinamento contra-resistido suplementados com CLA (cápsulas 6 g/d CLA, com diversos isômeros, 3 vezes por dia, por 28 dias). Tais resultados sugerem que o CLA não promove mudanças na composição corporal de indivíduos submetidos ao programa de treinamento contra-resistido.

Os trabalhos existentes na literatura apresentam resultados muito discrepantes. Alguns trabalhos afirmam que ambos, CLA e exercício, auxiliam na perda de massa corporal diminuindo a massa gorda de animais e humanos. Por exemplo, por meio de um aumento na oxidação de AG ou de uma maior atividade da LPL. Por outro lado, outros descrevem que CLA e exercício físico podem aumentar a massa magra. Já outros concluem que a suplementação de CLA não maximiza mudanças na composição corporal dentre outros parâmetros. O efeito de aumento da massa muscular esquelética em função da suplementação com CLA é controverso e extremamente discutido na literatura. Adicionalmente, se este efeito realmente ocorre, os mecanismos são desconhecidos em termos de sinalização celular.

SUPLEMENTAÇÃO DE DIFERENTES ISÔMEROS

Como descrito anteriormente, no tocante à composição dos alimentos e nos trabalhos supracitados, os isômeros de destaque são 18:2 cis 9 trans 11 e 18:2 trans 10 cis 12. Algumas evidências apontam para diferentes resultados de acordo com o isômero consumido ou suplementado em maior proporção, ou seja, os isômeros apresentam particularidades no tocante aos resultados. O isômero 18:2 cis 9 trans 11 parece ter como efeito distinto a potencialização do crescimento ósseo (PARIZA et al., 2001; GAULLIER et al., 2002). Já o isômero 18:2 trans 10 cis 12 apresenta mais especificidade no metabolismo lipídico e

adicionalmente minimiza o aumento da pressão arterial, reduz o acúmulo de gordura na região abdominal (NAGAO et al., 2003), altera a expressão gênica do tecido adiposo (CHOI et al., 2000), promove apoptose de tecido adiposo (TSUBOYAMA-KASAOKA et al., 2000), gera negativamente um quadro de resistência à insulina (LARSEN et al., 2003; RISÉRUS et al., 2004; WARGENT et al., 2005), favorece o processo de termogênese (TERPSTRA, 2001; NAGAO et al., 2003; BHATTACHARYA et al., 2005) e promove menor acúmulo de AG no tecido adiposo (BROWN & McINTOSH, 2003; WARGENT et al., 2005).

Faulconnier et al. (2004) avaliaram o efeito da ingestão de vários isômeros de CLA associado ao treinamento aeróbio moderado realizado em esteira (22 metros/min, 6x semana, 50% $VO_{2máx}$, por 6 semanas). Os resultados apontaram que a ingestão do isômero trans 10 cis 12 (1% / 10g por 100g de lipídios) ou a mistura deste com o isômero cis 9 trans 11 (1% de cada / 20g por 100g de lipídios) aumentou a atividade da enzima lipase lipoprotéica (LPL) no tecido adiposo perirenal especialmente em ratos sedentários. O isômero trans 10 cis 12 diminuiu a concentração de lipídios e uréia plasmáticos em ambos os grupos (sedentários e treinados). Já o isômero cis 9 trans 11 aumentou a atividade da enzima ácido graxo sintase somente nos animais sedentários e diminuiu a concentração plasmática de colesterol e leptina. Os pesquisadores concluíram que todos os resultados apontam para uma estimulação de *turnover* no tecido adiposo de animais suplementados com diferentes tipos de CLA e tais alterações podem ser amenizadas pelo programa de treinamento aeróbio moderado.

Em contrapartida, Mirand et al. (2004) suplementou ratos com isômeros de CLA (cis 9 trans 11, trans 10 cis 12, e a mistura de ambos, todos na concentração de 10 g/kg) associado ao programa de treinamento aeróbio (6x semana, durante 6 semanas, á 50% $VO_{2máx}$) e não observaram interação entre suplementação com CLA e atividade física, concluindo que o CLA não reduziu o tecido adiposo de ratos adultos tampouco provocou mudanças significativas na composição corporal dos mesmos.

EFEITOS ADVERSOS DA SUPLEMENTAÇÃO

Como em toda suplementação nutricional, alguns estudos observaram efeitos adversos relevantes. Desde março de 2007 o CLA teve sua comercialização proibida no Brasil pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) sob a resolução RE nº833, a qual, após avaliar estudos científicos, alega que o produto não apresenta comprovação de segurança de uso e eficácia. Os efeitos adversos mais comumente encontrados nos trabalhos são resistência à insulina (LARSEN et al., 2003; RISÉRUS et al., 2004; WARGENT et al., 2005), lipodistrofia (LARSEN et al., 2003) e aumento do estresse oxidativo (RISÉRUS et al., 2002). Apesar do estudo de Whigham et al. (2002) relatar que doses de 6 g/CLA/dia pelo período de 12 meses ser segura, há relatos de náuseas com a ingestão acima de 2g/dia (PDR, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos do CLA, associado ao exercício físico, podem ser específicos para alguns tipos de populações, como no caso de indivíduos obesos, uma vez que alguns estudos encontram redução da massa gorda, sem alteração da massa magra; outros já encontram redução da massa gorda acompanhada do aumento da massa magra, e outros não encontram nenhum tipo de alteração. Ainda, apesar de alguns estudos mostrarem relação positiva (tabela 2), de acordo com a hipótese de Kamphuis et al. (2003), o CLA não agiria de maneira direta no peso de massa gorda, e, sim, de maneira preventiva no ganho de peso de indivíduos obesos. Ainda, estudo conduzido por Kreider et al. (2002) sugere que o CLA não promove mudanças na composição corporal de indivíduos submetidos ao programa de treinamento contrarresistido.

Neste contexto, o melhor entendimento sobre os efeitos precisos atribuídos à suplementação do CLA e seus diferentes isômeros associado aos diferentes tipos de exercícios físicos precisam ser melhor esclarecidos, a fim de obter o verdadeiro

efeito desta associação sobre o metabolismo lipídico em animais e de humanos. Ainda, a questão dose e tempo de consumo deve ser melhor elucidada.

REFERÊNCIAS

- 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. *European Journal of Clinical Nutrition*, v.57, n.4, p.595-603. 2003.
- BANNI, S. Conjugated linoleic acid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, v.13, n.3, p.261-6. 2002.
- BANU, J.; BHATTACHARYA, A.; RAHMAN, M.; O'SHEA, M.; FERNANDES, G. Effects of conjugated linoleic acid and exercise on bone mass in young male Balb/C mice. *Lipids in Health and Disease*, v.23, n.3, p.5-7, 2006.
- BAUMGARD, L.H.; CORL, B.A.; DWYER, D.A.; SAEBO, A.; BAUMAN, D.E. Identification of the conjugated linoleic acid isomer that inhibits milk fat synthesis. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v.278, n.1, p.179-84, 2000.
- BAUMGARD, L.H.; SANGSTER, J.K.; BAUMAN, D.E. Milk fat synthesis in dairy cows is progressively reduced by increasing supplemental amounts of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (CLA). *Journal of Nutrition*, v.131, n.6, p.1764-9, 2001.
- 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. *Journal of Nutrition*, v.133, n.1, p.257S-260S, 2003.
- BHATTACHARYA, A.; RAHMAN, M.M.; SUN, D.; LAWRENCE, R.; MEJIA, W.; MCCARTER, R.; O'SHEA, M.; FERNANDES, G. The combination of dietary conjugated linoleic acid and treadmill exercise lowers gain in body fat mass and enhances lean body mass in high fat-fed male Balb/C mice. *Journal of Nutrition*, v.135, n.5, p.1124-30, 2005.
- BJORNTROP, P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obesity Research*, v.1, n.3, p.206-22, 1993.
- BOTELHO, A.P.; SANTOS-ZAGO, L.F.; REIS, S.M.P.M.; OLIVEIRA, A.C. A suplementação com ácido linoléico conjugado reduz gordura corporal em ratos Wistar. *Revista de Nutrição*, v.18, n.4, p.561-565, 2005.
- BOUTHEGOURD, J.C.; EVEN, P.C.; GRIPOIS, D.; TIFFON, B.; BLOUQUIT; M.F.; ROSEAU, S.; LUTTON, C.; TOME, D.; MARTIN, J.C. A CLA mixture prevents body triglyceride accumulation without affecting energy expenditure in Syrian hamsters. *Journal of Nutrition*, v.132, n.9, p.2682-9, 2002.

- BROWN, J.M.; MCINTOSH, M.K. Conjugated linoleic acid in humans: regulation of adiposity and insulin sensitivity. *Journal of Nutrition*, v.133, n.10, p.3041-3046, 2003
- CHOI, Y.; KIM, Y.C.; HAN, Y.B.; PARK, Y.; PARIZA, M.W.; NTAMBI, J.M. The trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase I gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Nutrition*, v.130, n.8, p.1920-4, 2000.
- CHOUINARD, P.Y.; CORNEAU, L. ; BARBANO, D.M. ; METZGER, L.E.; BAUMAN, D.E. Conjugated linoleic acids alter milk fatty acid composition and inhibit milk fat secretion in dairy cows. *Journal of Nutrition*, v.129, n.8, p.1579-84, 1999.
- COLAKOGLU, S.; COLAKOGLU, M.; TANELI, F.; CETINOZ, F.; TURKMEN, M. Cumulative effects of conjugated linoleic acid and exercise on endurance development, body composition, serum leptin and insulin levels. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v.46, n.4, p.570-7, 2006.
- DI FELICE, V.; MACALUSO, F.; MONTALBANO, A.; GAMMAZZA, A.M.; PALUMBO, D.; ANGELONE, T.; BELLAFFIORE, M.; FARINA, F. Effects of conjugated linoleic acid and endurance training on peripheral blood and bone marrow of trained mice. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.21, n.1, p.193-8, 2007.
- FAULCONNIER, Y.; ARNAL, M.A.; PATUREAU, MIRAND. P.; CHARDIGNY, J.M.; CHILLIARD, Y. Isomers of conjugated linoleic acid decrease plasma lipids and stimulate adipose tissue lipogenesis without changing adipose weight in post-prandial adult sedentary or trained Wistar rat. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.15, n.12, p.741-8, 2004.
- GAULLIER, J.M.; BERVEN, G.; BLANKSON, H.; GUDMUNDSEN, O. Clinical trial results support a preference for using CLA preparations enriched with two isomers rather than four isomers in human studies. *Lipids*, v.37, n.11, p.1019-1025, 2002.
- GAULLIER, J.M.; HALSE, J.; HOYE, K.; KRISTIANSEN, K.; FAGERTUN, H.; VIK, H.; GUDMUNDSEN, O. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *Journal of Nutrition*, v.135, n.4, p.778-84, 2005.
- 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. *Nutrition and Cancer*, v.43, n.1, p.52-8, 2002.
- JEUKENDRUP, A.E.; SARIS, W.H.; WAGENMAKERS, A.J.M. Fat metabolism during exercise: a review. Part II: Regulation of metabolism and the effects of training. *International Journal of Sports Medicine*, v.19, n.5, p.293-302, 1998.
- JEUKENDRUP, A.E. Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Annals of New York Academy of Science*, v.967, p.217-35, 2002.
- JIANG, J.; WOLK, A.; VESSBY, B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.70, n.1, p.21-27, 1999.

KAMPHUIS, M.M.J.W.; LEJEUNE, M.P.G.M.; SARIS, W.H.M.; WESTERTERP-PLANTENGA, M.S. The effect of conjugated linoleic acid supplementation alter weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *International Journal of Obesity*, v.27, n.7, p.840-847, 2003.

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. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.16, n.3, p.325-34, 2002.

KRITCHEVSKY, D.; TEPPER S.A.; WRIGHT S.; CZARNECKI, S.K. Influence of graded levels of conjugated linoleic acid (CLA) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Nutrition Research*, v.22, n.11, p.1275-1279, 2002 .

LARSEN, T.M.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *Journal of Lipid Research*, v.44, n.12, p.2234-41, 2003.

MACDONALD, H.B. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *Journal of American College of Nutrition*, v.19, n.2, p.111S-118S, 2000.

MINER, J.L.; CEDERBERG, C.A.; NIELSEN, M.K.; CHEN, X.; BAILE, C.A. Conjugated linoleic acid (CLA), body fat, and apoptosis. *Obesity Research*, v.9, n.2, p.129-34, 2001.

MIRAND, P.P.; ARNAL-BAGNARD, M.; MOSONI, L.; FAULCONNIER, Y.; CHARDIGNY, J.M.; CHILLIARD, Y. Cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid isomers do not modify body composition in adult sedentary or exercised rats. *Journal of Nutrition*, v.134, n.9, p.2263-9, 2004.

MIZUNOYA, W.; HARAMIZU, S.; SHIBAKUSA, T.; OKABE, Y.; FUSHIKI, T. Dietary conjugated linoleic acid increases endurance capacity and fat oxidation in mice during exercise. *Lipids*, v.40, n.3, p.265-71, 2005.

MOURÃO, D.M.; MONTEIRO, J.B.; COSTA, N.M.B.; STRINGHETA, P.C.; MINIM, V.P.R.; DIAS, C.M.G.C. Ácido linoléico conjugado e perda de peso. *Revista de Nutrição*, v.18, n.3, p.391-399, 2005.

NAGAO, K.; INOUE, N.; WANG, Y.M.; YANAGITA, T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.310, n.2, p.562-6, 2003.

PARIZA, M.W.; PARK, Y.; COOK, M.E. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Progress in Lipid Research*, v.40, n.4, p.283-98, 2001.

PARIZA, M.W. Conjugated linoleic acid may be useful in treating diabetes by controlling body fat and weight gain. *Diabetes Technology and Therapeutics*, v.4, n.3, p.335-8, 2002.

PDR – Physician’s Desk Reference. 55th ed, p.3506, 2001.

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. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v.25, n.8, p.1129-35, 2001.

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*, v.25, n.9, p.1516-21, 2002.

RISÉRUS, U.; VESSBY, B.; ARNER, P.; ZETHELIUS, B. Supplementation with trans10cis12-conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinaemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. *Diabetologia*, v.47, n.6, p.1016-9, 2004.

RITZENTHALER, K.L.; MCGUIRE, M.K.; FALEN, R.; SHULTZ, T.D.; DASGUPTA, N.; MCGUIRE, M.A. Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *Journal of Nutrition*, v.131, n.5, p.1548-54, 2001.

SANTOS, F.L.; SILVA, M.T.; LANA, R.P.; BRANDÃO, S.C.; VARGAS, L.H.; ABREU, L.R. Efeito da Suplementação de Lipídios na Ração sobre a Produção de Ácido Linoléico Conjugado (CLA) e a Composição da Gordura do Leite de Vacas. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.30, n.6, p.1931-1938, 2001.

TERPSTRA, A.H. Differences between humans and mice in efficacy of the body fat lowering effect of conjugated linoleic acid: role of metabolic rate. *Journal of Nutrition*, v.131, n.7, p.2067-8, 2001.

THOM, E.; WADSTEIN, J.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *Journal of International Medical Research*, v.29, n.5, p.392-6, 2001.

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*, v.49, n.9, p.1534-42, 2000.

VAN DER VUSSE, G.J.; RENEMAN, R.S. Lipid metabolism in muscle. *Handbook of Physiology*, section 12: Exercise: Regulation and integration of multiple systems. New York: Oxford Press, p.952-94, 1996.

WANG, X.; HU, Z.; HU, J.; DU, J.; MITCH, W.E. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*, v.147, n.9, p.4160-8, 2006.

WARGENT, E.; SENNITT, M.V.; STOCKER, C.; MAYES, A.E.; BROWN, L.; O'DOWD, J.; WANG, S.; EINERHAND, A.W.; MOHEDE, I.; ARCH, J.R.; CAWTHORNE, M.A. Prolonged treatment of genetically obese mice with conjugated linoleic acid

improves glucose tolerance and lowers plasma insulin concentration: possible involvement of PPAR activation. *Lipids in Health and Disease*, v.10, n.1, p.3-7, 2005.

WATKINS, B.A.; SEIFERT, M.F. Conjugated linoleic acid and bone biology. *Journal of American College of Nutrition*, v.19, n.4, p.478S-486S, 2000.

WHIGHAM, L.D.; HIGBEE, A.; BJORLING, D.E.; PARK, Y.; PARIZA, M.W.; COOK, M.E. Decreased antigen-induced eicosanoid release in conjugated linoleic acid-fed guinea pigs. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v.282, n.4, p.R1104-12, 2002.

YAMASHITA, A.S.; LIRA, F.S.; LIMA, W.P.; CARNEVALI JUNIOR, L.C.; GONÇALVES, D.C.; TAVARES, F.L.; SEELAENDER, M.C.L. Influência do treinamento físico aeróbio no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina palmitoil transferase. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.14, n.2, p.150-154, 2008.

Contatos

Grupo de Biologia Molecular da Célula. Instituto de Ciências Biomédicas I – Universidade de São Paulo
Endereço: Av. Professor Lineu Prestes, 1524. Cidade Universitária, São Paulo – SP, Brasil.
Fone: Não fornecido pelo autor
E-mail: seelaend@icb.usp.br

Tramitação

Recebido em: 30/11/2008
Aceito em: 26/06/2009