

ÁCIDO LINOLÉICO CONJUGADO: IMPLICAÇÕES SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR

RAPHAELA ARAÚJO VELOSO RODRIGUES

JULIANA KÉSSIA BARBOSA SOARES

MARCO AURÉLIO DELMONDES BOMFIM

MARIA DO CARMO MEDEIROS

RITA DE CÁSSIA RAMOS DO EGYPTO QUEIROGA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, JOÃO PESSOA, PARAÍBA, BRASIL

raphaelavrodrigues@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A busca constante por uma melhor imagem corporal é uma preocupação da sociedade atual, que busca recursos que potencializem seus esforços para conseguir uma melhor forma física. Dentre esses recursos encontramos os chamados suplementos termogênicos, que prometem facilitar a perda de peso corporal e de medidas por diferentes vias. Estes vêm ganhando destaque devido ao estilo de vida comum na nossa sociedade, caracterizado pelo aumento de ingestão calórica e redução da atividade física, os quais, além de afetar o lado estético, estão ligados ao surgimento de diversos quadros patológicos crônicos, tais como obesidade, diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DVC). Dado o interesse, cada vez mais vêm se pesquisando nutrientes específicos, especialmente ácidos graxos, com capacidade de interferir no metabolismo de lipídeos do organismo, podendo atuar como coadjuvantes no tratamento ou prevenção da obesidade e das suas co-morbidades.

O ácido linoléico conjugado (CLA) é um termo utilizado para se referir a um conjunto de isômeros posicionais e geométricos do ácido octadecadienóico. É produzido naturalmente através da biohidrogenação e isomeração de ácidos graxos por bactérias presentes no rúmen de diferentes animais, tais como vacas e cabras, sendo suas principais fontes naturais os produtos cárneos e lácteos oriundos desses animais. Dentre os diferentes isômeros existentes, os mais biologicamente ativos são o *cis-9,trans-11* e *trans-10,cis-12*, sendo o primeiro a forma predominante encontrada naturalmente nos alimentos, e o segundo mais comum em produtos manipulados, como suplementos, os quais geralmente são compostos por um mix de isômeros com aproximadamente 50:50 de cada um dos dois isômeros, e mais alguma quantidade mínima de outros isômeros menos comuns (Bhattacharya et al., 2006). A existência de vários isômeros explica as diversas atividades biológicas exercidas pelo composto. Até então são atribuídas ao CLA os seguintes efeitos benéficos: redução do peso corporal, com diminuição da gordura corpórea e manutenção/aumento da massa magra; melhora da sensibilidade à insulina; ação anticarcinogênica; e protetora cardiovascular (BHATTACHARYA et al., 2006; NAGAO et al., 2003a; NAVARRO et al., 2006; PARK & PARIZA, 2007).

Devido à busca e divulgação do produto, especialmente como facilitador da perda de peso, a utilização do CLA tem sido muito difundida. Entretanto ainda são necessários estudos sobre a segurança do seu consumo, especialmente se suplementados por longos períodos de tempo, visto possíveis efeitos negativos do uso de CLA sobre a resistência à insulina e aparecimento de esteatose hepática (KENEDY et al., 2010). Assim, esta revisão visa proporcionar uma visão panorâmica de trabalhos com o ácido linoléico conjugado e seus efeitos sobre a função cardiovascular, sistema diretamente relacionado ao processo de mudanças da composição corporal.

O CLA na redução da gordura e peso corporal

A relação entre obesidade e DCV já é bem estabelecida, entretanto as vias pelas quais ocorre essa ligação não estão elucidadas. Ao contrario do que se pensava, hoje sabe-se que o tecido adiposo não é apenas um tecido de reserva energética, e sim um tecido com ativa produção endócrina, envolvendo-se no controle das homeostase corporal, com função neuroendócrina e imune. Dentre a grande variedade de compostos produzidos pelo tecido adiposo estão as adiponectinas, leptinas, angiotensina, fator de necrose tumoral (TNF- α) e

interleucina-6 (IL-6). As alterações sofridas pelos adipócitos no processo de instalação da obesidade têm consequência na secreção das adipocinas citadas, que estão relacionadas com as implicações patológicas da obesidade, como as DCV (ATHYROS et al., 2010, JO et al., 2009, MATSUZAWA, 2005)

Desde a observação de sua atividade redutora da gordura corporal, tem sido proposto que o *trans-10,cis-12* é o principal isômero envolvido (PARK ET AL., 1999). A redução da gordura corporal mediada pelo CLA acontece por diferentes meios, como pelo aumento do gasto energético, diminuição da captação de gordura pelos adipócitos, redução da diferenciação de pré-adipócitos, e aumento da β -oxidação dos ácidos graxos. O maior gasto de energia acontece pelo aumento do consumo de oxigênio (PARK; PARIZA, 2007) ou pelo aumento da expressão das proteínas desacopladoras (UCPs), desviando a energia da produção de adenosina trifosfato (ATP), que se não usado é rapidamente acumulado, dissipando essa energia em forma de calor (KENEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007).

Além disso, a suplementação de CLA tem sido associada com a diminuição da expressão do neuropeptídeo Y no hipotálamo, hormônio que induz ao aumento da ingestão de alimentos, reforçando a hipótese de que esse ácido graxo age nos genes de regulação do apetite (CAO et al., 2007). So, Tse e Li (2009) observaram que ratos suplementados com o isômero *trans-10,cis-12* tiveram uma redução de aproximadamente 24% na ingestão de alimentos, acompanhada por uma redução da expressão do neuropeptídeo Y. A redução da ingestão de ração também foi observada por Hernández-Díaz (2010). Por outro lado, Declercq; Zahradka e Taykor, (2010) e Park et al. (2010) não verificaram essa redução.

O CLA tem efeito inibidor dos receptores de ativação e proliferação peroximal (PPARs), mais especificamente o PPAR γ , que pertence a superfamília de receptores nucleares e funcionam como fatores de transcrição, regulando a expressão de vários genes (genes alvo). Dentre os genes alvo do PPAR γ estão vários genes reguladores do metabolismo lipídico e do processo de adipogênese (KENEDY et al., 2010; KANG et al., 2003). O PPAR γ é envolvido nas etapas iniciais da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, como observado por Kang et al. (2003), que constataram que a suplementação de CLA, especialmente o *trans-10,cis-12* é acompanhada de uma redução da expressão e atividade do PPAR γ seguido de uma menor taxa de diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, além de aumentar a taxa de apoptose dessas células. A supressão do PPAR γ também inibe a lipogênese, já que este é um dos maiores ativadores de genes lipogênicos. Foi observada a redução de enzimas como lipoproteína lípase (LPL), esteroil- CoA- desaturase (SCD), acetil CoA descarboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS) decorrente da suplementação do ácido graxo em questão (PARRA; SERRA; PALOU 2010; LA ROSA et al., 2006; BROWN et al., 2003). A inibição da SCD pode explicar a maior concentração de ácidos graxos saturados com redução dos monoinsaturados durante a suplementação de CLA (KENEDY et al., 2010).

Adicionado ao efeito inibidor do acúmulo de lipídeos, La Rosa et al. (2006) observaram o estímulo à expressão da lipase homônio-sensível (HSL) no tecido adiposo branco, aumentando a taxa de β -oxidação dos lipídeos com a administração do CLA em adipócitos humanos recém-diferenciados, contudo, esse aumento parece não prolongar, diminuindo com o uso contínuo do CLA. O segundo meio pelo qual o CLA estimula a lipólise está relacionada a maior concentração de fatores pró-inflamatórios decorrente da inibição da ação do PPAR γ (KENEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007). Finalmente o CLA promove uma maior expressão de carnitina palmitoil-transferase (CTP) nas células de diversos tecidos favorecendo a captação e utilização de ácidos graxos pelas mitocôndrias (KENEDY et al., 2010).

O CLA e perfil lipídico

Vários são os fatores de risco para as doenças cardiovasculares, sendo o perfil de lipídios séricos um dos que merece destaque. A elevação das LDL juntamente com a redução do HDL pode resultar no acúmulo gordura nas paredes dos vasos, caracterizando o processo aterogênico. O CLA tem mostrado efeito sobre o colesterol total e frações e os triglicerídeos (TG) séricos em diferentes estudos em modelos animais ou com humanos, sendo os resultados

dos estudos ainda não consistentes quanto ao efeito ou dose necessária, assim dependendo do desenho do estudo a suplementação com CLA não teve efeitos significantes sobre HDL, LDL, VLDL (COOPER et al., 2008; BROWN, TRENKLE e BEITZ, 2011; RAFF et al., 2008) e aumentou TG (COOPER et al., 2008). Muitos outros mostram o efeito de melhora de aspectos do perfil lipídico, como redução do TG sérico, que é considerado como fator de risco independente para DCV (HERNANDÉZ-DÍAZ et al., 2010, HUR et al, 2005), além da melhora no colesterol total e aumento do HDL (KENEDY et al., 2010, NESTEL; FUJII; ALLEN, 2006).

Dados revisados por Bhattacharya et al. (2006), mostram ensaios experimentais com animais nos quais o CLA parece ser mais eficaz quando existe um fator dietético de risco para DCV, como dietas com excesso de carboidrato simples, hiperlipídicas e/ou ricas em ácidos graxos saturados, ou obesidade. Diniz, Santos e Assalin (2008), em um trabalho com ratos, verificaram que no grupo que desenvolveu a obesidade induzida pela sacarose o CLA teve efeito significativo, com redução do colesterol total, HDL, LDL e da razão HDL/triacilglicerol. Contudo efeitos em humanos, especialmente em saudáveis permanece controverso (KENEDY et al., 2010, GAULIER, 2004)

Uma das hipóteses para o efeito do CLA sobre os lipídeos séricos é sua ação sobre o PPAR γ e SREPB-1c (*sterol regulatory element-binding proteins*), ambos envolvidos com o metabolismo lipídico (BHATTACHARYA et al., 2006). O CLA apresenta efeito sobre a expressão de SREPB-1c no fígado, sendo o isômero *cis-9,trans-11* relacionado a esse efeito enquanto o *trans-10,cis-12* não teve tal capacidade. O SREPB-1c esta associado a síntese de ácidos graxos, uma vez que regula enzimas como FAS e SCD (ROCHE et al., 2003). Tal diferença pode explicar as observações de de Arbonés-Mainar et al. (2006), verificando que, em camundongos ApoE^{-/-}, o isômero *cis9,trans11* reduz o colesterol plasmático e os ácidos graxos não essenciais (AGNE) e aumentou apo AI, enquanto o *trans10,cis12* aumentou colesterol total, AGNE, HDL, TG e a apo B, além de resultar num quadro de hiperglicemia nos animais.

CLA e aterosclerose

A maioria dos eventos cardiovasculares é decorrente com o desenvolvimento da placa aterogênica. As pesquisas com CLA e aterosclerose até então são contraditórias, sendo a comparação entre seus resultados dificultada pelas grandes diferenças que existem nas doses e isômeros administrados e no desenho do tratamento. O composto pode agir inibindo o processo de formação das estrias gordurosas e placas aterogênicas ou ainda levar a resolução dessas lesões dependendo do grau de comprometimento. Outros estudos, no entanto, não encontraram efeitos de nenhum dos dois isômeros sobre a formação das placas ou sobre as já formadas (COOPER ET AL., 2008, NESTEL; FUJII; ALLEN, 2006). Arbonés-Mainar et al. (2006) relataram a diferença de ação entre os dois principais isômeros do CLA. Camundongos ApoE foram alimentados com dietas isocalóricas com 0,15% de colesterol e 1% de *cis-9,trans-11* ou *trans-10,cis-12* ou ácido linoléico, sendo observado que o isômero *trans-10,cis-12* apresentou um efeito pró-aterogênico, com lesões aterogênicas maiores e placas menos estáveis, enquanto o isômero *cis-9,trans-11* teve efeito contrário, protegendo a aorta contra a lesão aterogênica.

Uma via pela qual o CLA pode interferir no processo aterogênico é através da regulação dos PPARs, importantes moduladores gênicos, especialmente de genes envolvidos no metabolismo lipídico.(TOOMEY, 2005; YU; CORRELL; VANDEN HEUVEL, 2002). Um ponto chave da aterogênese é a formação de células espumosas a partir de macrófagos, que está relacionada com as taxas de influxo e efluxo de colesterol nestas células. Os PPARs são importantes moduladores dessa homeostase do colesterol nos macrófagos (BARBIER et al., 2002; DURVAL et al., 2002), e estudos com ligantes farmacológicos de PPARs demonstraram a capacidade de diminuir um dos mecanismo de captação de LDL colesterol modificada e induzir a expressão gênica de ABCA1, que promove o efluxo do colesterol do macrófago, constituindo assim uma possível terapia antiaterogênica (CHINETTI et al, 2001). Contudo, avaliando-se macrófagos humanos *in vitro* tratados com CLA, que é considerado um ligante

para PPAR γ e PPAR α , não encontrou resultados promissores como com os ligantes farmacológicos (WELDON et al., 2004).

Ainda, o CLA pode inibir ou resolver placas ateroscleróticas pela capacidade de reduzir a oxidação da LDL, que leva a estabilização da placa de gordura. O CLA estimula a síntese de glutathione sem peroxidação lipídica, inibe expressão de mRNA para ciclo-oxigenase 2 (COX2) e induz síntese de óxido nítrico, protegendo assim contra o estresse oxidativo. Além disso, trabalhos relacionando CLA e câncer demonstraram que esse ácido graxo pode aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido desmutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (YANG et al., 2000, BHATTACHARYA et al., 2006). Por fim o CLA modula a síntese de espécie de oxigênio reativo (ROS) e a atividade da fosfatase A2 citoplasmática, envolvidas com o efeito anti-inflamatório atribuído ao CLA (NAKAMURA; FLINTOFF-DYE; OMAYE, 2009).

CLA e hipertensão

Hipertensão é um fator de risco comum para DVC e seu controle deve ser meta na prevenção ou tratamento das mesmas. Pesquisadores, usando modelos animais (INOUE et al., 2004, HENANDÉZ-DÍAZ et al., 2010, NAGAO et al., 2003), e humanos (IWATA et al., 2007) testaram a eficiência do CLA sobre a pressão sanguínea, e diversos deles obtiveram resultados positivos. Com humanos pôde-se observar o efeito benéfico do CLA sobre os valores de pressão arterial de mulheres grávidas que desenvolveram pré-eclampsia (HERRERA et al., 2005) e seu efeito potencializador de drogas hipotensoras em pacientes hipertensos chineses dependentes de medicação (ZHAO et al., 2009).

Henandéz-Díaz et al. (2010) usando ratos SHR encontraram um menor aumento da pressão sanguínea no grupo em que foi administrado o CLA. Inoue et al. (2004) também trabalhando com ratos SHR jovens, para avaliar o efeito da suplementação de CLA durante o processo de desenvolvimento da hipertensão, verificaram que a pressão sistólica do grupo que recebeu o CLA teve menor elevação em relação ao seu controle, além de uma aumento do mRNA de adiponectina, envolvida no controle da pressão sanguínea. Por outro lado, PARK et al. (2010) não obtiveram resultados semelhantes, ainda que utilizasse ratos SHR, Ainda assim, houve uma redução significativa na incidência de ataques cardíacos ou de sintomas semelhantes a infarto no grupo que recebeu CLA. Tal discordância pode decorrer da diferença na quantidade de CLA ofertada ou na composição.

Sabe-se que o tecido adiposo possui um sistema local de renina-angiotensina, que pode afetar os níveis de angiotensinogênio sérico e a pressão sanguínea, e interferir na produção de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da doença cardiovascular, podendo constituir uma via metabólica pela qual o CLA age sobre a pressão sanguínea (DECLERQ et al., 2010). Outro possível mecanismo é pela modulação da adiponectina pelo tecido adiposo, adipocina também está relacionada com a atividade da oxido nítrico sintase endotelial, que produz um importante vasodilatador (NAKAMURA; FLINTOFF-DYE; OMAYE, 2009). (COOPER et al., 2008). Tem-se demonstrado também um efeito protetor da adiponectina sobre a aterosclerose, e os nível sérico de adiponectina é inversamente proporcionais a massa de tecido adiposo, assim as complicações da obesidade podem ser decorrentes da disfunção do adipócito, visto que a adiponectina tem se mostrado um bom marcador para a função dessa célula (TRUJILLO; SCHERER, 2005).

CONCLUSÃO

Diante dos dados revisados, apesar de certa discordância entre os estudos, parece haver um efeito protetor e de melhora da função cardiovascular com a administração de CLA. As vias pelas quais esse efeito acontece ainda precisam ser melhor esclarecidas, mas sabe-se que esse ácido graxo tem influência sobre o metabolismo lipídico e sobre o tecido adiposo, afetando sua dimensão e secreções, fato que tem ligação com regulação de pressão arterial, perfil lipídico e outros fatores de risco para DCV. Entretanto, esses estudos são predominantemente em modelo animal e *in vitro*; os ensaios com humanos são inconclusivos e precisam ser melhor avaliados para garantir o uso correto e seguro do ácido linoléico conjugado como suplemento nutricional.

PALAVRAS-CHAVE: CLA; cardiovascular; lipídeos.

REFERÊNCIAS

1. ARBONÉS-MAINAR, J.M.; NAVARRO, M.A.; GUZMÁN, M.A.; ARNAL, C., SURRA, J.C.; ACÍN, S.; CARNICER, R.; OSADA, J.; ROCHE, H.M. Selective effect of conjugated linoleic acid isomers on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E knockout mice. **Atherosclerosis**, v. 189, p. 318–327, 2006.
2. ATHYROS, V.G.; TZIOMALOS, K.; KARAGIANNIS, A.; ANAGNOSTIS, P.; MIKHAILIDIS, D.P.; Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? **Current Drug Targets**, v. 11, p. 122–135, 2010.
3. BARBIER, O.; PINEDA TORRA, I.; DUGUAY, Y.; BLANQUART, C.; FRUKHART, J.C.; GLINEUR, C.; STAELS, B. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis e Vascular Biology**, v. 22, p. 717–26, 2002.
4. BHATTACHARYA, A.; BANUA, J.; RAHMANA, M.; CAUSEYB, J.; FERNANDES, G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, p. 789-810, 2006
5. BROWN, M.; BOYSEN, M.S.; JENSEN, S.S.; MORRISON, R.F.; STORKSON, J.; LEA-CURRIE, R.; PARIZA, M.; MANDRUP, S.; MCINTOSH, M.K. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR γ by conjugated linoleic acid (CLA) in human preadipocytes. **The Journal of Lipid Research**, v. 44, p. 1287–1300, 2003.
6. BROWN, A.W.; TRENKLE, A.H., BEITZ, D.C. Diets high in conjugated linoleic acid from pasture-fed cattle did not alter markers of health in young women. **Nutrition Research**, v. 31, p, 33–41, 2011.
7. CAO, Z.P.; WANG, F.; XIANG, X.-S.; CAO, R.; ZHANG, W.-B.; GAO, S.-B. Intracerebroventricular administration of conjugated linoleic acid (CLA) inhibits food intake by decreasing gene expression of NPY and AgRP. **Neurosciences Letters**, v. 418, p. 217–221, 2007.
8. CHINETTI, G.; LESTAVEL, S.; BOCHER, V.; et al. PPAR- α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. **Nature Medicine**, v. 7, p. 53–8, 2001.
9. COOPER, M. H.; MILLER, J.R.; MITCHELL, P.L.; CURRIE, D.L.; MCLEOD, R.S. Conjugated linoleic acid isomers have no effect on atherosclerosis and adverse effects on lipoprotein and liver lipid metabolism in apoE $^{-/-}$ mice fed a high-cholesterol diet. **Atherosclerosis**, v. 200, p. 298-302, 2008.
10. DECLERCQ, V.; ZAHRAKKA, P.; TAYLOR, C.G. Dietary t10,c12-CLA but not c9,t11 CLA Reduces Adipocyte Size in the Absence of Changes in the Adipose Renin–Angiotensin System in fa/fa Zucker Rats. **Lipids**, v. 45, p.1025–1033, 2010.
11. DINIZ, Y.; SANTOS, P.; ASSALIN, H. Conjugated linoleic acid and cardiac health. Oxidative stress and energetic metabolism in standart and sucrose-rich diets. **European Journal of Pharmacology**, v. 579, p. 318-325, 2008.
12. DUVAL, C.; CHINETTI, G.; TROTTEIN, F.; FRUCHART, J.-C.; STAELS, B. The role of PPARs in atherosclerosis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 8, p. 422–30, 2002.
13. GAULLIER, J.M. et al. Conjugated linoleic acid supplementation for reduces body fat mass in healthy overweight humans. **American Journal Clinical Nutritional**, v. 79, p. 1118-11125, 2004.
14. HERNÁNDEZ-DÍAZ, G.; ALEXANDER-AGUILERA, A.; ARZABA-VILLALBA, A.; SOTO-RODRÍGUEZ, I.; GARCÍA, G. Effect of conjugated linoleic acid on body fat, tumornecrosis factor alpha and resistin secretion in spontaneously hypertensive rats. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 82, p. 105–109, 2010.
15. HERRERA, J.A.; SHAHABUDDIN, A.K.M.; ERSHENG, G.; YUAN WEI; GARCIA, R.G.; LÓPEZ-JARAMILLO, P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced

- hypertension. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 91, p. 221—227, 2005
16. HUR, S.; WHITCOM, F.; RHEE, S.; PARK, Y.; GOOD, D.J.; PARK, Y. Effects of *trans*-10,*cis*-12 Conjugated Linoleic Acid on Body Composition in Genetically Obese Mice. **Journal of Medicinal Food**. v. 12, p. 56-63, 2009.
 17. INOUE, N.; NAGAO, K.; HIRATA, J.; WANG, Y.-M.; YANAGITA, T. Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 323, p. 679–684, 2004.
 18. IWATA, T.; KAMEGAI, T.; YAMAUCHI-SATO, Y.; OGAWA, A.; KASAI, M.; AOYAMA, T.; KONDO, K. Safety of dietary conjugated linoleic acid (CLA) in a 12-weeks trial in healthy overweight Japanese male volunteers. **Journal of Oleo Science**, v. 56, p. 517–525, 2007.
 19. JO, J.; GAVRILOVA, O.; PACK, S.; JOU, W.; MULLEN, S.; SUMNER, A.E.; CUSHMAN, S.W.; PERIWAL, V. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. **PLoS Computational Biology**, v. 5 :e1000324, 2009
 20. LAROSA, P.C.; MINER, J.; XIA, Y.; ZHOU, Y.; KACHMAN, S.; FROMM, M.E. *Trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid causes inflammation and delipidation of white adipose tissue in mice: a microarray and histological analysis. **Physiologic Genomics**, v. 27, p. 282–294, 2006.
 21. KANG, K.; LIU, W.; ALBRIGHT, K.J.; PARK, Y.; PARIZA, M.W. *Trans*-10,*cis*-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR gamma expression. **Biochemistry Biophysics Research Community** v. 303, p.795– 799, 2003.
 22. KENNEDY, A.; MARTINEZA, K.; SCHMIDTB, S.; MANDRUPB, S.; LAPOINTA, K.; MCINTOSHA, M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21 p. 171-179, 2010.
 23. MATSUZAWA, Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. **Best Practice Research & Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 19, p. 637–647, 2005
 24. NAGAO K.; NÃO, I.; WANG, Y.M.; HIRATA, J.; SHIMADA, Y. The 10*trans*,12*cis* isomer of conjugated linoleic acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long–Evans Tokushima fatty rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 306, p. 134–138, 2003.
 25. NAKAMURA, Y.K.; FLINTOFF-DYE, N.; OMAE, S.T.. Conjugated linoleic acid modulation of risk factors associated with atherosclerosis. **Nutrition and Metabolism** p. 5-22, 2008.
 26. NAVARRO, V.; MIRANDA, J.; CHURRUCA, I.; FERNÁNDEZ-QUINTELA, A.; RODRÍGUEZ, V.M.; PORTILLO, M.P. Effects of *trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid on body fat and serum lipids in young and adult hamsters. **The Journal of Physiology Biochemistry**, v. 62 (2), p. 81-88, 2006.
 27. NESTEL, P.; FUJII, A.; ALLEN, T. The *cis*-9,*trans*-11 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) lowers plasma triglyceride and raises HDL cholesterol concentrations but does not suppress aortic atherosclerosis in diabetic apoE-deficient mice. **Atherosclerosis**, v. 189, p. 282–287, 2006.
 28. PARK, P.; ALBRIGHT, K.J.; STORKSON, J.M.; LIU, W.; PARIZA, M.W. Effects of dietary conjugated linoleic acid (CLA) on spontaneously hypertensive rats. **Journal of Functional Foods** 2, p. 54–59, 2010
 29. PARK, Y.; STORKSON, J. M.; ALBRIGHT, K. J.; LIU, W.; PARIZA, M. W. Evidence that the *trans*-10,*cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. **Lipids**, v. 34, p. 235–241, 1999.
 30. PARK, Y.; PARIZA, M.W. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). **Food Research International**, v. 40, p. 311-329, 2007.
 31. PARRA, P.; SERRA, F.; PALOU, A. Moderate doses of conjugated linoleic acid isomers mix contribute to lowering body fat content maintaining insulin sensitivity and a noninflammatory pattern in adipose tissue in mice. **Journal of Nutrition**, v. 21, p. 107-115, 2010.

32. RAFF, M.; THOLSTRUP, T.; BASU, S.; NONBOE, P.; SORENSEN, M.T.; STRAARUP, E.M. 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. **The Journal of Nutrition**, v. 138, p. 509-514, 2008.
33. ROCHE, H.M.; NOONE, E.; SEWTER, .; MC BENNETT, S.; SAVAGE, D.; GIBNEY, M.J.; O'RAHILLY, S.; VIDAL-PUIG, A.J. Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRA α . **Diabetes**, v. 51, p. 2037– 2044, 2002.
34. SO, M.H.; TSE, I.M.; LI, E.T. Dietary fat concentration influences the effects of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on temporal patterns of energy intake and hypothalamic expression of appetite-controlling genes in mice. **The Journal of Nutrition** v. 139, p. 145–51, 2009.
35. TOOMEY, S.; HARHEN B.; ROCHE, H.M.; FITZGERALD, D.; BELTON, O. Profound resolution of early atherosclerosis with conjugated linoleic acid. **Atherosclerosis**, v. 187, p. 40-49, 2005
36. TRUJILLO, M.E.; SCHERER, P.E. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. **Journal of International Medicine** v. 257, p.167–75, 2005.
37. YANG, L.; LEUNG, L.K.;HUANG, Y.; CHEN, Z. Oxidative stability of conjugated linoleic acid isomers. **Journal of Agricultural and Food Science**. v. 48, p.3072-3076, 2000.
38. YU, Y.; CORRELL, P.H.; VANDEN HEUVEL, J.P. Conjugated linoleic acid decreases production of pro-inflammatory products in macrophages: evidence for a PPAR[γ]-dependent mechanism. *Biochimica and Biophysica Acta (BBA)–Molecula Cell Biol Lipids*. v. 1581, p. 89–99, 2002.
39. WELDON, S.; MITCHELL, S.; KELLEHER, D.; GIBNEY, M.J.; ROCHE HM. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis: no effect on molecular markers of cholesterol homeostasis in THP-1 macrophages. **Atherosclerosis**, v. 174, p. 261–273, 2008.
40. ZHAO, W.S.; ZHAI, J.J.; WANG, Y.H.; XIE, P.S.; YIN, X.J.; LI, L.X.; CHENG, K.L. Conjugated linoleic acid supplementation enhances antihypertensive effect of ramipril in Chinese patients with obesity-related hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 22, p. 680–686, 2009.

Raphaela Araújo Veloso Rodrigues

R. Cel. Otto Feio da Silveira, 478, apt. 903, Pedro Gondim, João Pessoa-PB, CEP:58031-010

Telefone: (03)88742579

raphaelavrodrigues@yahoo.com.br