

ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (ALC), METABOLISMO DE LÍPIDOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

CONJUGATED LINOLEIC ACID (ALC), LIPID METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Ana María Obregón R. (1,2), Alfonso Valenzuela B. (2)

(1) Escuela de Nutrición y dietética, Universidad San Sebastián;

(2) Centro de Lípidos.

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.

ABSTRACT

High density lipoproteins (HDL) have been inversely related with the risk of cardiovascular diseases and are considered antiatherogenic factors. The vascular protective effect of HDL is associated to the reverse cholesterol transport, where the sterol is mobilized from peripheral tissues to the liver by HDL and redistributed to circulation or delivered through the bile as free cholesterol or transformed into bile acids. In the last years it has been demonstrated that conjugated linoleic acid (CLA), an omega-6 fatty acid from ruminants, which is a mixture of positional and geometric isomers of linoleic acid, has hipolipidemic and antiatherogenic properties in animal models. However, the precise effect of CLA on HDL metabolism and the mechanisms involved in these actions have yet not been elucidated. The present work reviews the scientific literature about the possible role of CLA as an antiatherogenic factor by controlling the reverse cholesterol transport.

Key words: *Conjugated linoleic acid (CLA); cholesterol metabolism; HDL metabolism; reverse cholesterol transport.*

Este trabajo fue recibido el 17 de Diciembre de 2008 y aceptado para ser publicado el 20 de Julio de 2009.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica constituye la primera causa de mortalidad en el hemisferio occidental y en Chile (1). Dentro de los múltiples factores de riesgo, las dislipidemias constituyen una importante condición etiopatogénica que favorece el desarrollo de la enfermedad. Los niveles plasmáticos elevados de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un factor de riesgo proaterogénico ampliamente demostrado (2). Por otro lado, diversos estudios epidemiológicos han establecido que un alto nivel plasmático de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), constituye un factor protector independiente frente al desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (3,4). El efecto antiaterogénico de las HDL está predominantemente determinado por su participación en el transporte reverso de colesterol, proceso por el cual el colesterol proveniente de los tejidos extrahepáticos es transportado

en las HDL del plasma para su posterior captación y excreción por el hígado hacia la bilis o para su redistribución hacia otros tejidos (5).

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud realizada en Chile en el año 2003, casi 40% de la población adulta presenta niveles reducidos de HDL, constituyendo la dislipidemia más frecuente (6). Esta alteración metabólica, asociada a la presencia de otros factores etiopatogénicos, determina que más del 50% de la población chilena tenga un riesgo alto o muy alto para desarrollar enfermedad cardiovascular (6). Como consecuencia, el análisis de los determinantes nutricionales del metabolismo del colesterol, en particular de las HDL, podría tener importantes implicancias en la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad y en el diseño de estrategias de manejo (prevención y tratamiento) de la aterosclerosis.

Dentro de la amplia gama de variables nutricionales, los lípidos constituyen una parte importante en

la alimentación. Se sabe que el consumo de dietas con un elevado contenido de ácidos grasos poliinsaturados y/o monoinsaturados, es considerado beneficioso para la prevención de distintas enfermedades (7). Por el contrario, un elevado consumo de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos con isomería trans puede tener consecuencias negativas para la salud, aumentando los niveles de colesterol circulante, entre otros efectos (7). Sin embargo, en los últimos años se ha planteado que algunos isómeros trans del ácido linoleico, particularmente sus formas conjugadas, podrían tener efectos beneficiosos en la salud humana, asociados a la enfermedad cardiovascular (8).

EL ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (ALC)

El ácido linoleico conjugado (ALC), por su nombre en inglés: conjugated linoleic acid) fue descubierto accidentalmente por Pariza et al., quienes investigaban las propiedades cancerígenas de productos generados en la carne asada (8). Este estudio pionero permitió aislar los diferentes isómeros del ALC e identificarlos como el componente con propiedades anticancerígenas (9). El ALC no es un sólo producto, se define como una mezcla de ácidos grasos de cadena larga, derivados del ácido linoleico (C18:2, c9c12, omega-6), donde el término “conjugado” se utiliza para describir un grupo de isómeros posicionales y geométricos cuyos dobles enlaces no están separados por un grupo metilénico. Así, el ALC está constituido por una mezcla de isómeros posicionales, conjugados, y con isomería cis-trans del ácido linoleico (10,11). Los ácidos grasos que constituyen el ALC se producen naturalmente en los rumiantes como intermediarios de la biohidrogenación del ácido linoleico producida por la bacteria *Butyrivibrio fibrisolvens* en el rumen de estos animales, y que finalmente lleva a la generación de una mezcla de ácidos grasos monoinsaturados y saturados (12). Además, una vía metabólica biosintética alternativa de ALC ocurre por medio de la desaturación del ácido vaccénico (18:1, t11) en el hígado de rumiantes (12). En consecuencia, la principal fuente natural de ALC son los productos cárneos, grasos y lácteos derivados de los rumiantes (13). El ALC se obtiene también en forma sintética a través de la hidrogenación controlada del aceite de soja, maíz, o cártamo (11,14).

El ALC se presenta naturalmente con diferente isomería estructural, existiendo más de 28 isómeros distintos (principalmente los isómeros c7t9, c9t11, t10c12 y c11t13), predominando la estructura c9t11 identificada como ácido ruménico (12). En la dieta humana, el ALC se consume en la grasa de la leche (3,4-6,4 mg/g de grasa), en los derivados cárnicos de animales rumiantes

(2,7-5,6 mg/g de grasa), donde representa 0,5-2% del total de los ácidos grasos, y en el queso (3,6-8,0 mg/g de grasa) (14). Más del 80-90 % del ALC presente en estos alimentos corresponde a los isómeros c9t11 y t10c12, cuyas estructuras se muestran en la figura 1. Una fuente sintética de ALC, comúnmente utilizada como suplemento nutricional, está constituida por una mezcla que contiene aproximadamente 80-90% de los isómeros c9t11 y t10c12, aunque actualmente existen cápsulas comerciales que contienen estos isómeros en diferentes proporciones. También existen dietas para uso experimental que contienen solo uno de los isómeros, aunque son de muy alto costo para ser utilizadas como suplemento de ALC en forma habitual.

Los efectos beneficiosos del ALC se atribuyen principalmente a los isómeros c9t11 y t10c12 (10,12). Estudios realizados en diferentes animales y también en humanos en diferentes condiciones fisiológicas y nutricionales, han evidenciado que el ALC (isómeros c9t11 y t10c12) produce efecto inmunomoduladores (15), antidiabéticos (16), reguladores del peso y composición corporal (17,18) y anti-ateroescleróticos (19).

EFECTOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES DEL ALC

Si bien los efectos metabólicos del ALC son muy diversos los más característicos son sus efectos sobre la composición y el peso corporal, en la enfermedad cardiovascular, en el metabolismo de las lipoproteínas, y en forma específica en el metabolismo de las HDL. A continuación se revisan los antecedentes de la literatura sobre estos efectos del ALC.

Efecto del ALC en la composición y el peso corporal

La suplementación de la dieta con ALC (en formas comerciales) ha mostrado reducir el contenido de grasa corporal total en modelos animales, independientemente del tipo o cantidad de lípidos consumidos (18, 20-25). Estas evidencias también sugieren que los animales alimentados con ALC pueden presentar pérdida de peso (20). Así, Park et al. (18), fueron los primeros en demostrar que la ingesta de ALC (50% c9t11, 50% t10c12) equivalente a 0,5% del peso de la dieta produce en ratones una disminución en la masa grasa y aumento en la masa magra. Otros investigadores han reportado que la suplementación con una mezcla de ALC en ratones disminuye el ARN mensajero de enzimas involucradas en la lipogénesis del tejido adiposo (FAS: fatty acid synthase, ACC: acyl Coa synthetase) y la expresión de factores transcripcionales relacionados con el metabolismo de ácidos grasos (SBREBP-1c: Sterol regulatory

element-binding protein 1c, PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ) (20). Adicionalmente, en este estudio se observó un aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α : Tumor necrosis factor α) citokina que causa apoptosis en el tejido adiposo, y una sobreexpresión de la proteína UCP2 (Uncoupling protein 2), proteína que podría estar vinculada a el gasto energético elevado observado posterior al consumo de ALC (20).

Otros investigadores obtuvieron resultados similares en hámsters, observando que la suplementación con ALC determinó un menor peso corporal comparado con una dieta enriquecida solamente con el isómero c9t11 o con ácido linoleico (21). Años más tarde de su primera observación, Park y cols. (22), evaluaron el efecto de preparados de ALC, enriquecidos selectivamente con los isómeros c9t11 o t10c12. En este estudio se observó una reducción en la grasa corporal y un aumento de la masa magra luego de la ingesta exclusiva del isómero t10c12. Además, la administración de este isómero redujo la actividad de la enzima lipoproteína lipasa vascular (LPL), disminuyendo así el contenido de glicerol y de triglicéridos intracelulares y aumentando la liberación de ácidos grasos desde células adiposas, respuesta que no se observó con el isómero del ALC c9t11.

Posteriormente, Navarro et al., observaron una

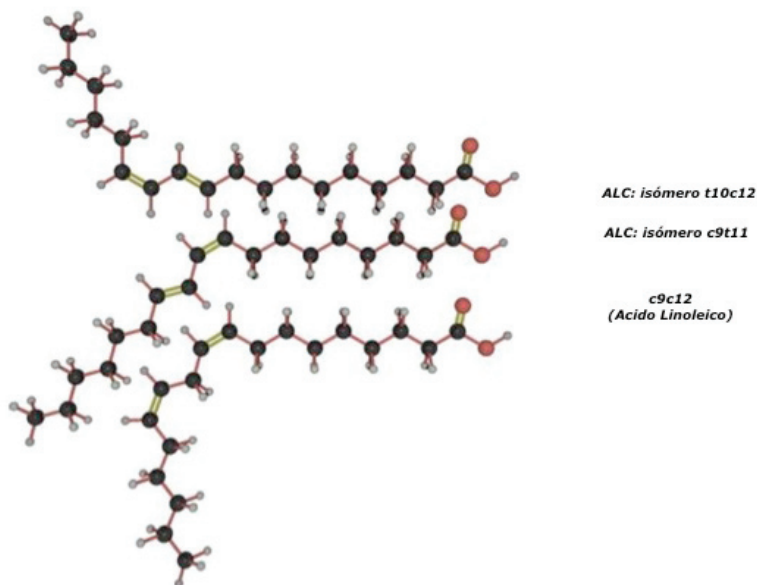
menor acumulación de grasa corporal luego de suplementar a un grupo de hámsters con el isómero t10c12, comparado con la suplementación con ALC c9t11 o ácido linoleico (23). De esta forma, la información obtenida ha permitido postular que el componente activo del ALC en la regulación del peso corporal sería el isómero t10c12.

En humanos, el número de estudios disponibles es mucho menor. Blankson et al. (24), evidenció una reducción significativa en la masa grasa luego de suplementar la dieta de mujeres obesas con 3,4 y 6,8 g de ALC (37.5% c9t11; 37.5% t10c12) por 12 semanas. Adicionalmente, se ha observado reducciones en el diámetro sagital abdominal en obesos con síndrome metabólico, luego de suplementar con 4,2 g de ALC (25). De igual forma, la suplementación de la dieta con 0,7 g de ALC por 4 semanas y 1,4 g por las siguientes 4 semanas, también produce disminución del porcentaje de grasa corporal total en humanos (26).

En contraste a estos resultados positivos, existen estudios en humanos que han encontrado una débil acción del ALC, mientras que otros no han observado cambios en la composición corporal (27-29). Uno de los posibles motivos por los cuales se han encontrado resultados discrepantes en humanos radicaría en las bajas dosis administradas (en términos de g/kg de peso

FIGURA 1

Estructura del ácido linoleico y de los isómeros más comunes del ALC



corporal) en comparación con los estudios en otras especies de animales.

Aunque el mecanismo mediante el cual ALC disminuiría la masa grasa no está totalmente aclarado, se postula que la reducción de la grasa corporal total podría deberse a: 1) aumento del gasto energético (30,31) 2) aumento en la oxidación de ácidos grasos (20), 3) disminución del tamaño de los adipocitos (20, 32), 4) disminución de la ingesta energética (20) y 5) inhibición de enzimas involucradas en metabolismo de los ácidos grasos y en la lipogénesis (20).

Efecto del ALC en la enfermedad cardiovascular

Existen varios estudios en animales que demuestran que la suplementación con ALC tendría efectos positivos en algunos factores de riesgo cardiovascular y que, además, disminuiría el desarrollo temprano de lesiones ateroscleróticas (19, 34-36). Sin embargo, la evidencia es heterogénea, ya que la mayoría de los estudios han utilizado diferentes mezclas de isómeros y distintos modelos experimentales.

La suplementación con 0,5g/día de una mezcla de los isómeros redujo la aterosclerosis aórtica en conejos alimentados con una dieta alta en grasa (19). Incluso, se ha establecido que cantidades menores de 0,1% de mezcla de ALC del total de la dieta, pueden llevar a la reversión de lesiones en conejos (33,34,35). En este sentido, Arbonés et al. (36), realizaron un estudio similar suplementando ratones apo E-/- con 1% de c9t11 o t10c12 en forma separada, versus ácido linoleico como control, observando un menor desarrollo de ateromas y una mayor estabilidad de la placa ateromatosa luego de la dieta enriquecida con c9t11 en comparación con t10c12. Estos datos coinciden con los de Mitchell et al. (37), quienes utilizando hámsters como modelo experimental, también observaron un menor número de lesiones luego de aportar dietas suplementadas con 1 % de c9t11 y t10c12, comparándolas con el ácido linoleico. En forma contradictoria a estas investigaciones, Munday et al., en ratones C57BL/6 silvestres alimentados con 2,5 g de ALC/kg de dieta aterogénica, se observó que este ácido graso favorecía la formación de la aterosclerosis (38) A pesar de los datos obtenidos en el estudio de Munday et al., la mayor parte de la literatura apoya el efecto anti-aterosclerótico del ALC, aunque no se han definido los mecanismos específicos involucrados en el efecto protector de los isómeros en roedores.

Efecto del ALC en el metabolismo lipoproteico

La síntesis endógena de lípidos en el hígado determina la formación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales entran constantemente a la

circulación y compiten con los quilomicrones (lipoproteínas de origen intestinal derivadas del consumo dietario de lípidos) por la actividad de la lipoproteína lipasa vascular (LPL). El producto final de la hidrólisis de las VLDL da origen a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales son ricas en colesterol y cuya función es proveer del colesterol necesario a distintas células mediante un proceso endocítico (39). Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son responsables del retiro del exceso de colesterol no utilizado por las células de los tejidos periféricos y de llevarlo de regreso al hígado para su posterior eliminación o reutilización en la síntesis de VLDL.

El metabolismo lipoproteico es influenciado por la dieta, existiendo al respecto revisiones en la literatura que destacan la participación del ALC en la regulación de los niveles plasmáticos de las diferentes lipoproteínas tanto en modelos animales como en humanos (40, 41).

Estudios en animales

Uno de los mecanismos potenciales por los cuales el ALC podría modular el desarrollo de la aterosclerosis es a través de la modificación del metabolismo de las lipoproteínas hepáticas. En este sentido, se ha observado una reducción significativa en el colesterol plasmático total luego de alimentar a hámsters con dietas enriquecidas con mezclas de ALC (21,34). Otros autores han observado una reducción del colesterol total en respuesta a la suplementación exclusiva con el isómero t10c12 (23, 42). De igual forma, Lee et al. (43), reportaron una reducción del colesterol sanguíneo total en respuesta a la suplementación de la dieta de hamsters con un lípido estructurado enriquecido en ALC.

También, hay evidencias que muestran una disminución en el colesterol LDL secundaria a la administración de ALC. Nicolosi et al., encontraron una reducción en los niveles de esta fracción lipoproteica en respuesta al aporte de ALC como una mezcla de los isómeros c9t11 y t10c12 (34, 42). Del mismo modo, Navarro et al., encontraron menores niveles de LDL luego de la suplementación con t10c12 (23, 42).

En el caso de las VLDL, existen autores que han reportado una disminución del colesterol transportado en esta clase de lipoproteínas después de la administración de ALC (34). Sin embargo, también se han encontrado aumentos del colesterol plasmático luego de 8 semanas de suplementación con ALC (42).

En relación a los triglicéridos, Gavino et al., (21) describieron reducciones de hasta 50% en los niveles plasmáticos de estos lípidos luego de una suplementación con 1% de mezcla de CLA. Estos resultados son

apoyados por los de Munday et al.,(38) quienes observaron reducciones menores (16%). Sin embargo, la dosis de ALC administrada en este estudio fue menor (0,5 %) que en el estudio de Gavino et al.

Estudios en humanos

Un estudio reciente en humanos comparó dos mezclas diferentes de isómeros (mezcla en proporción 80:20 y 50:50 de los isómeros c9t11:c10t12, respectivamente). La mezcla 50:50 redujo significativamente los triglicéridos plasmáticos y la mezcla 80:20 redujo las partículas VLDL (27). De igual forma, en otra investigación, la suplementación con distintas dosis de los isómeros c9t11 y t10c12 demostró que los triglicéridos plasmáticos, el colesterol total y el colesterol LDL fueron significativamente menores luego de la dieta rica en c9t11, en comparación con el isómero t10c12 (44). Estos antecedentes sugieren que el ALC podría tener efectos cardioprotectores, modificando favorablemente el metabolismo lipoproteico en animales y en humanos. Sin embargo, cabe la pregunta, ¿qué efectos podrían tener el ALC sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL)?

METABOLISMO DE LAS HDL

Estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre concentraciones de colesterol-HDL y la enfermedad cardiovascular (45). Es así como los resultados de diferentes estudios clínicos de intervención sugieren que los niveles elevados de colesterol-HDL previenen los eventos vasculares (46). Como consecuencia, las modificaciones terapéuticas de los niveles de HDL han adquirido especial interés en el último tiempo como manejo complementario al beneficio ya demostrado de las estatinas y de otros agentes farmacológicos reductores del colesterol LDL.

El transporte del colesterol tanto no esterificado como esterificado, y de otros lípidos plasmáticos es de gran importancia para la integridad celular. Los niveles de colesterol no esterificado (colesterol libre) están muy regulados a nivel celular, no sólo porque un déficit metabólico podría ocasionar consecuencias deletéreas, sino porque el exceso en la célula puede ser citotóxico por su potencialidad de transformarse en oxisteroles (47). Para prevenir la toxicidad derivada del exceso de colesterol libre, las células lo esterifican con ácidos grasos para almacenarlo en depósitos de lípidos intracitoplasmáticos o utilizan una serie de mecanismos para exportar colesterol no esterificado hacia aceptores extracelulares (48), jugando las HDL un importante rol en el eflujo del colesterol desde las células al plasma. De hecho, el transporte reverso de colesterol desde los

tejidos periféricos hacia el hígado por medio de las HDL es el proceso básico que define el rol metabólico de esta lipoproteína y el que le confiere su función anti-aterogénica in vivo (49). Las partículas HDL son una clase heterogénea de lipoproteínas entre las que se pueden identificar subtipos de acuerdo a su densidad, tamaño, y composición de apoproteínas. Las HDL se sintetizan en el hígado e intestino como partículas nacientes de pre-β HDL o HDL discoidales, formadas predominantemente por apo A-I y fosfolípidos (50). Estas HDL nacientes recorren los tejidos periféricos y atraviesan el endotelio vascular donde remueven el exceso de colesterol liberado desde las células por acción del transportador de membrana ABCA1 (ATP Binding cassette class A type 1), proteína integral de la membrana que media el eflujo de fosfolípidos y colesterol de células hepáticas y extrahepáticas hacia las HDL pobres en lípidos (discoidales) (51). La HDL naciente es una excelente receptora de colesterol no esterificado, él cual es inicialmente depositado entre los fosfolípidos de la periferia de la lipopartícula, e inmediatamente esterificado por una enzima presente en el plasma que se incorpora a la HDL llamada lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) (lecithin cholesterol acyltransferase) y que es activada por la apo A-I (52).

Una vez en la circulación, el colesterol esterificado de las HDL puede metabolizarse por dos vías diferentes; 1) traspaso de los ésteres de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones), siendo el colesterol captado por los receptores celulares para estas lipoproteínas, y 2) la captación de colesterol directamente desde las HDL hacia las células hepáticas. Esta segunda vía involucra al receptor de HDL hepático SR-BI (Scavenger Receptor class B type I), el cual une HDL con alta afinidad y facilita una captación selectiva del colesterol por parte de las células hepáticas, sin que ocurra endocitosis ni degradación de las partículas lipoproteicas (53,54). El mecanismo preciso por el cual SR-BI modula la disociación de lípidos y proteínas de las HDL, así como la incorporación de ésteres de colesterol a la membrana plasmática, aún no se conoce en detalle. Se ha sugerido que SR-BI ejerce una actividad de transferencia de lípidos formando un canal hidrofóbico por el cual difunde el colesterol desde la HDL hacia la membrana plasmática (55). Además y alternativamente, la captación selectiva por SR-BI dependería también de la presencia de cofactores facilitadores, como la presencia de la enzima lipasa hepática, la que es secretada a los espacios intersticiales de los acinos hepáticos. Estudios con trazadores radioactivos han establecido que la captación selectiva da cuenta de 90% de la eliminación de ésteres de colesterol provenientes de la HDL en roe-

dores que no expresan la proteína de transferencia de colesterol (CEPT, cholesterol ester transfer protein), y 20% del metabolismo del colesterol en especies que si expresan CETP, como el conejo y los humanos (56). La captación del colesterol por el SR-BI es un determinante clave en los niveles de colesterol en roedores, y como consecuencia, ejerce un importante efecto protector antiaterogénico in vivo. La figura 2 muestra un esquema general del metabolismo de las HDL.

El ALC y el metabolismo de las HDL

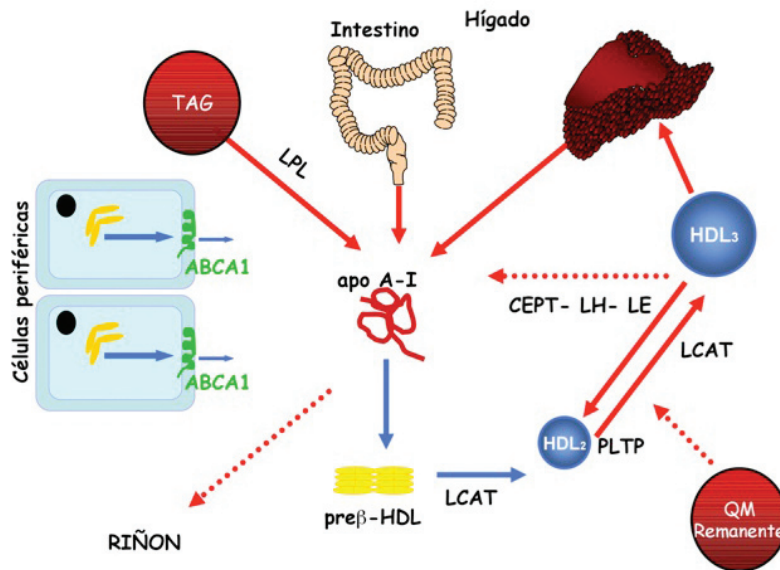
En el último tiempo, el transporte reverso de colesterol mediado por HDL se ha considerado como un potencial agente terapéutico en el tratamiento de la aterosclerosis, esto debido a que un aumento de esta vía metabólica estaría favoreciendo la eliminación de colesterol del organismo mediante su secreción desde el hígado hacia la vía biliar. Existen estudios que han evaluado el potencial efecto del ALC sobre el metabolismo de HDL. Los estudios publicados hasta el momento, se dividen en trabajos que han utilizado la mezcla de isómeros, y aquellos que utilizan los isómeros en forma individual. A continuación se revisan algunas de las evidencias disponibles en la literatura sobre este aspecto.

Estudios con mezcla de isómeros de ALC

Lee et al., (43) investigaron el impacto del ALC y sus propiedades anti-ateroescleróticas en ratones C57BL/6J. Se estudiaron 3 dietas diferentes: la primera suplementada con 5% de manteca de cerdo; la segunda, suplementada con aceite de oliva; y finalmente la tercera, enriquecida con un lípido estructurado conteniendo 0,6% de ALC, las que fueron administradas por 4 semanas. La dieta con mezcla de ALC incrementó significativamente los niveles de HDL y por consiguiente la relación colesterol HDL:colesterol total vs la dieta rica en aceite de oliva. La actividad de la enzima ACAT (acyl:cholesterol acyltransferase) hepática se redujo en el grupo suplementado con ALC, en relación al grupo tratado con manteca de cerdo y aceite de oliva. Se sabe que la enzima ACAT juega un papel muy importante en la producción y secreción de VLDL vía formación de esteres de colesterol, por lo que esta observación sugiere que el efecto anti-aterogénico detectado por la administración de ALC en este estudio, podría estar relacionado con la inhibición de la actividad de ACAT, lo cual produciría una reducción del colesterol total y de los triglicéridos. Resultados similares han sido observados por otros investigadores, quienes suplementaron con 5

FIGURA 2

Esquema del metabolismo de HDL



TAG: Partículas ricas en triglicéridos; LPL: Lipoproteinalipasa; Apo A-I: Apolipoproteína A-I; CETP: Proteína de transferencia de esteres de colesterol ; LH: Lipasa hepática; LE: Lipasa endotelial; Pre β -HDL :HDL naciente

g de ALC/kg de dieta a ratones C57BL/6. Nuevamente se detectó un incremento significativo en la relación colesterol HDL:colesterol total cuando se comparó con el grupo control. Específicamente, los niveles séricos de HDL fueron significativamente mayores con la administración de ALC (38). De un modo similar, Akahoshi et al., reportaron mayores niveles de colesterol HDL:colesterol luego de suplementar a ratas con 0,8% de mezcla de ALC versus aceite de maravilla rico en ácido linoleico (57).

Estudios con isómeros aislados de ALC

Nestel et al. (58), evaluaron los lípidos sanguíneos en ratones diabéticos y no diabéticos deficiente de apo E-/. Ambos grupos, con sus respectivos controles, fueron sometidos a una suplementación con el isómero c9t11 (0,9%). Luego de 6 semanas de suplementación con ALC se observó un aumento promedio significativo (37%) en los niveles de colesterol HDL en el grupo de ratones no diabéticos. Similarmente, Valeille et al. (59), compararon la eficiencia del ALC y del aceite de pescado sobre el riesgo aterogénico en hámsteres alimentados con una dieta rica en colesterol (0,6 g/kg) por 8 semanas. Se suplementó con c9t11 exclusivamente, con la mezcla de isómeros ALC, con aceite de pescado, o aceite de pescado + mezcla de isómeros ALC. La dieta suplementada exclusivamente con c9t11 mejoró la relación colesterol HDL/colesterol LDL. Además, se observó mayor expresión del receptor de LDL luego del uso de la dieta con c9t11. La cantidad del receptor hepático SR-BI también se vio incrementada significativamente (40%) en el grupo c9t11, lo que indicaría que el flujo del colesterol por la vía del transporte reverso de colesterol estaría incrementado en este grupo. Posteriormente, el mismo grupo realizó un estudio focalizado en el efecto de c9t11 comparado con aceite de pescado. Se observó que la dieta rica en c9t11 redujo significativamente la relación colesterol total/colesterol HDL. De manera interesante, se observó que la dieta rica en c9t11 induce la expresión de algunos receptores nucleares como PPAR α (Peroxisome proliferation activated receptor α), LXR (Liver X receptor), y el transportador ABCA1, mientras que inhibe la expresión de genes involucrados en procesos inflamatorios (interleuquina 1, ciclooxigenasa 2, factor de necrosis tumoral α), los que son inducidos por una dieta alta en grasa saturada (60). Además, se observó un incremento en la actividad de la enzima paroxonasa, enzima asociada a las HDL que confiere protección contra oxidación de LDL (60). Otros autores también han reportado que los isómeros c9t11 y t10c12 son potentes agonistas del PPAR α expresado en el hígado, un factor transcripcional clave que regula el

metabolismo de lípidos (61). Por otro lado, la adición del isómero c9t11 a una leche baja en grasa saturada incrementó los niveles de HDL (23%) y aumentó en 69% la expresión del transportador ABCA1 en ratas hiperlipidémicas, sugiriendo un aumento del transporte reverso de colesterol (62).

Sin embargo, existen datos contradictorios respecto a cual es el isómero del ALC que produce efecto en el metabolismo de las HDL. El grupo de Arbones et al., evaluó los niveles de HDL luego de una suplementación con ácido linoleico, c9t11, y t10c12 por 12 semanas en ratones deficientes de apoE-/. Comparado con el grupo que recibió c9t11, los animales que recibieron t10c12 tuvieron niveles de colesterol HDL significativamente mayores, junto con mayor incidencia de hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. En este grupo, las HDL presentaron una mayor cantidad de apo A-II (pro-aterogénica) y menor cantidad de Apo A-I (anti-aterogénica) (63,36,37). Por el contrario, las HDL de los ratones alimentados con c9t11 tuvieron mayores niveles de apo A-I. Del mismo modo, Navarro et al. (23), observaron que luego de una suplementación por 6 semanas con el isómero t10c12, la relación colesterol total/colesterol HDL disminuía comparado con el ácido linoleico.

En humanos, el estudio de Moloney et al. (64), mostró que una suplementación de 3 g /día de una mezcla de isómeros de ALC aumentó en 8% la concentración de colesterol HDL en pacientes diabéticos y produjo una disminución de la relación colesterol LDL/colesterol HDL. Por el contrario, también se han reportado reducciones del colesterol HDL en mujeres obesas con síndrome metabólico (65) e incluso hay autores que postulan que la mezcla de ALC induce una disminución de los niveles de colesterol HDL en sujetos sanos (26). Adicionalmente existen evidencias que muestran que la suplementación con ALC no posee ningún efecto en los niveles de colesterol HDL (34,21,27,28).

CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

Aún no es posible tener una respuesta definitiva sobre el posible efecto del ALC, o de sus isómeros en el metabolismo de las HDL y en el transporte reverso del colesterol, ya que existen resultados que apoyan esta hipótesis y otros que son contradictorios. Lamentablemente, no existe una modalidad establecida para realizar los estudios. En algunos se ha utilizado el ALC como una mezcla de isómeros en diferentes proporciones, y en otros se utiliza uno u otro isómero, cuyo origen no es siempre el mismo. Sin lugar a dudas este es un tema que merece más investigación, particularmente debido a que se atribuyen numerosos efectos fisiológicos al ALC, algunos de ellos explotados con finalidad comercial

muy exitosa, como es el caso de su efecto sobre el peso corporal. La evidencia definitiva sobre el efecto del ALC en el metabolismo de las HDL constituye un tema de alto interés debido a su eventual aplicación nutricional y terapéutica. Además, los mecanismos moleculares que operan en el metabolismo de la HDL y que subyacen a la ingesta de ALC aún no ha sido estudiados y constituyen la base fundamental para explicar el posible efecto de este o de sus isómeros.

La industria farmacéutica de suplementos nutricionales, o nutraceuticos, ha desarrollado encapsulados de mezcla de isómeros del ALC, que son comercializados mundialmente, llegando solo en Estados Unidos a cifras de venta cercanas a los 125 millones de dólares al año (66). Existen, además, productos lácteos (leche y derivados) que contienen ALC y que se comercializan en diferentes países promocionados en forma muy eficaz por sus efectos sobre el peso corporal. Es muy probable que el acceso comercial a estos isómeros continúe siendo como mezcla de ALC y no como compuestos purificados, debido al alto costo que implica su separación y concentración. Por lo cual, si se persigue una finalidad práctica, la investigación debería focalizarse al efecto del ALC propiamente tal, ya que el estudio de los efectos de los isómeros por separado, si bien tiene un interés científico y académico, no tendría, al menos por ahora, un interés práctico, ya que en la actualidad el gramo de cada uno de los isómeros bordea los U\$ 1.800. Como antecedente, un gramo de ALC, en la forma de cápsula al 50% no supera los U\$ 0,30.

RESUMEN

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) han sido correlacionadas inversamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular ya que se considera que constituyen un factor de protección antiateroesclerótico. El efecto protector vascular de las HDL se asocia con la vía de transporte reverso de colesterol, proceso por el cual el esterol es movilizado desde los tejidos periféricos hacia el hígado a través de las HDL plasmáticas para ser redistribuido a la circulación, o para su remoción hacia la bilis como colesterol propiamente tal o transformado en sales biliares. Por otro lado, en los últimos años el ácido linoleico conjugado (ALC), un ácido graso derivado de la serie omega-6 proveniente de animales rumiantes y cuya mezcla está mayoritariamente formada por los isómeros geométricos y posicionales del ácido linoleico (cis 9 trans 11 y trans 10 cis 12), ha demostrado tener propiedades hipolipemiantes y antiaterogénicas en varios modelos animales. Sin embargo, su efecto preciso sobre el metabolismo de HDL y los posibles mecanismos de acción involucrados aún no ha sido dilucidado.

El presente trabajo realiza una revisión de la literatura científica en relación al rol antiateroesclerótico que puede tener el consumo de ALC a través del control del transporte reverso del colesterol.

Palabras clave: Acido linoleico conjugado (ALC); metabolismo del colesterol; metabolismo de HDL; transporte reverso de colesterol.

Dirigir la correspondencia a:

Profesora

Ana María Obregón

Escuela de Nutrición y Dietética

Universidad San Sebastián

Fono: 56-41-2400258

E-mail: aobregon@med.uchile.cl

aniobregon@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Causas específicas de defunción en Chile. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. (http://epi.minsal.cl/ev/mortalidad_general/causas/as.asp) 2001.
2. Rizzo M, Berneis K. Low- density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment, *Q J Med* 2006;99:1-14
3. Barter PJ, Rye KA. High density lipoproteins and coronary heart disease, *Atherosclerosis* 1996;121:1-12.
4. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23-28
5. Barter PJ, Rye KA. Molecular mechanism of reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:82-87.
6. Encuesta Nacional de Salud, Chile. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile (http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS_mayo_2004.pdf), 2004.
7. Schaefer E J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191-212.
8. Ha Y, Grima N, Pariza M. Anticarcinogens from fried ground beef: heat altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987;8:1881-1887.
9. Pariza MW, Hargraves WA. A Beef derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz(α) anthracene, *Carcinogenesis* 1995; 6:591-593.
10. Pariza M, Park Y, Cook M. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid, *Prog Lipid Res* 2001;40:283-298.
11. Belury M. Dietary conjugated linoleic acid in health: Physiological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr* 2002;22:505-531.
12. Roche H, Noone E, Nugent A, Gibney M. Conju-

- gated linoleic acid: a novel therapeutic nutrient? *Nutr Res Rev* 2001;14:173-187
13. Lin H, Boylston T, Chang M, Luedecke L, Shultz T. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J Dairy Sci* 1995;78:2358-2365
 14. Chin S, Liu W, Storkson J, Ha Y, Pariza M. Dietary source of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal* 1992;5:185-197.
 15. Miller C, Park Y, Pariza M, Cook M. Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:1107-1112.
 16. Houseknecht K, Heuvel J, Moya-Camarena S, Portocarrero C, Peck L, Nickel K, Belury M. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:678-682.
 17. Chin S, Storkson J, Albright K, Cook M, Pariza M. Conjugated linoleic acid is a growth factor for rats as shown by enhanced weight gain and improved feed efficiency. *J Nutr* 1994;124:2344-2349.
 18. Park Y, Albright K, Liu W, Storkson J, Cook M, Pariza M. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997;32:853-858.
 19. Lee K, Kritchevsky D, Pariza M. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994;108:19-25.
 20. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 2000;49:1534-1542.
 21. Gavino VC, Gavino G, Leblanc MJ, Tuchweber B. An isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure cis-9,trans-11-Octadecadienoic Acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters. *J Nutr* 2000; 130:27-29.
 22. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 1999;34(3):224-235.
 23. Navarro V, Zabala A, Macarulla MT, Fernández Quintela A, Rodríguez VM, Simón E, Portillo MP. Effects of conjugated linoleic acid on body fat accumulation and serum lipids in hamsters fed an atherogenic diet. *J Physiol Biochem* 2003;59:(3)193-200.
 24. Blankson H, Stakkestad J, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated Linoleic Acid reduces body fat in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000;130:2943-2948.
 25. Riserus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated Linoleic (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle age men with signs of metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1129-1135.
 26. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulou A, Tsigilis N, Nikolaidis M. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001;12(10):585-594.
 27. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The Effect of dietary supplementation using blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy subjects. *British Journal of Nutrition* 2002;88:243-251.
 28. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, Grimble RF, Williams CM, Yaqoob P, Calder PC. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;80:614-620.
 29. Zambell KL, Keim NL, Van Loan MD, Gale B, Benito P, Kelley DS, Nelson G. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* 2000;35(7):777-782.
 30. West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA, Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* 1998; 275:667-672.
 31. West DB, Blohm FY, Truett AA, DeLany JP. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J Nutr* 2000;30:2471-2477.
 32. Azain MJ, Hausman DB, Sisk MB, Flatt WP, Jewell DE. Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. *J Nutr* 2000;130:1548-1554.
 33. Kritchevsky D, Tepper S, Wright S, Tso P, Czaenecki S. Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *J Am Coll Nutr* 2000;(4):472-477.
 34. Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 1997;22:266-277.
 35. Toomey S, Harhen B, Roche HM, Fitzgerald D, Belton O. Profound resolution of early atherosclerosis with conjugated linoleic acid. *Atherosclerosis*

- 2006;187:40-49.
36. Arbonés-Mainar JM, Navarro MA, Guzmán MA, Arnal C, Surra JC, Acín S, Carnicer R, Osada J, Roche MH. Selective effect of conjugated linoleic acid isomers on atherosclerotic lesion development in apo-lipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):318-327.
 37. Mitchell P, Langille MA, Currie DL, McLeod RS. Effects of conjugated linoleic acid isomers on lipoproteins and atherosclerosis in the Syrian Golden Hamster. *Biochim Biophys Acta* 2005;1734:269-276.
 38. Munday JS, Thompson KG, James K.A.C. Dietary conjugated linoleic acid promote fatty streak formation in C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *British J Nutr*1999;81:251-255.
 39. Kruit JK, Groen AK, van Berkel TJ, Kuipers F. Emerging roles of the intestine in control of cholesterol metabolism. *World J Gastroenterol* 2006;28:12(40): 6429-6439.
 40. McLeod Roger, M Leblanc A, Langille M, Mitchell P, Currie D. Conjugated linoleic acids, atherosclerosis, and hepatic very-low-density lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1169-1174 .
 41. Bhattacharya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernández G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J Nutr Biochem* 2006;17(12):789-810.
 42. De Deckere EA, Van Amelsvoort JM, McNeil GP, Jones P. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) isomers on lipid levels and peroxisome proliferation in hamster. *Brit J Nutr* 1999;82:309-317.
 43. Lee JH, Cho KH, Lee KH, Kim MR. Antiatherogenic effects of structured lipid containing conjugated linoleic acid in C57BL/6J mice. *J Food Chem* 2005;53(18):7295-7301.
 44. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, Grimble RF, Williams CM, Yaqoob P, Calder PC. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;80:614 -620.
 45. Gordon D, Probstfield J, Garrison R, Neaton J, Castelli W, Knoke J, Jacobs D Jr, Bangdiwala S, Tyroler H. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
 46. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
 47. Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science* 2002; 290:1721-1726.
 48. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1792-1798.
 49. Cutri BA, Hime NJ, Nicholls SJ. High-density lipoproteins: an emerging target in the prevention of cardiovascular disease. *Cell Res* 2006;16(10):799-808.
 50. Danielsen EM, Hansen GH, Poulsen MD. Apical secretion of apolipoproteínas from enterocytes. *J Cell Biol* 1993;120:1347-1356.
 51. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;24;96(12):1221-1232.
 52. Glomset J, Janssen E, Kennedy R, Dobbins J: Role of plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase in the metabolism of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 1966; 7:639-648.
 53. Gomaraschi M, Calabresi L, Franceschini G. High-density lipoproteins: a therapeutic target for atherosclerotic cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:561-572
 54. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;10:1732-1738.
 55. Rodriguez WV, Thuahnai ST, Temel RE, Lund-Katz S, Phillips MC, Williams DL. Mechanism of scavenger receptor class B type I-mediated selective uptake of cholesteryl esters from high density lipoprotein to adrenal cells. *J Biol Chem* 1999; 274:20344 -20350.
 56. Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of high-density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:123-132.
 57. Akahoshi A, Kazunori K, Ohkura-Kaku, Kaneda N, Goto C, Sano H, Iwata T, Yamauchi Y, Tsutsumi K, Sugano M. Metabolic effects of dietary linoleic acid (CLA) isomers in rat. *Nutr Res* 2003; 23:1691-1701.
 58. Nestel P, Fujii A, Allen T. The cis-9, trans 11 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) lowers plasma triglyceride and raises HDL cholesterol concentration but does not suppress aortic atherosclerosis in diabetic apo E- deficient mice. *Atherosclerosis* 2006;189:282-287.
 59. Valeille K, Gripois D, Blouquit MF, Souidi M, Riotot M, Bouthegourd JC, Sérougne C, Martin JC. Lipid atherogenic risk markers can be more favorably

- influenced by the cis-9,trans-11-octadecadienoate isomer than conjugated linoleic acid mixture or fish oil in hamsters. *Brit J Nutr* 2004;91:191-199.
60. Valeille K , Férezou J, Amsler G, Quignard-Boulangé A, Parquet M, Gripois D, Dorovska-Taran V, Martin JC. Cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid-rich oil reduces the outcome of atherogenic process in hyperlipidemic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289: 652–659.
 61. Takahashi Y, Kushiro M, Shinohara K, Ide T. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid synthesis and oxidation in mice fed conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2003;1631:265-273
 62. Valeille K, Férezou J,Parquet M, Amsler G, Gripois D,Quignard-Boulangé A,Martin CJ. The natural concentration of the conjugated linoleic acid, cis-9 trans-11, in milk fat has antiatherogenic effects in hyperlipidemic hamsters. *J Nutr* 2006;136:1305-1310.
 63. Arbonés MJM, Navarro MA, Acín S, Guzmán MA, Arnal C, Surra JC, Carnicer R, Roche HM,Osada J. Trans-10, cis-12- and cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid isomers selectively modify HDL-apolipoprotein composition in apolipoprotein E knockout mice. *J Nutr* 2006;136:353-359.
 64. Moloney F, Yeow T, Mullen A, Nolan J, Roche H. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004;80:887-895.
 65. Risérus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment with dietary trans10 cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1516-1521.
 66. www.cognis.com/.../0/Tonalin_Brochure_Europe.pdf