

REVISIÓN



CLA ¿antioxidante o prooxidante?

Por S. Cruz Pardos, P. de Juan-García Torre y F.J. Sánchez-Muniz*

Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia.
Avda. Complutense, s/n. Universidad Complutense. 28040-Madrid.
e-mail: frasan@eucmax.sim.ucm.es

RESUMEN

CLA ¿antioxidante o prooxidante?

Se define como conjugado dienico derivado del ácido linoleico (CLA) a una mezcla de isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico con dobles enlaces conjugados en los átomos de carbono 10 y 12 ó 9 y 11 con todas las posibles combinaciones cis y trans. El CLA se encuentra de forma natural en los alimentos, principalmente de origen animal y en particular en las carnes y productos lácteos de rumiantes, y su contenido aumenta por el cocinado o procesado. Actualmente se acepta que los radicales libres y los procesos de oxidación mediados por los mismos juegan un papel importante en muchas situaciones patológicas incluyendo cáncer y aterosclerosis. Por ello la búsqueda de antioxidantes naturales y sintéticos, tolerados por el organismo, que puedan ayudar a prevenir o tratar estas patologías es tema de gran interés. En esta publicación se revisan los estudios que evalúan la actividad prooxidante o antioxidante del CLA. Estudios pioneros *in vitro* e *in vivo* sugieren que el CLA podría comportarse como antioxidante, no obstante, publicaciones posteriores no han conseguido ratificar dichos resultados. Ante tal controversia parece necesario el planteamiento de nuevos estudios que aporten resultados concluyentes sobre la posible actividad antioxidante del CLA y por tanto sobre el teórico papel protector en las enfermedades degenerativas dependientes de la formación de radicales libres.

PALABRAS-CLAVE: Antioxidante - Conjugado del ácido linoleico (CLA) - Prooxidante - Revisión (artículo).

SUMMARY

CLA antioxidant or prooxidant?

The conjugated linoleic acid (CLA) is a term referred to a mixture of positional and geometrical isomers of linoleic acid with double conjugated bonds in carbon atoms 10 and 12 or 9 and 11 with all of the possible cis and trans combinations. CLA is a naturally occurring substance in food. The major dietary sources of CLA are foods derived from ruminants, e.g. beef and cheese and its content increases when meals are processed. There is ample evidence showing that free radicals and oxidation processes mediated by free radicals play an important role in many pathological situations including cancer and atherosclerosis. Natural and synthetic antioxidants, tolerated by humans, are employed in order to avoid or treat these pathologies. In the present paper, articles evaluating the antioxidant or prooxidant activity of CLA have been revised. Preliminary *in vivo* and *in vitro* studies suggested the antioxidant role for CLA, however recent researches have not shown any evidence related to it. New studies have to be carried out in order to get more information on the antioxidant and protective role of CLA in free radical-related degenerative diseases.

KEY-WORDS: Antioxidant - Conjugated linoleic acid (CLA) - Prooxidant - Review (paper).

INTRODUCCIÓN

El conjugado dienico derivado del ácido linoleico (CLA) es un término colectivo que se refiere a una mezcla de isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico (AL) (cis-9,cis-12-ácido octadecadienoico) (Clement y col., 1991) con dobles enlaces conjugados en los átomos de carbono 10 y 12 ó 9 y 11, y con todas las posibles combinaciones cis y trans (Van der Berg y col., 1995). De todos ellos el isómero más abundante y posiblemente más importante es el cis-9, trans-11-octadecadienoico (Figura 1). La conjugación de los dobles enlaces de AL con adición de oxígeno puede también tener lugar durante la oxidación de AL mediada por radicales libres, sin embargo el CLA es un isómero conjugado no oxidado de AL (Van der Berg y col., 1995).

CLA es una sustancia que se encuentra de forma natural en alimentos tanto de origen vegetal como animal (Clement y col., 1991), pero su contenido es mayor en la grasa animal y aumenta por el cocinado o procesado (Belury, 1995). En la Tabla I se presenta el contenido de CLA en diferentes alimentos.

Como puede verse en dicha tabla, la grasa procedente de rumiantes contiene concentraciones no desdeñables de CLA de los cuales el isómero 9-cis, 11-trans es el predominante. Esta relativamente elevada concentración es debida a una bioisomerización específica geométrica y posicional del AL llevada a cabo por las bacterias de dichos animales (Yeong y col., 1990). La concentración de CLA en la grasa láctea varía ampliamente, dependiendo del tipo de alimentación consumida por los rumiantes, pudiendo incrementarse el porcentaje del isómero cis-9, trans-11 del AL en la leche desde 0,45% en los meses de invierno donde el ganado vacuno se alimenta esencialmente de grano a 1,20% en verano cuando consume pasto (Precht y Molquentin, 1997). Además, el contenido de CLA es más elevado en alimentos sometidos a procesos térmicos (Belury, 1995), este aspecto explicaría al menos en parte porqué algunos productos lácteos contienen cantidades considerables de CLA (Chin y col., 1992a). En contraste, la grasa procedente de los animales no

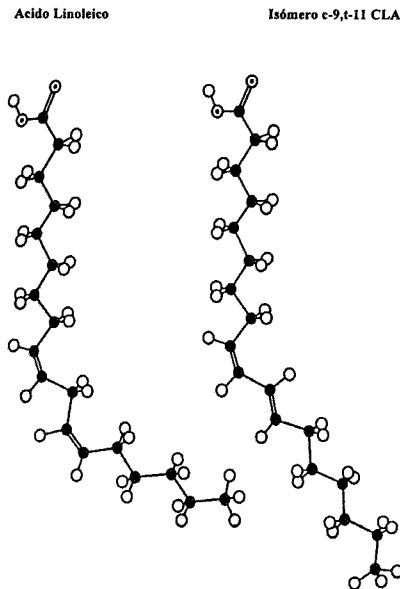


Figura 1

Estructura química del ácido linoleico (ácido cis-9, cis-12-octadecadienoico) y del principal isómero del conjugado del ácido linoleico (CLA) (ácido cis-9, trans-11-octadecadienoico).

Tabla I

Contenido total en ácido linoleico conjugado (CLA) y porcentaje del isómero mayoritario en diferentes alimentos

Alimento	Total CLA (mg/g grasa)	c-9, t-11 (%)
Leche homogeneizada	5.5 ± 0.30	92
Leche condensada	7.0 ± 0.29	82
Helado	3.6 ± 0.10	86
Mantequilla	4.7 ± 0.36	88
Queso Parmesano	3.0 ± 0.21	90
Queso cremoso	3.8 ± 0.08	88
Queso Mozzarella	4.9 ± 0.20	95
Yogurt (entero)	4.8 ± 0.16	84
Carne de vaca (cruda)	4.3 ± 0.13	85
Carne de ternera (cruda)	2.7 ± 0.24	84
Carne de cordero (cruda)	5.6 ± 0.29	92
Carne de cerdo	0.6 ± 0.06	82
Pollo	0.9 ± 0.02	84
Gambas	0.6 ± 0.10	No detectable
Bacon ahumado	2.6 ± 0.12	75
Sebo de vaca	2.6 ± 0.01	84
Aceite de oliva	0.2 ± 0.01	47

Los valores corresponden a la media ± error estándar de 2-4 muestras. Adaptado de Chin y col. (1992a).

rumiantes y los aceites vegetales tienen una baja concentración de CLA, que oscila entre 0.2-0.9 mg/g de grasa (Chin y col., 1992 a; Eric y Decker, 1995).

CLA ha adquirido especial importancia por comportarse como un agente quimioprotector frente a muchos mutágenos y carcinógenos que se han identificado en alimentos cocinados (Belury, 1995).

CLA se encuentra en lipoproteínas plasmáticas y en fosfolípidos de membranas celulares de tejidos humanos, roedores y otros animales, lo que podría involucrarlo como mensajero intracelular (Belury, 1995; Yeong y col., 1990). Estudios en la glándula mamaria de ratas señalan que la concentración de CLA fue 10 veces superior en lípidos neutros que en fosfolípidos y que la acumulación de CLA en la glándula mamaria fue dependiente de la dosis (Ip y Scimeca, 1997).

El metabolismo del CLA ha sido estudiado por Nicolosi y col. (1997) en ratas que recibieron dietas carentes de grasa durante dos semanas a las que posteriormente se adicionaron 180 mg/día de CLA durante seis días. Después de este período se detectaron en los lípidos hepáticos tres ácidos grasos: C20:3 $\Delta^{8,12,14}$, C20:4 $\Delta^{5,8,12,14}$ y C20:4 $\Delta^{5,8,11,13}$. Los dos últimos procedían probablemente de la elongación y desaturación del 18:2 $\Delta^{10,12}$ y 18:2 $\Delta^{9,11}$ respectivamente.

Se han sugerido tres posibles mecanismos para explicar su presencia en las células corporales:

1. CLA puede ser producido *in vivo* por medio de la oxidación del AL mediada por radicales libres. La síntesis de CLA requiere la presencia de AL libre que actúe como sustrato, especies que generen radicales libres y proteínas ricas en residuos sulfuro (Belury, 1995). La eliminación de un átomo de hidrógeno y la conjugación a dieno producen un radical del AL con estructura de dieno conjugado. En presencia de proteínas, el radical del AL puede reaccionar con ellas en vez de con una molécula de oxígeno, originando una molécula de CLA y un radical de proteína (Yeong y col., 1990).

2. CLA puede derivar de la dieta, ya que los productos lácteos y derivados de la carne de vaca tienen cantidades significativas de CLA (Yeong y col., 1990). Como hemos comentado, la concentración de CLA en diferentes tejidos parece depender de las cantidades ingeridas de este ácido graso (Ip y Scimeca, 1997).

3. CLA puede ser producido a partir de AL por bioisomerización de la microflora colónica. A este respecto, se estudió el efecto en ratas de diferentes dosis de AL sobre las concentraciones tisulares de CLA, encontrándose que la flora bacteriana intestinal de dichos roedores es capaz de convertir AL libre en isómeros CLA (Chin y col., 1992b). Sin embargo estudios en humanos no han corroborado esta hipótesis. Herbel y col., (1998) realizaron un estudio durante seis semanas en el que seis varones y seis

mujeres recibieron diariamente un suplemento de 16 g de AL procedente de aceite de cártamo. Los resultados señalan que aunque el consumo de AL se incrementó significativamente durante la intervención dietética, la concentración de CLA no se afectó.

CLA Y PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

Los radicales libres son especies químicas que tienen un electrón libre en un orbital externo. Este electrón libre hace que el átomo o molécula donde se ubica sea inestable y por tanto muy reactivo. En los sistemas biológicos los radicales libres suelen ser compuestos oxigenados (radical anión superóxido O_2^- , radical hidropéroxido HO_2^* , radical hidroxilo HO^*).

La mayoría de los radicales libres se forman en las cadenas respiratorias mitocondriales, pero también se originan en procesos de fagocitosis, síntesis de prostaglandinas y por radiaciones ionizantes y UV (Halliwell y Gutteridge, 1989).

En los organismos aerobios estos radicales libres pueden reaccionar con los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) por medio de un proceso denominado peroxidación lipídica. Este proceso consta de 3 pasos principales: iniciación, propagación y terminación y se ilustra de forma esquemática en la Figura 2.

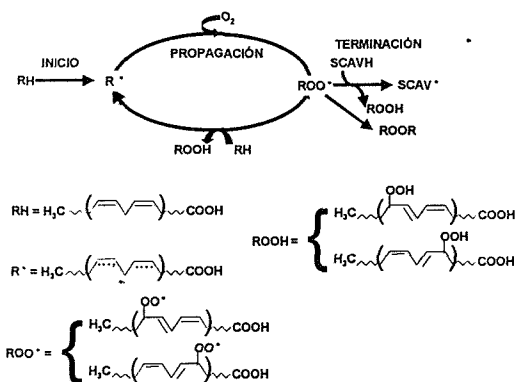


Figura 2

Fases principales de la peroxidación lipídica. RH = ácido dienoico; ROO• = radical peroxilo del ácido dienoico; R• = radical del ácido dienoico; ROOH = peróxido del ácido dienoico; ROOR = éster del ácido dienoico; SCAVH = captador de radicales libres. Modificado de Halliwell y Gutteridge (1989).

La propagación explica el carácter de reacción en cadena de la peroxidación lipídica, mediante la cual una sola iniciación puede dañar un gran número de moléculas. Los productos de los lípidos autooxidados son muchos y muy complejos, pudiendo formarse con unas pocas reacciones de propagación. La peroxidación lipídica puede ocasionar cambios en las membranas celulares, dando lugar a una disminu-

ción en la elasticidad y fluidez de la bicapa lipídica y una disminución de la actividad de algunas enzimas unidas a dicha membrana (Barja de Quiroga, 1997). Parte de las investigaciones más recientes están enfocadas a estudiar la peroxidación en sistemas agregados como las lipoproteínas (Esterbauer y col., 1992). En estos modelos se conoce que la presencia de antioxidantes y el tamaño de partícula juegan un papel primordial (Esterbauer y col., 1992). Dado el importante papel de las lipoproteínas modificadas en el establecimiento de la enfermedad cardiovascular, en la actualidad se realizan una gran cantidad de estudios sobre peroxidación lipídica en dichos agregados (Esterbauer y col., 1992).

Entre los estudios que demuestran la actividad antioxidante de CLA, destacan los de Yeong y col. (1990). En un primer ensayo, utilizando una mezcla de ácido graso, tampón fosfato, agua bidestilada y etanol, estos autores encontraron que la peroxidación *in vitro* de CLA fue sensiblemente menor que la del AL, sobre todo a partir del quinto día de incubación a 40°C (Figura 3).

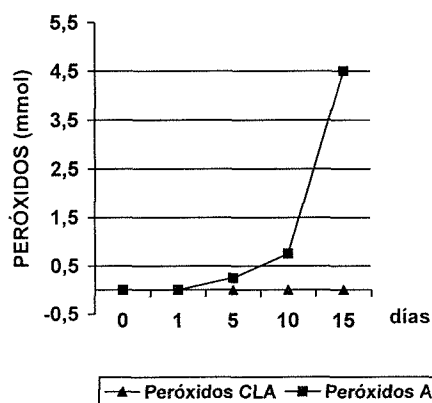


Figura 3

Formación de peróxidos a partir del conjugado del ácido linoleico (CLA) y ácido linoleico (AL). El ácido graso (375 μ mol) se incubó a 40°C en una mezcla de reacción compuesta por 10 mL de tampón fosfato 0.2 M (pH 8), 4.5 mL de agua bidestilada, y 10.5 mL, de etanol. Tomado de Yeong y col. (1990) (con permiso del autor Pariza MW).

Dichos autores también compararon en otro ensayo la actividad antioxidante *in vitro* del CLA frente a otras sustancias antioxidantes como el ácido ascórbico, α -tocoferol y BHT (butilhidroxitolueno), utilizando como sustrato AL y sulfato amónico ferroso como oxidante (Figura 4). Los resultados muestran que el CLA presentó menor tendencia a la oxidación que el AL (Yeong y col., 1990).

En cuanto a la acción antioxidante de CLA, se constató que era más potente que la del α -tocoferol y equivalente a la del BHT. La dosis más baja ensayada (375 μ mol) resultó ser la más efectiva, mientras que a concentraciones más elevadas el CLA mostraba una actividad antioxidante menor. Esto no es sor-

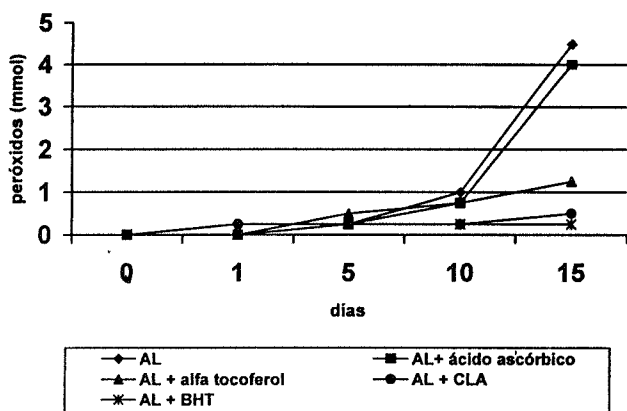


Figura 4

Estudio comparativo del conjugado del ácido linoleico (CLA) con otras sustancias antioxidantes. El ácido linoleico (AL) (375 μ M) se incubó sólo o con 0.375 μ M de ácido ascórbico, α -tocoferol, CLA o butilhidroxitolueno (BHT) bajo las condiciones descritas en la Figura 3. Tomado de Yeong y *col.* (1990) (con permiso del autor Pariza, M.W.)

prendente, ya que se sabe que el balance entre actividad antioxidante-prooxidante es función de la concentración de CLA y de la presión parcial de oxígeno (Yeong y *col.*, 1990).

CLA ¿ANTIOXIDANTE Y ANTIATEROSCLERÓTICO?

Según Heinecke (1997) la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un aspecto crucial en el desarrollo de la aterosclerosis, habiéndose reconocido productos de oxidación lipídica de LDL unidos a proteínas de la pared arterial en estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos monoclonales. Por otra parte, diversos estudios epidemiológicos y en animales de experimentación señalan que una ingesta elevada de antioxidantes en la dieta disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria (Heinecke, 1997; Steinberg y *col.*, 1989; Steinberg, 1995).

Por tanto, el contenido de antioxidantes presentes en el organismo parece determinante para evitar el estrés oxidativo y proteger a las LDL, determinando el equilibrio entre ataque prooxidante y presencia de antioxidantes la extensión de la modificación de las LDL en la pared arterial (Esterbauer y *col.*, 1992). Por ello, el consumo dietético de cantidades adecuadas de α -tocoferol, β -carotenos y ácido ascórbico parecen hoy por hoy totalmente recomendables (Lloret y *col.*, 1999). Algunos antioxidantes, tales como el probucol, N,N'-difenilfenilendiamina y BHT (butilhidroxitolueno) disminuyen el grado de oxidación y la cantidad de lesiones ateromatosas en modelos animales de aterosclerosis (Steinberg, 1995; Jialal y Devaraj,

1996), pero pueden llegar a resultar tóxicos (Clement y *col.*, 1991). A su vez se inició la búsqueda de nuevos agentes antioxidantes, presentes en nuestra dieta, bien tolerados y que fueran eficaces para frenar el desarrollo de patologías mediadas por mecanismos oxidativos, tales como la aterosclerosis.

Al contrario de lo que ocurre con AL, la información sobre el efecto de CLA en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas y la aterosclerosis es muy escasa, no obstante, algunos estudios señalan al CLA como un antioxidante que podría reducir la aterosclerosis. En un estudio realizado por Lee y *col.* (1994) en conejos alimentados durante 22 semanas con dieta hipercolesterolémica se observó que la inclusión en la dieta de 0,5g CLA/día disminuía marcadamente los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol y cocientes de riesgo LDL-colesterol/colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) y colesterol total/HDL-colesterol. Por otra parte, las aortas de los conejos del grupo CLA estaban afectadas en menor grado que aquellas procedentes de animales que no recibieron suplementos de CLA (Lee y *col.*, 1994).

En otro estudio realizado por Nicolosi y *col.* (1997) se distribuyeron cincuenta hamsters en cinco grupos de 10 animales y se alimentaron con dietas conteniendo 0% (Control), 0.06% (Bajo), 0.11% (Medio), y 1.1% (Alto) de CLA ó 1.1% de AL. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-colesterol) y LDL se redujeron significativamente en los animales alimentados con las dietas conteniendo CLA, respecto a los del grupo control. Los niveles de HDL-colesterol no se modificaron. La relación tocoferol plasmático/colesterol total en los grupos bajo, medio y alto de CLA y de AL aumentó un 48%, 48%, 86% y 29% respectivamente, sugiriendo que el CLA ejerce un efecto ahorrador de tocoferol al menos respecto al tratamiento con AL. Los análisis morfométricos de las aortas revelaron menos lesiones ateroscleróticas tempranas en los grupos de hamsters alimentados con CLA y AL comparados con el grupo control (Nicolosi y *col.*, 1997).

CLA ¿ANTIOXIDANTE Y ANTICANCERÍGENO?

Hace doce años Ha y *col.* (1987) aislaron un potente anticarcinógeno a partir de los extractos de carne de vacuno a la parrilla y lo identificaron como una mezcla de isómeros del conjugado dienoico de AL. Este mismo equipo de investigación también encontró que CLA preparado por isomerización con álcali a partir del AL inhibía la inducción de crecimiento neoplásico en epidermis de ratón (Ha y *col.*, 1987), estómago (Ha y *col.*, 1991) y glándula mamaria de rata (Ip y *col.*, 1991). Si bien el mecanismo exacto de la acción anticancerígena de CLA no se conoce, al

menos algunos de sus efectos parecen relacionarse con sus propiedades antioxidantes (Ha y col., 1990; Ip y col., 1991). Clement y col. (1991) realizaron un experimento en el que alimentaban a ratas con cáncer de mama con distintas concentraciones de CLA. Como controles utilizaron ratas que ingerían con vitamina E y BHA (butilhidroxianisol). La peroxidación lipídica se evaluó *in vivo* y en la glándula mamaria por el método de TBARS (que valora la concentración de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico). Los resultados señalaron que CLA no mostraba efecto antioxidante *in vivo*, pero sí en cultivos celulares de glándula mamaria, en la que se detectó un descenso significativo del contenido de peróxidos en el grupo de ratas alimentadas con CLA. Esta actividad antioxidante era tan efectiva como la de vitamina E y BHA, si bien éstas mostraban efecto antioxidante tanto *in vivo* como *in vitro*.

Una propiedad interesante de CLA parece ser su capacidad para suprimir la formación de peróxidos de ácidos grasos insaturados que se exponen al aire o al calor a una elevada temperatura durante un período de tiempo prolongado, mostrándose CLA como más antioxidante que el α -tocoferol (Clement y col., 1991). Sin embargo, no hay nada en la estructura del CLA que sugiera que pueda tener dicha actividad, aunque según Clement y col., (1991) los derivados oxidados del CLA serían especies antioxidantes más potentes que el propio CLA. Desafortunadamente dichos autores emplearon como medida de la capacidad antioxidante de CLA el método de TBARS. Dicho método, aunque extensamente utilizado en la bibliografía, es indirecto y no demasiado específico (Van der Berg y col., 1995).

Posteriormente, Ip y col. (1996) realizaron un estudio para investigar la actividad antioxidante de CLA y su posible mecanismo de acción. La prevención del cáncer de mama por CLA era evaluada en animales a los que se había inducido cáncer con dimetilbenzoantraceno. El tratamiento con CLA produjo niveles menores de malondialdehído (un producto final de la peroxidación lipídica) en el tejido mamario, pero no modificó los niveles de 8-hidroxideoxiguanosina (un marcador del daño oxidativo en el DNA). Estos autores concluyeron que CLA podía tener actividad antioxidante *in vivo* suprimiendo la peroxidación lipídica.

Dada la falta de resultados concluyentes sobre la actividad antioxidante de CLA *in vivo* e *in vitro*, Van den Berg y col. (1995) midieron la acción antioxidante del CLA en liposomas compuestos por 1-palmitoil-2-linoleilfosfatidilcolina y compararon su efecto con el de la vitamina E, BHT y EGTA, estudiando si el posible mecanismo antioxidante de CLA se debía a la acción quelante de iones como la del EGTA o captadora de radicales libres como las de la vitamina E y BHT. En dicho estudio se encontró que al menos bajo las condiciones experimentales ensayadas CLA no presentaba propiedades antioxidantes definidas, ya que tenía poca capacidad de captación de radicales libres

comparado con la vitamina E y el BHT. También se observó que la actividad del producto resultante de la oxidación de CLA no sólo no era quelante, sino que además parecía presentar el efecto opuesto.

En otro estudio, Belury (1995), basándose en los resultados de modelos experimentales previos en los que se señalaba que distintos antioxidantes presentaban una acción protectora contra la carcinogénesis, analizó la actividad moduladora de CLA sobre la inducción del cáncer. Dicho autor sugirió que la inhibición de la carcinogénesis mamaria por CLA era parcialmente dependiente de la inhibición del stress oxidativo.

Cunningham y col. (1997) señalaron que la suplementación del medio de cultivo de células cancerosas MSF-7 con AL incrementó la concentración intracelular de peróxidos lipídicos y el crecimiento de dichas células, mientras que la suplementación con CLA no afectó la formación de peróxidos lipídicos, pero deprimió el crecimiento. La adición posterior de ácido norguayarético (un inhibidor de la vía de la lipoxigenasa) produjo un efecto sinérgico sobre la inhibición del crecimiento inducido por CLA, sugiriéndose que la acción del CLA sobre las células tumorales parecía depender de la vía de la lipoxigenasa en la cual tiene lugar la formación de productos oxidados (hidroxiácidos, hidroxiperoxiácidos).

Belury y Kempa Steczko (1997) han sugerido que la acción química protectora de CLA en tejidos extrahepáticos es dependiente de su papel modulador sobre la composición y metabolismo de otros ácidos grasos en el hígado. Este aspecto condicionaría a su vez la composición de ácidos grasos y la producción de eicosanoides en tejidos extrahepáticos. Esto puede ser importante en el desarrollo del cáncer ya que ciertas prostaglandinas y eicosanoides intervienen en la aparición de varios tipos de tumores, incluyendo el cáncer de mama (Belury, 1995).

CLA ¿PROOXIDANTE Y CITOTÓXICO?

En contra de lo anteriormente expuesto donde se sugiere que CLA actúa inhibiendo la peroxidación lipídica asociada con la tumorogénesis y/o metabolismo carcinogénico, también se ha planteado una hipótesis alternativa que implicaría la inducción de citotoxicidad por CLA debida a su actividad prooxidante en células cancerígenas (Belury, 1995). Según esta hipótesis los PUFA inducen citotoxicidad selectiva de las células cancerígenas comparadas con células normales no diferenciadas. A este respecto, CLA se ha mostrado como citotóxico en diversas líneas celulares, pudiendo competir con otros PUFA para incorporarse a la membrana fosfolipídica (Belury, 1995).

Por último, contrariamente a la opinión actual, CLA (como mezcla de varios isómeros) muestra una

acción prooxidante en forma de ácidos grasos libres y metil-ésteres en el aceite de canola (Van der Berg y col., 1995). Es más, CLA se oxida considerablemente de forma más rápida que AL. De cualquier modo, la estabilidad de CLA en relación a otros PUFA permanece sin determinar. En el estudio de Zhang y Chen. (1997), se examinó la tasa de oxidación relativa de CLA comparada con la de AL, ácido araquidónico (AA), y ácido docosahexaenoico (DHA) en contacto con el aire a 90°. CLA, tanto en forma de ácidos grasos libres como de triglicéridos, resultó ser muy inestable, tanto como DHA, oxidándose más rápidamente que AL y AA.

Recientemente, nuestro grupo (datos sin publicar) ha estudiado el efecto de la adición de CLA a un aceite a temperatura de fritura. Para ello se añadieron 0,5 g de CLA, conteniendo aproximadamente un 75% del isómero cis-9, trans-11 octadienoico, a 100 mL de aceite de oliva. El efecto prooxidante-antioxidante de CLA fue estudiado valorando la producción de compuestos específicos de la termooxidación mediante cromatografía de alta definición por exclusión de tamaño de partícula (HPSEC). Después de cuatro horas de calentamiento a 170°C, el contenido de dímeros y polímeros de triglicéridos fue sensiblemente más elevado en la mezcla aceite de oliva y CLA.

Por último, y de acuerdo con Zhañg y Chen (1997), un antioxidante tendría que ser un excelente donante de electrones o protones, y el producto intermedio «radicalario» que resultase de la actividad antioxidante debería ser relativamente estable. Desde ese punto de vista, CLA tiene pocas probabilidades de ser un antioxidante. Esto se debe a que igual que los antioxidantes fenólicos, CLA puede donar fácilmente un electrón o un protón debido a la deslocalización por resonancia, pero a diferencia de los antioxidantes fenólicos, su intermediario «radicalario» podría no ser estable y estar sometido a una degradación oxidativa.

CONCLUSIONES

En conclusión, el efecto sobre el control génico (Belury, 1995; Yeong y col., 1990) destaca a CLA como una sustancia de gran interés en el tratamiento y prevención de enfermedades degenerativas. Sin embargo, esta minirevisión no ha encontrado datos inequívocos sobre la acción antioxidante de este ácido graso conjugado, debiendo revisarse de manera más precisa y específica esta propiedad. A este respecto creemos sería interesante estudiar:

1. El papel antioxidante de CLA *in vitro*, sólo o con distintos ácidos grasos a diferentes temperaturas.
2. La posible sinergia y/o antagonismo de CLA con otros antioxidantes.

3. La actividad antioxidante o prooxidante *in vitro* de CLA adicionado a LDL y HDL en comparación con el AL y otros ácidos grasos.
4. El estudio de la peroxidación en plasma y en lipoproteínas, particularmente en HDL y LDL, en animales y humanos alimentados con dietas con distinto grado de saturación lipídica y diferentes concentraciones de CLA.

REFERENCIAS

- Barja de Quiroga, G. (1997).—«Radicales libres y antioxidantes» En: Bioquímica y Fisiopatología del estrés oxidativo.—Coordinado por Cascales Angosto, M. Real Academia de Farmacia. Monografía IV. Fundación José Casares Gil. Madrid, 21-44.
- Belury, M.A. (1995).—«Conjugated dienoic linoleate: A polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties».—*Nutr. Rev.* **53**, 83-89.
- Belury, M.A., Kempa Steczko, A. (1997).—«Conjugated linoleic acid modulates hepatic lipid composition in mice».—*Lipid*, **32**, 199-204.
- Clement, I.P., Chin, S.F., Scimeca, J.A., Pariza, M.W. (1991).—«Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivate of linoleic acid».—*Cancer Res.* **51**, 6118-6124.
- Chin, S.F., Lui, W., Storkson, J.M., Ha, Y.L., Pariza, M.W. (1992a).—«Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, and newly recognized class of anticarcinogens».—*J. Food Comp. Anal.*, **5**, 185-197.
- Chin, S.F., Lui, W., Albright, K., Pariza, M.W. (1992b).—«Tissue levels of cis-9, trans-11 conjugated dienoic isomer of linoleic acid (CLA) in rats fed linoleic acid (LA)».—*FASEB J.* **6**, A1396.
- Cunningham, D.C., Harrison, L.Y. Shultz, T.D. (1997).—«Proliferative responses of normal human mammary and MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid, conjugated acid and eicosanoid synthesis inhibitors in culture».—*Anticancer Res.* **17**, 197-203.
- Eric, A., Decker, Ph, A. (1995).—«The role of phenolics, conjugated linoleic acid, carnosine, and pyrroloquinoline quinone as nonessential dietary antioxidants».—*Nutr. Rev.* **53**, 49-58.
- Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., Jurgens, G. (1992).—«The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL».—*Free Rad. Biol. Med.* **13**, 341-390.
- Ha, Y.L., Grimm, N.K., Pariza, M.W. (1987).—«Anticarcinogens from fried ground beef: Heat-altered derivatives of linoleic acid».—*Carcinogenesis* **8**, 1881-1887.
- Ha, Y.L., Chin, S.F., Scimeca, J.A., Pariza, M.W. (1991).—«Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid».—*Cancer Res.* **50**, 1097-1101.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (eds.) (1989).—«Free radicals in Biology and Medicine».—Oxford University Press. New York.
- Heinecke, J.W. (1997).—«Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis».—*Current Opinion Lipidology*, **8**, 268-274.
- Herbel, B.K., McGuire, M.C., McGuire, M.A., Shultz, T.D. (1998).—«Safflower oil consumption does not increase plasma conjugated linoleic acid concentration in humans».—*Am. J. Clin. Nutr.*, **67**, 332-337.

- Ip, C., Chin, S.F., Scimeca, J.A., Pariza, M.W. (1991).—«Mammary cancer prevention by conjugated linoleic acid».—*Cancer Res.* **51**, 6118-6124.
- Ip, C., Briggs, S.P., Haegele, A.D., Thompson, H.J., Storkson, J. y col. (1996).—«The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet».—*Carcinogenesis*, **17**, 1045-1050.
- Ip, C., Scimeca, J.A. (1997).—«Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis».—*Nutr. Cancer*, **27**, 131-135.
- Jialal, I., Devaraj, S. (1996).—«Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: A clinical biochemistry perspective».—*Clin. Chem.* **42**, 498-506.
- Kelly, M.L., Berry, J.R., Dwyer, D.A., Griinari, J.M., Chouinard, P.Y., Van Amburg, M.E., Bauman, D.E. (1998).—«Dietary fatty sources affect conjugated linoleic acid levels in milk from lactating dairy cows».—*J. Nutr.*, **128**, 881-885.
- Lee, K.N., Kritchevsky, D., Pariza, M.W. (1994).—«Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits».—*Atherosclerosis*, **108**, 19-25.
- Lloret, A., García, C., Borrás, E., Puertes, I.R., Pallardó, F., Cabezuelo, F., Barber, T., Viñas Ribes, J.R. (1999).—«¿Es necesario dar antioxidantes como complemento de nuestra alimentación».—*Dietecom España. Revista de Nutrición Práctica*, **3**, 66-70.
- Nicolosi, R.J., Rogers, E.J., Kritchevsky, D., Scimeca, J.A., Huth, P.J. (1997).—«Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters».—*Artery*, **22**, 266-277.
- Precht, D., Molkentin, J. (1997).—«Effect of feeding on conjugated cis delta 9, trans delta 11-octadienoic acid and other isomers of linoleic acid in bovine milk fats».—*Nahrung* **41**, 330-335.
- Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C., Witztum, J.L. (1989).—«Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity».—*N. Engl. J. Med.* **320**, 915-923.
- Steinberg, D. (1995).—«Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: Are we doing the right thing?».—*Lancet*, **346**, 36-38.
- Van der Berg, J.J., Cook, N.E., Tribble, D.L. (1995).—«Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid».—*Lipids*, **30**, 599-605.
- Yeong, L.H., Storkson, J., Pariza, M.W. (1990).—«Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid».—*Cancer Res.* **50**, 1097-1101.
- Zhang, A., Chen, Z.Y. (1997).—«Oxidative stability of conjugated linoleic acids relative to other polyunsaturated fatty acids».—*J. Am. Oil. Chem. Soc.* **74**, 1611-1613.

Recibido: Marzo 1999
Aceptado: Mayo 1999