

## KONJUGE LİNOLEİK ASİT: OBEZİTEDE ETKİLERİ Conjugated Linoleic Acid: Effects on Obesity

Neriman İNANÇ<sup>1</sup>

**Özet :** Obezite büyük bir oranda genetik bir hastalık olmakla birlikte, gelişimini sosyal, kültürel, bilişsel, biyolojik ve çevresel etmenler etkilemektedir. Obezite; tip II diabet, kalp hastalıkları, kanser, hipertansiyon, osteoartrit gibi sağlık sorunlarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda obezitenin tedavisinde diyet eklerinin kullanımı yaygınlaşmakta ve ağırlık kaybında hastalar tarafından sihirli bir güç olarak görülmektedir. Literatürde zayıflama amacıyla içlerinde konjuge linoleik asitin de bulunduğu yaklaşık 50 ek ve 125 ticari preparat olduğu belirtilmektedir. Konjuge linoleik asitler (KLAs), başta süt ürünleri olmak üzere besinlerde doğal olarak bulunan konjuge oktadekadionik asit isomerlerinin bir grubudur. Yapılan çalışmalarda çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) bir grubu olan KLA'nın metabolik ve antiobezite aktivitesine dikkat çekilmiştir. Deneysel çalışmalarda aterosklerozi azaltıcı etkisinin yanı sıra, sıçanların diyetlerine ilave edilen KLA ile vücut ağırlıklarının % 60 oranında azaldığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında ise KLA'nın kas dokusunu artırarak vücut yağını azalttığı, ancak bu etkisinin beklenenden daha az olduğu belirtilmiştir. Bu derlemede KLA'nın özellikleri anlatılmış ve obezitede KLA'nın etkisini gösteren çalışmalar özetlenmeye çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Konjuge linoleik asit, obezite, sağlık

Konjuge linoleik asit 18 karbon atomuna sahip, iki çift bağ içeren linoleik asidin konjuge olmuş, pozisyonel ve geometrik izomerlerinin bir karışımıdır (c-18:2, cis-9, trans-12). KLA'de bulunan iki çift bağ, karbon zincirindeki 9 ve 10, 11 ve 12 veya 11 ve 13. pozisyonlarda değişik cis-trans konfigürasyonlarından farklı izomerler halinde

<sup>1</sup> Prof.Dr.Erciyes Ün, Atatürk SYO, Besl. ve Diyet. Kayseri

**Summary :** Mostly a hereditary disease, the development of obesity is influenced by social, cultural, cognitive, biological and environmental factors. Obesity contributes to type 2 diabetes, coronary heart disease, cancer, hypertension and osteoarthritis. In recent years the use of dietary supplementations has become common and perceived as a magic power for weight loss by the patients. In literature, nearly 50 supplements and 125 commercial preparates are reported among which is also conjugated linoleic acid. Conjugated linoleic acids (CLAs) are a group of octadecadionic acid isomers which are naturally found in foods, especially in dairy products. In a number of studies, the metabolic and anti-obesity activity of CLA as a group of polyunsaturated fatty acids have been emphasized. In experimental studies, besides its decreasing effect on atherosclerosis, when added to the diets of mice, CLA caused weight loss by 60 %. In human studies CLA declined body fat by increasing muscle tissue, but the observed effect was less than the expected. In this review, the properties of CLA were described and the studies on the effects of CLA on obesity were summarized.

**Key words:** Conjugated linoleic acid, health, obesity

sıralanmıştır. KLA izomerleri içinde biyolojik aktive yönünden önemli bulunan cis-9, trans-11 oktadekadionik asittir (1). Laboratuvar hayvanlarında saf linoleik asitten ya da ayçiçeği, aspur ve mısırözü yağlarından basit koşullarda ısı uygulamasıyla elde edilmektedir. Bu metotla linoleik asit (c-9, c-12) %4 cis-9, trans-11 ve %44 oranında trans-10 ve cis-12 oktadekadienoik asit izomerlerine dönüştürülebilmektedir (1,2).

Çoklu doymamış konjuge yağ asitlerinin doğal kaynağı diyetsel linoleik asidin mikrobiyal izomeridir. KLA mandıra ve sığır işkembelerinde endojen olarak bulunan 'Butyrivibro fibrosolvans' bakterisinin linoleik asit isomeraz enzim aktivasyonu ile linoleik asidin biyohidrojenasyonu aşamasında oluşmaktadır (3). Başta süt ürünleri olmak üzere besinlerde doğal olarak bulunmaktadır. İnek sütü türevleri KLA içeriği açısından, hayvanın beslenme şekline göre farklılık gösterir. Mera ve otlaklarda beslenenlerde yüksek, çimle beslenenlerde düşüktür. Günlük olarak tüketilen besinlerden diyet KLA'sının büyük bir kısmını sığır eti oluşturur.

Peynirlerde 3.59–7.97 mg KLA/g yağ aralığındadır. Günlük tüketiminin erkekler için 212 mg/gün, kadınlar için ise 151 mg/gün olduğu belirtilmektedir. Gereksinmenin %60'ı süt ürünlerinden, %37'si et ürünlerinden çoğunlukla cis-9, trans-11 KLA izomeri olarak sağlanmaktadır. Ticari preparatları ise linoleik asidin isomerizasyonu ile ve cis-9, trans-11 ve trans-10, cis-12 oktadeenoik asitten 1:1 oranında üretilmektedir (3,4,5). Tablo I'de bazı besinlerin KLA içerikleri gösterilmiştir (6).

Konjuge lioleik aside ilgi kansere karşı korucuyu ve vücut yağını azaltıcı etkisinin ortaya konmasından sonra artmıştır. Tablo II'de konjuge linoleik asidin sağlıkta faydalı etkileri gösterilmiştir (7).

**Tablo I.** Bazı besinlerin konjuge linoleik asit içerikleri (mg/g yağ)

Mandıra Ürünleri	mg/g yağ	Et/Bahk	mg/g yağ	Bitkisel Yağlar	mg/g yağ
Homojenize süt	5.5	Sığır Kıyması	4.3	Aspur	0.7
% 2 Yağlı Süt	4.1	Dana Eti	2.7	Ayçiçek Yağı	0.4
Konsantre Süt	7.0	Kuzu eti	5.8		
Ayran	5.4	Domuz Eti	0.6		
Tereyağ	4.7	Tavuk Eti	0.9		
Dondurma	36.6	Hindi Kıyması	2.6		
Az yağlı süt	4.4	Alabalık	0.3		
Krema kıvamında yoğurt	4.8	Yumurta sarısı	0.6		
Donmuş yoğurt	2.8				
Çedar peyniri	4.1				

**Tablo II.** Konjuge linoleik asidin sağlıkta faydalı etkileri

Anti-Kanser	Hayvanlarda tümör büyüme/metastaz inhibisyonu Hücrelerde kanser hücre proliferasyonunun inhibisyonu Hayvanlarda anjiogenezis inhibisyonu
Anti-Aterosklerozis	Hayvanlarda plak formasyonunda azalma Hücrelerde molekül adezyon ekspresyonunda azalma Hayvanlarda sitokin formasyonunun inhibisyonu Hayvanlarda anjiogenezis inhibisyonu
Anti-Obezite	Hayvan/insan yağ depolarında azalma Hayvanlarda diabette azalma
İmmünitenin Modülasyonu	Hayvan/insan inflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonu Hayvan/insan antikor formasyonunu artırma

İlk kez 1997 yılında Park ve ark. (8) ratlarda diyetle % 0.05 oranında ilave edilen KLA'nın vücut yağını % 60 azalttığını belirlemişlerdir. Daha sonraki yıllarda sıçan, domuz, civciv ve farelerde KLA'nın vücut kompozisyonuna etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar deneysel olarak ortaya konmuştur (9,10). KLA verilmesiyle iskelet kas hücreleri ve adipositlerde yağ asidi oksidasyonunu ve lipoliziste artış olmuştur. Park ve ark. (11) sıçanlarda diyetle KLA'nın yağ pad ve iskelet kasında total karnitin palmitoltransferaz aktivitesini anlamlı düzeyde artırdığını, ancak bu etkinin karaciğerde oluşmadığını göstermişlerdir. Parizza ve ark. (10) KLA ile beslenmiş sıçanlarda lipaz aktivitesinde artış olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca KLA'nın 3T3-L1 adipositlerde intrasellüler triaçilgliserol ile gliserol konsantrasyonunda ve heparin salımlı lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (2). Kas dokusunda triaçilgliserol konsantrasyonundaki artışın insülin direnci ile birlikte olduğu bilinmektedir. Deneysel olarak obezite ve lipodistrofide yağlı karaciğer ve insülin direncinin birlikteliği de gösterilmiş, sıçanlarda KLA alımının karaciğerde triaçilgliserol birikimiyle birlikte lipodistrofiye neden olduğu saptanmıştır. İn vivo çalışmalarda insülin ve obezlerde artan tümör nekroz faktör  $\mu$  (TNF $\mu$ ) KLA ile beslenen ratların adipositlerinde 12 kat arttığı gösterilmiştir (3). İnsan ve sıçanlarda kas dokusundaki lipit içeriğini ortaya koyan çalışma olmamasına karşın, KLA ile beslenen domuzlarda intramuskuler yağda ve insülin konsantrasyonunda artışa bir eğilim olduğu vurgulanmıştır. Bu etkinin muhtemelen insülin aktivitesinin major kaynağı olan kas dokusundaki triaçilgliserol birikimine bağlı olabileceği belirtilmiştir. KLA'nın obez ve insülin direnci retarde ise intramuskuler yağ miktarını azalttığı, bu azalmanın insülin aktivitesinde düzelmeye sağlayabileceği vurgulanmıştır (4). Diabetik farelerde KLA'nın glikoz toleransını normalize edip insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir (5). Deneysel çalışmalarda çelişkili ve iyi dökümente edilmiş çalışmalar insanlarda KLA'nın yağ ve kas dokusuna etkisinin araştırılmasına neden olmuştur (3). İnsan çalışmaları KLA'nın vücut ağırlığının kontrolünde etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çift kör, plasebo, randomize bir çalışmada be-

den kitle indeksi (BKI) 25-35 kg/m<sup>2</sup> olan şişman ve aşırı kilolu bireylerde 1.7, 3.4, 5.1 ve 6.8 g KLA ve 9 g zeytinyağı plasebo olarak 12 hafta süreyle kullanılmıştır. DEXA ile vücut kompozisyonu ölçümünde 3.4-6.8 g KLA alanların plasebo grubuna göre vücut yağ kitlesinde anlamlı azalma olduğu (sırasıyla p=0.05, p=0.02) saptanmıştır. Gruplar arasında yağsız doku kitlesi, BKI, serum lipit düzeylerinde anlamlı bir farklılık oluşmamış, 3.4g/gün dozunun uygun olduğu vurgulanmıştır (4). Bir başka çalışmada obez erkeklerde ticari KLA'in (t-10, c-12) metabolik sendrom göstergelerinden insülin duyarlılığı, lipit metabolizması ve vücut kompozisyonuna etkileri incelenmiştir. 60 abdominal obez hasta 3.4 g KLA isomeri veya saf t-10, c-12 KLA ve plasebo kullanmışlardır. Hormon, lipit düzeyleri ve antropometrik ölçümler iki haftalık tedavi öncesi ve sonrası izlenmiştir. t-10, c-12 KLA insülin direncini % 19 oranında artırırken, glisemi ve HDL'de % 4 azalma olduğu, ancak glikoz metabolizması, vücut yağı ve ağırlıktaki azalmanın anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (1). KLA ile yapılan çalışmalarda genellikle enerji ve besin alımları sınırlandırılmamış, ancak Kamphuis ve ark. (13) yaptığı çalışmada obezlerin besin alımları ve metabolik durumlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada zayıflama programından hemen sonra yeniden ağırlık kazanımında KLA'nın etkisinin olup olmadığını araştırılmıştır. Bireyler 3 hafta süre ile çok düşük enerjili diyet uygulamışlar ve yaklaşık 6 kg ağırlık kaybetmişlerdir. Vücut ağırlığındaki değişiklikler düzeltildikten sonra kontrol grubunda KLA'dan dolayı yeniden ağırlık kazanımında 0.6-2 kg artış olduğu belirlenmiş, ancak değişiklikler anlamlı bulunmamıştır. Konu ile ilgili yapılan bir meta analizde KLA'nın vücut yağ kitlesindeki etkisinin anlamlı olduğunu belirten sadece 2 çalışma saptanmış, KLA'nın bu etkisinin yüksek dozda alınması ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. İlk çalışmada bireylerin hafif veya ağır egzersiz programını 3 kez/haftada uyguladıklarında KLA'nın vücut ağırlığını azaltmadaki etkisinde artış olmuştur. İkincisinde ise sağlıklı kadınların 3g/gün KLA'yı 30 günlük alımlarından sonra yağsız doku kitlesi, yağ kitlesi ve vücut yağının etkilenmediği belirlenmiştir. Bireylerin enerji harcaması, yağ oksidasyonu ve solunum değişiklikleri anlamlı farklılık gösterme-

miş, diyetel alımların kontrol edilmesi durumunda daha önceki hayvan çalışmalarına benzer şekilde 3-6 g/gün dozunun vücut kompozisyonunda etkili olabileceği belirtilmiştir (2). Gauller ve ark. (14), çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalarında KLA'nın bireylerin biyokimyasal bulguları ile BKİ, kemik mineral kompozisyonu, yağsız doku kitlesi ve vücut ağırlığına etkisini incelemiştir. Çalışmaya katılan tüm bireyler bir yıl süre ile 3.4 g KLA almışlardır. Tüm gruplarda lipoprotein (a) ve trombositlerde artış olmuş, açlık kan şekeri düzeyleri değişmemiştir. Alanin amino transferaz düzeyi değişmemiş ancak aspartat amino transferazdaki artış anlamlı bulunmuştur. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) de farklılık bulunmamış, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi azalmıştır. Yağsız doku kitlesi ve kemik mineral yoğunluğunda KLA'nın etkisi gözlenmemiş, ancak vücut ağırlığı ve yağ dokusu azalmıştır.

KLA'in plazma kolesterol, LDL düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmalarda LDL kolesterol konsantrasyonunda artış olduğu, ancak bu artışın kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Tavşanlarda ise HDL kolesterolde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise KLA alımı ile serum trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde azalma ile lipid metabolizmasında değişiklikler olduğu vurgulanmıştır (15, 16).

2004 yılında yayınlanan bir derlemede insülin, leptin ve glikoz ile yapılan çalışmalarda t-10, cis-12 izomerinin plazma insülin konsantrasyonu ve duyarlılığını artırdığı, ancak artışların kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı belirtilmiştir (2). Mediana ve ark. (17) ise yedi hafta süre ile KLA alımından sonra lipid depolarının bir göstergesi olan leptin de azalma olduğunu, ancak bu etkinin 9. haftada kaybolduğunu göstermişlerdir.

Klinik ve güvenli insan çalışmalarının yetersizliğine rağmen, diyetle KLA ilavesi ağırlık kaybettirici ajan olarak obezlerde ve yüksek risk grubu olan diyabetik hastalarda kullanılmaktadır. Toksikitesi ile ilgili çalışmalarda ratlara %1.5 oranında 36 hafta süre verilmesi organlarda histopatolojik hasara ve hematolojik anormalliklere neden olmamış, an-

cak bazı ratlarda %1 verilmesi sonucunda hepatomegali görülmüştür (3). İnsanlarda gastrointestinal sistem şikayetleri ve halsizlik görülebildiği, uzun dönem kullanımının karaciğer fonksiyonları, insülin ve glikoz düzeylerini olumsuz etkilemediği belirtilmektedir (12).

Son yıllara kadar elde edilen çalışma sonuçları KLA kullanımının insanlarda henüz açıklık kazanmadığını ve etkileri ile ilgili daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Riserus A, Brisman K. Treatment with dietary trans 10 cis 12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2002, 25: 1516-1521.
2. Terpstra HM. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004, 79: 352-361.
3. Georgy SL, Kelly ND. Conjugated linoleic acid : A review. *Alternative Medicine Review* 2001, 6: 367-382.
4. Blankson H, Jacob A, Fapertun H, et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000, 130: 2943-2948.
5. Bclury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effect and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr* 2002, 22: 505-531.
6. Mac Donalds HB. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr* 2000, 19 : 111-118.
7. Wahle WJ, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res* 2004, 43:553-587.
8. Park Y, Albright KJ, Liu W, et al. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997, 32: 853-858.

9. Rahman SM, Wang YM, Han SY, et al. Effects of short-term administration of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in white and brown adipose tissues of starved/refed Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Food Res Int* 2001, 34: 515-520.
10. Pariza MV, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001, 40: 238-298.
11. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, et al. Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 1999, 34:235-241.
12. Whigman LD, O'Shea M, Moheda IC, et al. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans, *Food Chem Toxicol* 2004, 42:1701-1709.
13. Kamphuis JW, Lejeune GM, Saris WHM, et al. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27:840-847.
14. Gaullier JM, Halse J, Hove K, et al. Supplementantion with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J Nutr* 2005, 135:778-784.
15. Zambell KL, Keim NL, Van Loan MD, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects of body composition and energy expenditure. *Lipids* 2000, 35: 777-784.
16. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans-metabolic effects. *Lipids* 2001, 36: 773-778.
17. Medina EA, Horn WF, Keim NL, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on circulating leptin concentrations and appetite. *Lipids* 2000, 35:783-788.

*Konjuge linoleik asit: Obezitede etkileri*

