

# Konjuge Linoleik Asit Metabolizması ve Fizyolojik Etkileri

## Conjugated Linoleic Acid Metabolism and Its Physiological Effects

Sevil Kurban İdris Mehmetoğlu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

### ÖZET

Konjuge linoleik asit (KLA), bir omega-6 esansiyel yağ asidi olan linoleik asit (LA)'in geometrik ve pozisyonel izomerlerini kapsar. 1987'de Pariza ve ark. tarafından KLA'in antikanserojen etki gösterdiği ilk defa tesadüfen keşfedilmiştir. Bu tarihten günümüze kadar vücut yağını azaltıcı, immüniteyi artırıcı ve antikanser, antidiabetojenik ve antiaterojenik özellikleri gibi insan sağlığı üzerine faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir.

KLA insanda önemli miktarda sentezlenmediği için esas kaynağı diyetteki geviş getiren hayvanların eti ile süt ve süt ürünleridir.

Bu derlemede KLA'in hayvan ve insanlarda vücut kompozisyonu, immünite, karsinogenezis ve diabetes mellitus üzerine olan etkilerini ve bu etkilerin mekanizması anlatan güncel yayınlara işaret edilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Konjuge linoleik asit, Vücut kompozisyonu, İmmünite, Diabetes mellitus

### ABSTRACT

Conjugated linoleic acid (CLA) refers to a class of positional and geometric conjugated isomers of the omega-6 essential fatty acid, linoleic acid (LA). In 1987 anticancerogen properties of CLA were first discovered by Pariza and coworkers coincidentally. Since these early discoveries, an array of purported beneficial effects of CLA, such as reduced body fat, enhanced immunity, and anticancer, antidiabetogenic and antiatherogenic properties, on human health have been reported.

Since significant amount of CLA synthesis is not available in humans, the major source of CLA is diet which contains ruminant meats and dairy products.

This review addresses the recent studies about the effects of CLA on body composition, immunity, carcinogenesis and diabetes mellitus in both animals and humans and the mechanisms surrounding these effects.

**Key Words:** Conjugated linoleic acid, Body composition, Immunity, Diabetes mellitus

## GİRİŞ

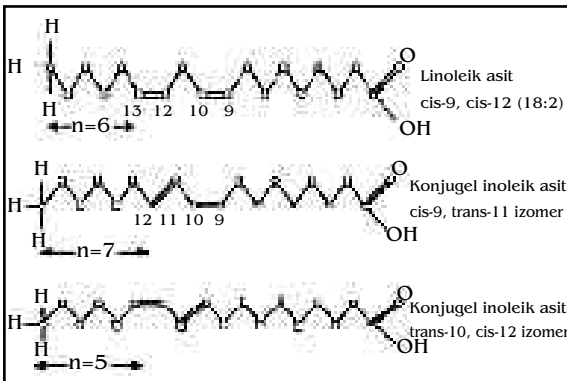
Son zamanlarda konjuge linoleik asit (KLA)'in insan sağlığına faydalı etkilerine dair yapılan çalışmalar büyük ilgi uyandırmıştır. Özellikle vücut yağ miktarını azaltması, immüniteyi artırması ve antikanserojen etkileri yönündeki bulgular oldukça önemlidir. Biz burada deneysel ve klinik çalışmaların kısa bir özetini vermeyi ve bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkararak KLA'in insan sağlığına etkilerini ve bu etkileri hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiğini tartışmayı amaçladık.

## KONJUGE LİNOLEİK ASİDİN YAPISI, KAYNAKLARI, İNSAN DİYETİNDEKİ YERİ VE METABOLİZMASI

Konjuge linoleik asit omega-6 esansiyel yağ asidi olan linoleik asit (LA)'in 28 geometrik ve pozisyonel izomerini kapsar. Doğal kaynaklarda bulunan majör izomer 9-cis,11-trans iken ticari preparatlarda 9-cis,11-trans ve 10-trans,12-cis izomerleri % 85-90 oranında ve birbirine eşit miktardadır (1-3) (şekil 1). İzomerler in vivo farklı aktiviteye sahip olduğundan ayrımları önemlidir (2).

Bu yağ asidinin en önemli kaynağı geviş getiren hayvanların vücut dokuları ve özellikle de yağ dokusu ile süt ve süt ürünleridir (2-4). KLA'den zengin gıdalar ve içerdikleri KLA miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir.

KLA'in 9-cis,11-trans izomeri rumenik asit (RA) olarak isimlendirilir ve geviş getiren hayvanların rumeninde diyetle alınan LA'in



şekil 1. Linoleik asit ile KLA'in 9-cis,11-trans ve 10-trans, 12-cis izomerlerinin yapısı.

Tablo 1. Bazı gıdaların konjuge linoleik asit içerikleri.

Gıda	KLA miktarı (mg/g yağ)
Taze sığır eti	4.3
Kuzu eti	5.6
Dana eti	2.7
Tavuk	0.9
Taze hindi eti	2.5
Homojenize süt	5.5
Tereyağı	4.7
Yoğurt	4.8
Dondurma	3.6
Beyaz peynir	4.5
Safran ieği yağı	0.7
Ayçiçeği yağı	0.4
Canola yağı	0.5
Mısırözü yağı	0.2
Somon balığı	0.3
Domuz eti	0.6

bakteriyel hidrojenasyonu ile oluşur. RA, geviş getiren hayvanların yağ dokusunda bulunan total KLA'in %90'ından fazlasını oluşturan majör izomerdir (4-6). Sonra RA'nın hidrojenasyonu ile oluşan vaksenik asit (VA) ise süt ve süt ürünlerindeki majör doymamış tek çift bağlı yağ asididir (4,5). Griinari ve ark. (7) süt yağ asitlerindeki RA'in %64'nn meme dokusunda VA'den delta-9 desatraz aktivitesi ile oluştuğunu göstermişlerdir.

Süt rnlerindeki KLA konsantrasyonu hayvanın diyetine bağlı olarak 2.9'dan 8.92 mg KLA/gr yağa varan oranlarda ve total KLA'in %73-93' 9-cis,11-trans olacak şekilde değişir (2,4). Sütte ve sığır etinde bulunan KLA'in miktarı hayvanın diyetine bağlı olarak merada otlayan hayvanlarda lineer olarak artarken yeşil ot alımı azaldığında ise azalır (2). Sütteki KLA'in miktarı diyetdeki değişikliklerle, mesela diyete LA içeren ayçiçek yağı veya linolenik asit içeren balık yağı gibi çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'nin ilave edilmesi ile de artırılabilir (2,8,9). Ayrıca, genetik olarak farklı sığırların meme dokusundaki delta-9 desatraz aktivitesindeki farklılıklara bağlı olarak sütteki KLA'in miktarı artırılabilir (4,10). Genetik seleksiyon programı ile optimum kapasitede KLA üreten hayvanlar retilenir (4).

Geviş getiren hayvanlardan farklı olarak insanda LA'den KLA'in oluşumu önemli miktarda değildir ve yukarıda bahsedildiği gibi ana kaynağı diyetdir (2,4). İnsan diyetinde en yaygın bulunan KLA izomeri 9-cis,11-trans, ikinci yüksek bulunanı ise 10-trans, 12-cis izomeri olup bu iki izomer biyolojik olarak diğerlerinden daha aktiftirler (2,4,6, 11-13). İnsanda yağ ve akciğer dokularında en fazla olmak üzere birikimleri dokuya spesifiktir (14). İnsan yağ dokusunda biriken KLA'in miktarı doğrudan süt yağının tüketimi ile ilişkilidir ve süt alımından sonra biriken primer izomer 9-cis,11-trans'dır (2).

Diyet, insanda KLA'in ana kaynağı olmakla birlikte günlük KLA'in tüketimi ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Ritzenthaler ve ark. (15) KLA tüketiminin kadınlar için 151 mg/gün ve erkekler için 212 mg/gün olduğunu ve bunun %60'ının süt ürünlerinden kaynaklanırken %37'sinin ise et kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. KLA tüketiminin Avustralya'da 1500 mg/gün, İngiltere'de 400-600 mg/gün ve Almanya'da ise 400 mg/gün civarında olduğu kaydedilmiştir (4,5,16).

KLA'in metabolizması LA'inkine oldukça benzer. 9-cis,11-trans ve 10-trans,12-cis izomerleri insan ve hayvan dokularında sırası ile delta-6 desaturaz, elongaz ve son olarak da delta-5 desaturaz enzimleri ile 18:3, 20:3 ve 20:4 ara ürünleri oluşturacak şekilde yıkılırlar. Diğer izomerler bu yolla yıkılmazlar (13).

### **KONJUGE LİNOLEİK ASİDİN SAĞLIĞA FAYDALI ETKİLERİ**

Pariza ve ark. (17) tarafından 1987'de tesadüfen antikanserojen etkisinin keşfedilmesinden sonra KLA önem kazanmış ve o tarihten günümüze kadar sağlığa faydalı pek çok etkisi bulunmuştur. Bu faydalı etkilerinin başlıcaları şunlardır:

- 1- Vücut yağ miktarını azaltır.
- 2- Diabetes mellitus (DM)'ta artmış insülin direncini azaltır.
- 3- Antikanserojenik etki gösterir.
- 4- İmmüniteyi güçlendirir.

- 5- İnflamasyonu azaltıcı etkisi vardır.
- 6- Kan lipidlerini düşürücü etkisi vardır.
- 7- Antiaterosklerotik etki gösterir.
- 8- Metabolik hızı artırıcı etkisi vardır.
- 9- Kemik oluşumu ve kas kütlesini artırıcı etkisi vardır.

### **Konjuge Linoleik Asidin Vücut Kompozisyonu ve Enerji Metabolizması Üzerine Olan Etkisi**

Gelişmekte olan rat, sıçan ve domuz gibi hayvanlarda KLA'in 0.5-2 gr/100 gr-diyet ile alımının vücudun yağ içeriğini azalttığı belirtilmiştir (4). KLA'den zengin diyetin ratlarda yağ hücresi sayısından ziyade boyutunda azalma yaptığı kaydedilmiştir (18). Bazı araştırmacılar ise %1 (wt/wt) oranında KLA alımının adipositte apoptozisi indükleyerek beyaz yağ dokusu kütlesini azalttığını bildirmişlerdir (19). Yine, KLA'in in vitro adiposit proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (20).

Hayvanlarda KLA'in vücut kompozisyonunda yaptığı değişiklik sıçanlar en hassas olmak üzere bunu hamster ve rat izleyecek şekilde türe göre değişmektedir (21). Sıçanlarda %0.5 KLA içeren diyetin vücut ağırlığını değiştirmeksizin yağ dokusunda erkekde %57, dişide %60 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (22). Bu bulgu %1 KLA içeren diyetin sıçanlarda yağ dokusunda azalmaya sebep olduğu benzer bir çalışma ile de doğrulanmıştır (19). KLA'in hayvanlarda vücut kompozisyonuna etkisi üzerine yapılmış pek çok çalışma izomer karışımı ile yapılmıştır. Son zamanlarda 9-cis,11-trans ve 10-trans,12-cis ana izomerleri ile ayrı ayrı yapılan çalışmalarda ise bu izomerlerin yağ metabolizması üzerine olan etkilerinin farklı olduğu görülmüş ve sıçan ve hamsterlerde vücut yağını azaltmada 10-trans,12-cis izomerinin 9-cis, 11-trans izomerinden çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (3,4,21-23).

Hayvanlarda KLA'in vücut yağını azalttığına dair çok fazla çalışma yapılmış olmasına rağmen insanlarda bu konuda yapılmış çalışma sayısı

daha azdır. Batı toplumunda obez sayısının giderek artması ve bunun da metabolik sendrom (MS)'la ilişkisi yüzünden KLA'in etkileri önemli olmakla birlikte bulgular çelişkilidir. Blankson ve ark.'nın (24) çalışması KLA'in insan vücut kompozisyonu üzerine doza bağlı etkileri ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmada 60 obez veya fazla kilolu kadın ve erkek gönüllü 5 gruba ayrılmış ve plesabo grubuna 9 gr/gün zeytin yağı verilirken diğer gruplara değişik dozlarda (1.7- 3.4- 5.1 ve 6.8 gr/gün) KLA izomer karışımı içeren ve zeytin yağı ile 9 gr'a tamamlanmış diyet 12 hafta süre ile verilmiştir. 3.4 ve 6.8 gr/gün KLA alan gönüllülerde vücut ağırlığı değişmemekle beraber plasebo grubu ile karşılaştırıldığında vücut yağ kitesinde anlamlı derecede azalma gözlenmiş ve 3.4 gr/gün KLA'in 12 hafta süre ile kullanımının obez ve fazla kilolularda vücut yağ kitesini azaltmakta yeterli olacağı sonucuna varılmıştır. Thom ve ark. (25) ise 10'ar kişilik normal kilolu, egzersiz yapan gönüllülerden oluşan deney grubuna 1.8 gr/gün KLA karışımı, kontrol grubuna ise hidrojel vermişler ve her iki grubun vücut ağırlığında 12 hafta sonunda fark olmamasına rağmen KLA verilen grubun vücut yağ oranında kontrol grubu ile kıyaslandığında %4 azalma gözlemişler ve KLA'in egzersiz yapan sağlıklı insanlarda da vücut yağını azalttığı sonucuna varmışlardır. Smedman ve ark. (26) sağlıklı kadın ve erkekten oluşan deney grubuna 4.2 gr/gün KLA karışımı kontrol grubuna ise zeytin yağı vermişler ve vücut ağırlığının, vücut kütle indeksi (BMI)'nin ve abdominal çapın değişmemesine rağmen KLA verilen grupta vücut yağ oranının %3.8 oranında azaldığını bulmuşlardır. Mougios ve ark. (27) da benzer şekilde ilk 4 hafta süresince 0.7 gr/gün ve ikinci 4 hafta ise 1.4 gr/gün KLA karışımı verdikleri gönüllülerde 8 haftalık süre sonunda vücut ağırlığı ve BMI'nin değişmediğini fakat vücut yağ oranının %3 azaldığını göstermişlerdir. Gauller ve ark. (28) KLA'in uzun etkisini incelemek amacı ile bir yıl boyunca sağlıklı, fazla kilo-

lu veya obez 180 kadın ve erkek gönüllüyü üç gruba ayırarak 1. gruba KLA-serbest yağ asidi, 2. gruba KLA-trigliserid ve plesabo grubuna zeytinyağı vermişler ve KLA kullanımının vücut yağ kitesinde önemli bir azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada 4.2 gr/gün KLA'in obez erkeklerde abdominal çevreyi azalttığı görülmüş ve bunun visseral yağı azaltması ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (29). MS'da bir risk faktörü olduğu için visseral yağdaki cüzi bir azalma bile bu hastalığın tedavisinde önemlidir (4,29).

KLA'in hayvan ve insanlarda uzun süreli etkisinin vücut ağırlığını değiştirmeksizin vücut yağını azaltmak yönünde olduğu ve artmış fiziksel aktiviteyle birlikte bu etkilerinin maksimum düzeyde olduğu kaydedilmiştir (21,30).

Yukardaki bulgulardan farklı insanlar üzerinde KLA'in vücut ağırlığı ve vücut yağ asidi oranına önemli bir etkisinin olmadığı ilgili sonuçların elde edildiği çalışmalar da vardır (31,32).

Kamphuis ve ark. (33) ise kilo kaybettiren düşük kalorili bir diyet sonrasında KLA verilen grubu kontrol grubu ile kıyaslandıklarında geri kazanılan yağsız kütlelerin daha büyük olduğunu görmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre KLA birikmiş vücut yağını azaltmaktan ziyade yeniden kilo kazanılmasının önlenmesinde daha önemlidir.

İnsan vücut kompozisyonundaki değişikliklerin KLA'e cevabı yukardaki çalışmalarda görüldüğu gibi çelişkili olmakla birlikte doza ve izomer çeşidine bağlı olarak genellikle vücut ağırlığını değiştirmeden vücut yağını azaltma yönündedir.

Tüm vücuttaki etkilerine bakarak KLA'in lipid metabolizmasındaki anahtar enzimlerin aktivitesini değiştirdiği tahmin edilebilir. KLA verilen deney hayvanlarında adipositlere lipid girişini sağlayan lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığı, değişik dokularda ise palmitoil karnitin açıl transferaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Böylece, lipolizin hızlandığı,

yağ mobilizasyonunun arttığı ve KLA'nın etki mekanizmasının da buna dayandığı sonucuna varılmıştır. Bunu enerji kaybındaki artma da destekleyebilir (3,17,22,34).

KLA'in hayvanlarda vücut yağını azaltmasında lipid depolanması ve mobilizasyonundaki anahtar enzimlerin aktivitelerini değiştirmesi dışında aynı zamanda adiposit proliferasyonu ve farklılaşmasını azaltması ve adipositlerde apoptozisi stimule etmesinin de rolü vardır (3,19,20,35). Leptin seviyesi ve yağ dokusunda adiponektin mRNA miktarının 10-trans,12-cis izomeri ile beslenen sıçanlarda kontrol veya 9-cis,11-trans'la beslenenlere göre daha az olması 10-trans,12-cis izomerinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerinin bu hormonların seviyelerini değiştirerek de olabileceğini düşündürmektedir (3,4,6,36).

KLA asıl etkisini direk veya peroksisom proliferatör aktivated reseptörleri (PPARs) gibi hücre içi regülasyon yollarını değiştirerek gösterir (37). PPARs genlerin ekspresyonunu düzenleyen yağ asidi reseptörleridir (38, 39). KLA, PPAR- için bir ligand ve aktivatördür ve bu transkripsiyon faktörünün lipoprotein lipaz, yağ asidi bağlayıcı protein ve açıl koenzim A oksidaz gibi pek çok enzimin gen ekspresyonunu düzenliyor olması KLA'in lipid ve glukoz metabolizması, enerji dengesi ve termogenezdaki etkilerini açıklayan bir diğer mekanizmadır (11,38,40,41).

Yukarda belirtilen hormon metabolizması ve vücut kompozisyonu üzerine olan etkilerinde olduğu gibi bu izomerlerin diğer fizyolojik sistemlerdeki etkileri de dramatik olarak farklı hatta bazen de zıttır (2-4,11,21,34,36). 9-cis,11-trans izomeri anabolik bir ajan gibi davranarak kilo alımından sorumlu iken 10-trans,12-cis izomeri lipoliz ve yağ oksidasyonunu artıran katabolik bir ajan gibi davranır (3,5,6,21,22,34). Bu özellikleri sebebi ile 9-cis,11-trans izomeri büyümenin gelişiminden sorumlu iken, 10-trans,12-cis izomeri daha önce belirttiğimiz gibi vücut yağını azaltmada etkilidir (21,34).

### **Konjuge Linoleik Asidin İmmün Sisteme Etkisi**

Yağ asidi seviyesindeki değişikliklerin hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda immün fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Diyet yağ asidi profili kan yağ asidi ve dolayısıyla hücrelere giren yağ asidi profilini yansıtır. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin immün fonksiyonlara etkisi geniş biçimde incelenmiş olmasına rağmen KLA'in hayvan ve insanda immün sisteme etkisi ile ilgili az çalışma vardır (42). İmmün sistemin endotoksin gibi enfeksiyöz bir ajana cevabı aktive olmuş lökositlerden interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- ) gibi pek çok sitokini salgılatmaktır (43). TNF-inflamatuar cevapta önemli bir role sahiptir ve kaşeksi, aterosklerozis, kanser, obezite ve romatizma gibi birçok kronik immünopatolojide anahtar düzenleyicidir. IL-1 ve TNF-fosfolipaz A2'yi aktifleştirerek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA)'i serbestleştirir ve bu yolla inflammatuar cevapta önemli olan prostoglandin ve lökotrien gibi eikozanoidlerin sentezlenmesine sebep olur. AA'in lipooksijenazla mı yoksa siklooksijenaz (COX) enzimi ile mi reaksiyona gireceği, ortamda bulunan ve enzimle reaksiyona girmek için yarışan diğer PUFA'ların konsantrasyonuna bağlıdır (44). Ortamdaki bu PUFA'lar ise diyet veya membranlardan sağlanmaktadır (45). KLA'in makrofajlardan TNF- ve IL-1 gibi inflammatuar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (46). İn vivo ve hücre kültürlerinde KLA'in eikozanoidlerin özellikle de ağrı, ödem ve ateş gibi inflammatuar semptomların oluşmasında önemli rolü olan prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) sentezini azalttığı belirtilmiştir (47). KLA'in bu etkisi COX için AA ile yarışıyor olmasından ve TNF- 'nın eikozanoidler üzerine olan etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, KLA eikozanoid sentezinde LA gibi prekürsördür (48). KLA'in bu yağ asitlerine asıl etkisi ise COX enziminin gen ekspresyonunu süprese etmesi yoluyla (49). Eikozanoid sentezinde yaptıkları bu değişiklikler sitokin sentezi ve antijen oluşumunu

da kapsayan immün fonksiyonlarda önemlidir (38).

Sugano ve ark. (50) KLA ile beslenen ratların IgA, IgG ve IgM konsantrasyonları yükselirken IgE seviyelerinin azaldığını gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar, KLA'in sadece spesifik immün cevabı güçlendirmekle kalmayıp aynı zamanda gereğinden fazla indüklenmiş immün sistemin istenmeyen olumsuz etkilerini azalttığını bildirmişlerdir. Song ve ark.'nın (46) yaptığı çalışmada da benzer şekilde KLA'nın IgA ve IgM konsantrasyonlarını yükseltirken IgE seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. 10-trans,12-cis izomeri ile beslenen sıçanlardan alınan lenfositlerin kontrol veya 9-cis,11-trans izomeri ile beslenenlere göre daha fazla IgA ve IgM ürettikleri gösterilmiştir (51).

PPARs yukarıda bahsettiğimiz gibi enerji dengesi yanında immün fonksiyonlarla ilgili genlerin ekspresyonunda da etkilidir (38). PPARs lenfosit ve monosit proliferasyonu, apoptoz ve inflamasyon ile ilgili pek çok genin ekspresyonu yolu ile immün sistemde etkilidirler (38). farmakolojik PPAR- agonistleri periferik kanda mononükleer hücrelerden TNF- ve IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini mRNA ekspresyonu seviyesinde inhibe etmektedir (4,52).

### **Konjuge Linoleik Asidin İnsülin Rezistansı ve Diabetes Mellitus Etkisi**

Dünyada gittikçe yaygınlaşan ve genç nüfusu da etkilemeye başlayan bozulmuş glukoz toleransı ile DM ve komplikasyonlarının tedavisi maliyeti çok yüksektir.

KLA'in hayvanlarda (2,19,52,53) ve bireysel farklılıklar olmakla birlikte insanlarda da (54,55) insülin seviyesini artırdığı gösterilmiştir.

Yukardaki bulgulardan farklı olarak genç sedanter bireylerde 4 gr/gün KLA karışımının 8 hafta sonunda açlık insülin konsantrasyonunu azalttığı ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (56).

KLA'in insanlarda serum glukozunu genellikle artırdığını (29,30). gösteren çalışmaların yanı sıra glukoz konsantrasyonuna etkisi olmadığını belirten çalışmalar da (46) vardır. Smedman ve Vessby (26) KLA verilen insanların plazma glukoz konsantrasyonunun kontrol grubundan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. KLA'in nondiyabetik hayvan ve insanlarda genellikle serum insülin ve glukozunu yükseltme eğiliminde olmasına rağmen bu etkisine zıt olarak tip-2 diyabetik (zucker) ratlarda serum insülinini, plazma glukozunu ve serbest yağ asidi seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada KLA verilen grupta glukoz infüzyonundan sonra glukoz seviyelerinin daha çabuk normal seviyelerine döndüğü belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar, KLA'nın insülin üzerine olan etkisinin en azından bir kısmının PPAR $\gamma$  aracılığıyla olduğunu ve bundan dolayı KLA'nın DM'un önlenmesi ve tedavisinde önemli bir gelişme sağlayacağını kaydetmişlerdir (57). 23 hafta boyunca %1.2 KLA verilen diyabetik sıçanlarda da glukoz seviyesinin düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (58).

KLA'in, adipositin sentezlediği ve hipotalamik yolla gıda alımını regüle eden bir hormon olan leptin seviyesini azaltması diyabetin kontrol ve önlenmesindeki majör hormonal mekanizma olabilir. Fakat, leptin seviyesindeki azalma geçici olduğundan bunun rolü değildir (4,6,36).

Riserus ve ark. (59) ise insanlarda 10-trans, 12-cis izomerinin vücut ağırlığı ve BMI değiştirmeksizin vücut yağını ve de özellikle abdominal yağı önemsiz derecede azalttığını gösterdikleri çalışmalarında 10-trans, 12-cis izomerinin beklenmeyen bir şekilde periferik insülin duyarlılığı ile kan glukozu ve serum lipid seviyelerinde önemli derecede bozulmaya sebep olduğunu belirlemişlerdir. KLA'in, insanlarda yağlanmayı azaltıyor olmasının glukoz ve insülin metabolizmasına ne ölçüde yararlı etkisi olduğu belli değildir ve araştırılmayı bekler görünmektedir. Sonuç olarak KLA'in insülin rezistansı ve glukoz kontrolü

üzerine bu zit etkileri türe, kullanılan izomer çeşidine ve doza göre değişmekle birlikte kullanıldığı metabolik durumun en önemli faktör olduğu kaydedilmiştir (4,21,60). Normal glisemik kontrolde insülin direnci oluşurken bozulmuş glukoz toleransında genellikle yararlı olduğu görünmektedir.

### **Konjuge Linoleik Asidin Karsinogenezdeki Rolü**

KLA'in antikanserojen etkisi ilk defa Pariza ve ark. (17) tarafından izgara sığır etinin karsinogenik bileşenleri araştırılırken keşfedildi.

Epidemiyolojik çalışmalarda diyetle yağ alımı ile pek çok kanser türü arasındaki ilişkinin gösterilmiş olması (4,61) dışında, bazı çalışmalarda bazı yağların prokarsinogenik etki gösterirken, n-3 ve balık yağı gibi yağların ise antikarsinogenik etkili olduğu belirtilmiştir (62). İn vitro KLA'in akciğer adenokarsinom ve glioblastom (63), östrojen reseptörü pozitif MCF-7 (64) ve insan prostat kanseri (65) hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda diyetle alınan KLA'in prostat (64) ve kolon (66) kanserlerinde antikanserojen ve akciğer metastazında antimetastatik (67) etkisi bulunduğu fakat aksine 10-trans,12-cis izomerinin kolon kanserlerini indükleyici etki gösterdiği kaydedilmiştir (68). Öte yandan KLA'in en çok meme kanseri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Ip ve ark. (69) KLA'in ratlarda meme kanseri insidansını azalttığı ve bu koruyucu etkisinin doza bağlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar KLA'in meme gelişmesi süresince alındığı zaman sonrasında KLA alımına devam edilmese de tümör gelişmesine karşı koruyucu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, sıçanlarda mürin meme kanseri modelinde KLA'in antimetastatik etkisi de göstermiştir (70).

Kemiricilerde kimyasal olarak indüklenmiş olan meme kanserini (71) ve anjiogenezi (72) inhibe etmede 10-trans,12-cis ve 9-cis,11-trans izomerinin ikiside aynı etkiye sahip olmakla birlikte MCF-7 meme kanserli

hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmede 10-trans, 12-cis izomeri 9-cis, 11-trans izomerinden daha etkilidir (73).

KLA'in antikanserojen etkisi eikozanoid üretimini değiştirmeleri yolu ile olabilir. KLA'in AA üretimini, lökotrien B4 salınımını ve serum PGE<sub>2</sub> seviyesini azalttığı hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,47,51).

Apoptozisin KLA tarafından indüklenmesi de antikanserojen etkisinde önemlidir. Onkogen regülayonu ve eikozanoid üretimi ile indüklenen apoptozise majör iki KLA izomerinin etkileri farklıdır. 10-trans, 12-cis izomeri eikozanoid oluşumu ve COX-2 enzimini etkilerken, 9-cis, 11-trans izomeri onkogenlerin ekspresyonunda etkilidir (4).

KLA'in antikanserojen etki göstermesinde bir diğer mekanizma ise östrojen aracılı mitojenik aktivite üzerine olan etkisidir. KLA ile muamele edilen östrojen reseptörü pozitif MCF-7 hücrelerinin G0/G1 fazında kaldığı gösterilmiştir (64).

KLA'in meme dokusunda total ve nötral fosfolipid seviyesine etkisi olmamakla beraber memede epitel yoğunluğunu ve lobüler ve terminal son keselerde DNA sentezini azalttığı gösterilmiştir (74). Bu yol da yukarıdaki mekanizmalara ek olarak memede antikanserojen etkisinde önemlidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KLA alımının artması ile meme ve karaciğer dokuları ile plazma retinol seviyesinde artma olduğu görülmüş ve bunun da memede antikanserojen etkisinde rolü olabileceği belirtilmiştir (75). Kanlanmayı inhibe ederek tümör gelişmesini engelleyebileceğinden KLA'in meme kanserinde anjiogenezi inhibe ettiğinin gösterilmesi yalnızca meme kanseri değil bütün tümörlerde kullanılabileceğini düşündürmekle beraber bu konunun araştırmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (4,71,72). KLA ile PPAPs arasındaki ilişkinin de antikanser etkisinde rolü olduğu kaydedilmiştir (37).

Sonuç olarak insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda KLA alımı ve meme kanseri arasında net bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen antikanserojen etkilisi ağır basıyor görünmektedir.

### **Konjuge Linoleik Asidin Kan Lipidlerine Etkisi ve Aterosklerozdaki Rolü**

KLA içeren dietin hamsterlerde plazma total kolesterolü, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü ve trigliseridi azalttığı ama yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü etkilemediği gösterilmiştir (76). Hamsterlerle yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (23). Giudetti ve ark. (77) ise KLA içeren diyetin ratlarda plazma total kolesterolünü ve HDL ve LDL'nin kolesterol içeriğini azalttığını göstermişlerdir. Blankson ve ark. (24) fazla kilolu ve obez insanlarda değişik dozlarda KLA'in kan lipidlerine etkisini incelemişler ve LDL, HDL ve total kolesterolü bütün dozlarda azaltıyor olmakla birlikte bu azalma klinikte önemli olacak değerde bulunmamış ama 6.8 gr/gün alanlarda daha çok olmak üzere 3.4 gr/gün alanlarda lipoprotein(a)'yı önemli miktarda artırdığını gözlemişlerdir. KLA ile inkübe edilen hepatositler tarafından sentezlenen apolipoproteinB100 seviyesinin doymuş ve PUFA'lar ile inkübe edilenden az olması LDL ve VLDL'deki azalmanın sebebi olabilir (78). Gauller ve ark.'nın (28) daha önce bahsettiğimiz çalışmasında yağ verilen gruplar kontrol grubu ile kıyaslandığında KLA-serbest yağ asidi verilen grupta LDL, KLA-trigliserid verilen grupta HDL, her iki grupta lipoprotein(a) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

KLA karışımı veya tek tek izomerlerinin hamsterlerde torasik aorta ve aortik arkta kolesterol ile indüklenmiş ateroskerozu azalttığını gösterilmiştir (76). Kritchevsky ve ark. (79) tavşanlarda %0.1-0.2 kolesterol içeren diyetle indüklenen ateroskerozun diyete %0.1 KLA ilave edilmesi ile inhibe olduğunu göstermişlerdir. Bu etkileri doza bağlıdır ve verilen KLA dozu %0.5 gibi daha

yüksek bir değere çıkarıldığında inhibe olan aterosklerozun oranı artmıştır. Tavşanlarda oluşmuş aterosklerotik plakta KLA ile oluşan bu düzelme KLA'in plaktan dışarıya lipid transferini sağlamasına bağlı olabilir (4).

Aynı ayrı izomerler ile yapılan bir çalışmada hamsterlerde kolesterol ve yüksek oranda yağ içeren diyete KLA eklendiğinde 10-trans, 12-cis izomerinin LDL ve VLDL-trigliseridi azalttığı 9-cis, 11-trans izomerinin ise böyle bir etkisi olmadığı grlmştir. Bu alışma, plazma lipid seviyelerinde etkili anahtar izomerin 10-trans, 12-cis olduğunu göstermesi açısından önemlidir (80).

KLA'in antiaterojenik etkisinde serum kolesterolünü (23,76) ve karaciğerden apolipoproteinB100 sentezini azaltması (78) yanında PPAR- 'ya (37-41) etkisinde katkısı bulunuyor olabilir. KLA yukarıda bahsedildiği gibi insan ve hayvanlarda inflamatuvar sitokinlerin ve ayrıca, endotel ve düz kas hücrelerinde sitokinlerin indüklediği adezyon moleküllerinin ekspresyonunu mRNA ve protein düzeyinde azaltır (4).

KLA membran fosfolipidlerine dahil olarak membran akışkanlığını ve eikozanoid sentezini etkiler ve böylece intrasellüler olayları değiştirir. Memelide eikozanoid sentezindeki azalma majör faydalı anti-aterosklerotik etkidir. Endotelde eikozanoidlerin sentezi KLA karışımı ve 9-cis, 11-trans izomeri ile inhibe olurken, 10-trans, 12-cis izomeri eikozanoidlerin oluşumunu artırır (81).

9-cis, 11-trans izomeri eikozanoidlerin sentezini azaltırken 10-trans, 12-cis izomerinin plazma lipid seviyelerinde daha etkili olması ve izomerlerin bireysel etkileri ile insanlarda yapılmış bir çalışma olmaması sebebi ile KLA'nın kan lipidlerine ve ateroskeroza olumlu etkilerinin netleşmesi için konunun gönüllülerde yapılan çalışmalar ile desteklenmesini gerektirmektedir.

Ayrıca yukarıda bahsedilen etkileri dışında KLA kemik dokusunda insülin like growth faktörün konsantrasyonunu değiştirerek kemik oluşumunu ve kas kitesini artırır (21,82)



Sonuç olarak, KLA'in vücut yağını azaltmaktan ziyade vücutta yağ birikimini, oluşmuş ateroskleroza ve DM'da insülin direnci ile glukoz konsantrasyonunu azaltma, immünitayı artırma ve özellikle meme kanserinde olduğu gibi antikanserojen etkileri insan sağlığı için çok önemlidir. Bu etkileri, yukarıda bahsedilen araştırmaların sonuçlarından da görüldüğü gibi, doza, izomer çeşidine, türe ve kullanıldığı metabolik duruma göre değişmektedir.

Sağlığımız için oldukça önemli etkileri olan bu yağ asidinin etkileri hakkında bilgilerimizin kesinleşmesi ve ayrıca, olası zararlarını belirlemek üzere spesifik izomer çeşitleri hakkında bilgi sağlamak için insanlar üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Steinhart H, Rickert R, Winkler K. Identification and analysis of conjugated linoleic acid isomers (CLA). *Eur J Med Res* 2003; 8: 370-2.
2. Kelly GS. Conjugated linoleic acid: a review. *Altern Med Rev* 2001; 6: 367-82.
3. Wang Y, Jones PJ. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1153-8.
4. Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res* 2004; 43: 553-87.
5. Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr* 1997; 127: 1055-60.
6. Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-61.
7. Griinari JM, Corl BA, Lacy SH, Chouinard PY, Nurmela KV, Bauman DE. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by Delta(9)-desaturase. *J Nutr* 2000; 130: 2285-91.
8. Bauman DE, Barbano DM, Dwyer DA, Griinari JM. Technical note: production of butter with enhanced conjugated linoleic acid for use in biomedical studies with animal models. *J Dairy Sci* 2000; 83: 2422-5.
9. Baer RJ, Ryali J, Schingoethe DJ, Kasperson KM, Donovan DC, Hippen AR, et al. Composition and properties of milk and butter from cows fed fish oil. *J Dairy Sci* 2001; 84: 345-53.
10. Kelsey JA, Corl BA, Collier RJ, Bauman DE. The effect of breed, parity, and stage of lactation on conjugated linoleic acid (CLA) in milk fat from dairy cows. *J Dairy Sci* 2003; 86: 2588-97.
11. Khosla P, Fungwe TV. Conjugated linoleic acid: effects on plasma lipids and cardiovascular function. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12:3 1-34.
12. Calder PC. Conjugated linoleic acid in humans—reasons to be cheerful? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 123-6.
13. Banni S. Conjugated linoleic acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 261-6.
14. Jiang J, Wolk A, Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 21-7.
15. Ritzenthaler KL, McGuire MK, Falen R, Shultz TD, Dasgupta N, McGuire MA. Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *J Nutr* 2001; 131: 1548-54.
16. Fritsche J, Steinhart H. Amounts of conjugated linoleic acid (CLA) in German foods and evaluation of daily intake. *Z Lebensm Unters Forsch A* 1998; 206: 77-82.
17. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1881-7.
18. 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: 1548-54.
19. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K, Kim HJ, Tange T, Okuyama H, et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 2000; 49: 1534-42.
20. Brodie AE, Manning VA, Ferguson KR, Jewell DE, Hu CY. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre- and post-confluent 3T3-L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in pre-confluent cells. *J Nutr* 1999; 129: 602-6.
21. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1132-6.
22. Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997; 32: 853-8.
23. 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: 27-9.

24. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000; 130: 2943-8.
25. Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *J Int Med Res* 2001; 29: 392-6.
26. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans metabolic effects. *Lipids* 2001; 36: 773-81.
27. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 585-94.
28. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:1118-25.
29. Riserus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1129-35.
30. Bhattacharya A, Rahman MM, Sun D, Lawrence R, Mejia W, McCarter R, et al. The combination of dietary conjugated linoleic acid and treadmill exercise lowers gain in body fat mass and enhances lean body mass in high fat-fed male Balb/C mice. *J Nutr* 2005; 135: 1124-30.
31. Malpuech-Brugere C, Verboeket-van de Venne WP, Mensink RP, Arnal MA, Morio B, Brandolini M, et al. Effects of two conjugated linoleic Acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes Res* 2004; 12: 591-8.
32. Zambell KL, Keim NL, Van Loan MD, Gale B, Benito P, Kelley DS, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* 2000; 35: 777-82.
33. Kamphuis MM, Lejeune MP, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. 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: 840-7.
34. 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: 235-41.
35. Miner JL, Cederberg CA, Nielsen MK, Chen X, Baile CA. Conjugated linoleic acid (CLA), body fat, and apoptosis. *Obes Res* 2001; 9: 129-34.
36. Belury MA, Mahon A, Banni S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr* 2003; 133: 257-60.
37. Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, Leesnitzer LA, Belury MA. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPARalpha. *J Lipid Res* 1999; 40: 1426-33.
38. O'Shea M, Bassaganya-Riera J, Mohede IC. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1199-206.
39. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Beitz DC. Colonic anti-inflammatory mechanisms of conjugated linoleic acid. *Clin Nutr* 2002; 21: 451-9.
40. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-25.
41. Sterchele PF, Vanden Heuvel JP, Davis JW 2nd Shrago E, Knudsen J, Peterson RE. Induction of hepatic acyl-CoA-binding protein and liver fatty acid-binding protein by perfluorodecanoic acid in rats. Lack of correlation with hepatic long-chain acyl-CoA levels. *Biochem Pharmacol* 1994; 48(5): 955-66.
42. Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids* 2003; 38: 323-41.
43. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19: 203-14.
44. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999; 179: 294-304.
45. Wahle KW, Rotondo D. Fatty acids and endothelial cell function: regulation of adhesion molecule and redox enzyme expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 109-15.
46. Song HJ, Grant I, Rotondo D, Mohede I, Sattar N, Heys SD, et al. Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(4): 508-17.
47. Nakanishi T, Koutoku T, Kawahara S, Murai A, Furuse M. Dietary conjugated linoleic acid reduces cerebral prostaglandin E(2) in mice. *Neurosci Lett* 2003; 341: 135-8.
48. Sebedio JL, Juaneda P, Dobson G, Ramilison I, Martin JC, Chardigny JM, et al. Metabolites of conjugated isomers of linoleic acid (CLA) in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345: 5-10.
49. Iwakiri Y, Sampson DA, Allen KG. Suppression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase

- expression by conjugated linoleic acid in murine macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67:435-45.
50. Sugano M, Tsujita A, Yamasaki M, Noguchi M, Yamada K. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids* 1998; 33: 521-7.
51. Yamasaki M, Chujo H, Hirao A, Koyanagi N, Okamoto T, Tojo N, et al. Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes is modulated in C57BL/6J mice by dietary cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J Nutr* 2003; 133: 784-8.
52. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
53. DeLany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* 1999; 276: 1172-9.
54. Medina EA, Horn WF, Keim NL, Havel PJ, Benito P, Kelley DS, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on circulating leptin concentrations and appetite. *Lipids* 2000; 35: 785-8.
55. Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation* 2002;106(15):1925-9.
56. Eyjolfsson V, Spriet LL, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid improves insulin sensitivity in young, sedentary humans. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 814-20.
57. Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 678-82.
58. Hamura M, Yamotoya H, Kudo S. Glycerides rich in conjugated linoleic acid improve blood glukoz control in diabetic C57BLKS-*Leprdb/leprdb* mice. *J Oleo Sci* 2001; 50: 889-94.
59. Riserus U, Smedman A, Basu S, Vessby B. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: the Swedish experience. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1146-8.
60. Kelley DS, Erickson KL. Modulation of body composition and immune cell functions by conjugated linoleic acid in humans and animal models: benefits vs. risks. *Lipids* 2003; 38: 377-86.
61. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 356-61.
62. Karmali RA, Marsh J, Fuchs C. Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 457-61.
63. Igarashi M, Miyazawa T. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on a human hepatoma cell line, HepG2, is induced by a change in fatty acid metabolism, but not the facilitation of lipid peroxidation in the cells. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1530: 162-71.
64. Schonberg S, Krokan HE. The inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives (CLA) of linoleic acid on the growth of human tumor cell lines is in part due to increased lipid peroxidation. *Anticancer Res* 1995; 15: 1241-6.
65. Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1185-91.
66. Cesano A, Visonneau S, Scimeca JA, Kritchevsky D, Santoli D. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res* 1998; 18: 1429-34.
67. Liew C, Schut HA, Chin SF, Pariza MW, Dashwood RH. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis* 1995; 16(12): 3037-43.
68. Rajakangas J, Basu S, Salminen I, Mutanen M. Adenoma growth stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF-kappaB and cyclin D1 protein levels in the Min mouse. *J Nutr* 2003; 133: 1943-8.
69. Ip C, Scimeca JA, Thompson H. Effect of timing and duration of dietary conjugated linoleic acid on mammary cancer prevention. *Nutr Cancer* 1995; 24: 241-7.
70. Hubbard NE, Lim D, Summers L, Erickson KL. Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid. *Cancer Lett* 2000; 150: 93-100.
71. Ip C, Dong Y, Ip MM, et al. Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. *Nutr Cancer* 2002; 43: 52-8.
72. Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C, Vaughan MM, Shoemaker S, Ramirez RA, et al. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Res* 2002; 62: 4383-9.
73. Kemp MQ, Jeffy BD, Romagnolo DF. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through

- p53-dependent mechanism: effects on the expression of G1-restriction points in breast and colon cancer cells. *J Nutr* 2003; 133: 3670-7.
74. Thompson H, Zhu Z, Banni S, Darcy K, Loftus T, Ip C. Morphological and biochemical status of the mammary gland as influenced by conjugated linoleic acid: implication for a reduction in mammary cancer risk. *Cancer Res* 1997; 57: 5067-72.
75. Banni S, Angioni E, Casu V, Melis MP, Scrugli S, Carta G, et al. An increase in vitamin A status by the feeding of conjugated linoleic acid. *Nutr Cancer* 1999; 33: 53-7.
76. 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: 266-77.
77. Giudetti AM, Beynen AC, Lemmens AG, Gnoni GV, Geelen MJ. Hepatic lipid and carbohydrate metabolism in rats fed a commercial mixture of conjugated linoleic acids (Clarinol G-80). *Eur J Nutr* 2005; 44: 33-9.
78. Pal S, Takechi R, Ho SS. Conjugated linoleic acid suppresses the secretion of atherogenic lipoproteins from human HepG2 liver cells. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 269-74.
79. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S, Tso P, Czarnecki SK. Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *J Am Coll Nutr* 2000; 4: 472-7.
80. de Deckere EA, van Amelsvoort JM, McNeill GP, Jones P. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) isomers on lipid levels and peroxisome proliferation in the hamster. *Br J Nutr* 1999; 82: 309-17
81. Urquhart P, Parkin SM, Rogers JS, Bosley JA, Nicolaou A. The effect of conjugated linoleic acid on arachidonic acid metabolism and eicosanoid production in human saphenous vein endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1580: 150-60.
82. Li Y, Watkins BA. Conjugated linoleic acids alter bone fatty acid composition and reduce ex vivo prostaglandin E2 biosynthesis in rats fed n-6 or n-3 fatty acids. *Lipids* 1998; 33: 417-25.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Sevil Kurban  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı, Konya  
Tel : 0.332 223 67 90  
GSM: 0.542 618 44 50  
Fax : 0.332 223 62 25  
E-posta: kurbansevil@hotmail.com

---