

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A C

EFFECTO DEL ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO SOBRE LA SALUD
CARDIOVASCULAR DE ADULTOS CON DISLIPIDEMIA

POR

ALEJANDRA RODRÍGUEZ TADEO

Tesis aprobada por la
DIRECCIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

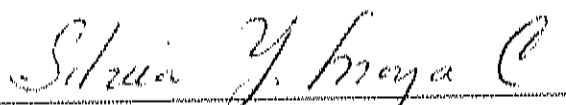
MAESTRIA EN CIENCIAS

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DEL 2003.

APROBACIÓN

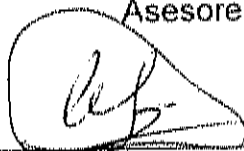
Los miembros del comité designado para revisar la tesis de Alejandra Rodríguez Tadeo, la han encontrado satisfactoria y recomiendan sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en ciencias, con especialidad en Nutrición y Alimentos.



Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena

Director de tesis

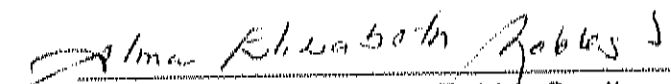
Asesores:



Dr. Mauro E. Valencia



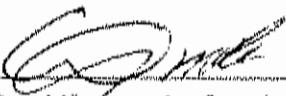
Dr. Heliodoro Alemán Mateo



M. C. Alma Elizabeth Robles Sardin

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Se podrá solicitar permiso al Director del Centro o Jefe del Departamento de Nutrición y Alimentos del CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO A. C. para citas o consultas más completas, o para la reproducción íntegra del documento para fines académicos. En otras circunstancias deberá solicitar permiso del autor.



Dr. Alfonso A. Gardea Béjar

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí y por darme la dicha de haber conocido a tanta gente extraordinaria...

A la memoria de mi padre (qepd) Miguel Rodríguez Ortega, porque desde donde estás siento tus bendiciones, me hubiera encantado que estuvieras conmigo en estos momentos...

A mi madre, por darme la vida, apoyo y comprensión en estos mis mejores momentos, además por ayudarme a entender que a pesar de las piedras en mi camino, la vida es maravillosa...

A mi hermano Miguel por el amor, inmenso apoyo y lealtad que siempre me ha brindado, por estar siempre a mi lado y enseñarme a luchar por lo que quiero. Porque junto con nuestra madre son mi todo...

A mi sobrina María Fernanda, por ser la luz en mi diario andar y motivarme día a día ser mejor persona.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. por haberme permitido progresar en sus instalaciones.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico para la realización de mis estudios de Postgrado.

Al Hospital Ignacio Chávez del ISSSTESON por las facilidades otorgadas en la captación de sujetos participantes, especialmente al Dr. Gustavo Nevares, Dr. Rodolfo Cisneros, Q. B. Héctor Castro, Q. B. Adriana Santeliz, Francisca Medrano Trujillo, Rafael Muñoz Razo, Efraín y Rafid.

Al Dr. Michael Menard y Susie Rockway de Pharmanutrients por la donación de las cápsulas utilizadas en este trabajo.

A OMNILIFE por el financiamiento parcial del proyecto.

Al departamento de Nutrición, especialmente a todos aquellos que me dieron su valioso tiempo y amistad durante estos dos años.

A todos mis profesores por la oportunidad de aprender de ustedes.

A mi directora de tesis, Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena, por todo el respaldo brindado y su entera disponibilidad para la culminación de este gran sueño, pero sobretodo por permitirme aprender de su experiencia.

A mis asesores Dr. Mauro E. Valencia, Dr. Heliodoro Alemán Mateo y M. C. Alma Elizabeth Robles, por su entera disponibilidad para las revisiones de este trabajo, así como el apoyo y amistad brindado durante mi corta estancia.

A **mis voluntarios** ya que fueron la base de este proyecto. Mil gracias por su tiempo y dedicación, pero sobretodo por las muestras de cariño y respeto recibidas.

A la Q. B. Bertha Pacheco por su invaluable paciencia y apoyo en la realización de este trabajo.

A la M. C. Socorro Saucedo, M. C. Ana Cristina Gallegos, M. C. Guadalupe Morales, M. C. Lucía González, M. C. Adriana Bolaños, M. C. José Ponce, M. C. Humberto González, Q. B. Amparo Nieblas, M. C. Rosa María Cabrera, por su disponibilidad en las múltiples asesorías brindadas.

Al Dr. Juan Pedro Camou Arriola, Dr. Inocencio Higuera y Dr. Alfonso Gardea por su eterna disposición y amistad brindadas en mi estancia en este Centro de Investigación.

A todos aquellos que gracias al apoyo técnico y amistad hicieron que mi estancia aquí fuera productiva: Ana Isabel, Gerardo Reyna, Luis Conde, Héctor Galindo, Gabriela Rivera, Denia Huez, Alma Campa, Héctor Cota... mil gracias.

A todos mis compañeros de generación por permitirme crecer juntos, el apoyo, cariño y paciencia brindados durante estos 2 años, que en su compañía fueron muy satisfactorios, de verdad son únicos.

A mis amigos Juan Pablo Valenzuela, Jorge Márquez, Fernando Ayala y Aarón González, por todos los lindos y divertidos momentos compartidos.

A mi hermana Laura Galarza por todos estos años de amistad invaluable, gracias por tu cariño, apoyo y fe en mí.

A mi amigas Ana y Norma, por la amistad que nos une, pero sobretodo la paciencia que siempre me han tenido, gracias por aguantarme!!

A mis hermanas Coco Rodríguez y Lety Tadeo, gracias por todos sus consejos y momentos de felicidad junto a ustedes y sus familias.

CONTENIDO

	Página
Lista de cuadros	x
Lista de figuras	xi
Resumen	xii
Introducción	1
Hipótesis	4
Objetivos	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Materiales y métodos	6
Sujetos	6
Criterios de inclusión y exclusión	6
Diseño del estudio	8
Evaluación dietaria	10
Registro de actividad	10
Evaluación antropométrica y de composición corporal.....	10
Análisis de lípidos séricos	11
Prueba oral de tolerancia a la glucosa	11
Análisis estadístico	12
Resultados	13
Evaluación dietaria	13
Registro de actividad física	13
Variables antropométricas y de composición corporal.....	17
Lípidos séricos y lipoproteínas.....	17
Otras variables.....	25
Discusión	26
Bibliografía	34

Anexos

1. Forma de consentimiento de los participantes.
2. Encuesta general de salud.
3. Cuaderno de registro de alimentos.
4. Cuaderno de registro de actividad física.

LISTA DE CUADROS

CUADRO	Página
1. Características iniciales de los sujetos.....	14
2. Ingestión diaria de los constituyentes de la dieta, determinada por registro pesado de alimentos de 3 días.....	15

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Principales causas de exclusión.....	7
2. Diseño experimental del estudio. Estudio doble ciego con dos tratamientos: CLA o Placebo.....	9
3. Nivel de actividad física durante el periodo de estudio mediante registro de 7 días consecutivos.....	16
4. Peso corporal e Índice de masa corporal de los sujetos.....	18
5. Circunferencia de cintura e índice cintura/cadera de los sujetos.....	19
6. Porcentaje de grasa corporal de los sujetos	20
7. Pliegues cutáneos de los sujetos.....	21
8. Concentración sérica de triglicéridos.....	22
9. Concentración sérica de colesterol total y lipoproteínas.....	23
10. Concentración sérica de triglicéridos en 2 participantes durante el estudio.....	24

RESUMEN

De acuerdo con estudios en animales se ha observado que el ácido linoleico conjugado (CLA) puede reducir los factores de riesgo cardiovascular al modificar la grasa corporal y mejorar el perfil de lípidos, sin embargo, los resultados obtenidos en humanos son controversiales.

Los objetivos de este trabajo fueron analizar los efectos del CLA como suplemento para la reducción de algunos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, en sujetos adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad, sin modificaciones en la alimentación y actividad física.

Se realizó un estudio clínico doble ciego, con un diseño de cohorte con dos tratamientos (placebo y CLA) con arreglo cruzado de 90 días. El tratamiento de CLA consistió en seis cápsulas diarias de 1 g de CLA cada una, mientras que las cápsulas del placebo contenían 1 g de aceite de cártamo. Se incluyeron 6 sujetos adultos a los cuales se midió peso, talla, circunferencia de cintura, cadera, panículos adiposos en cuatro sitios y se calculó el índice de masa corporal (IMC) e índice de cintura/cadera (ICC). Se utilizó el método de bioimpedancia eléctrica para estimar la grasa corporal. El perfil bioquímico incluyó prueba de tolerancia oral a la glucosa, colesterol total, c-LDL, c-HDL, c-VLDL y triglicéridos.

Durante el período de estudio no se observaron cambios significativos en la ingestión de energía y macronutrientes, así como en la actividad física de los sujetos.

Los resultados indicaron que la suplementación con CLA durante 3 meses no tuvo efecto significativo en el peso corporal, IMC, circunferencias de cintura y cadera, ICC, pliegues cutáneos y grasa corporal.

No se observaron cambios significativos sobre los niveles de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas, aunque al ajustar por IMC el CLA tuvo valor mayor de c-LDL.

En conclusión, de acuerdo a la mayoría de los estudios reportados en humanos la suplementación con 6 g/d de CLA (equivalente a 0.068 g/kg de peso por día) durante 3 meses no reduce los factores de riesgo cardiovascular en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

En conclusión, de acuerdo a la mayoría de los estudios reportados en humanos la suplementación con 6 g/d de CLA (equivalente a 0.068 g/kg de peso por día) durante 3 meses no reduce los factores de riesgo cardiovascular en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

INTRODUCCIÓN

Se utiliza el término ácido linoleico conjugado (CLA) para describir un grupo de ácidos grasos poliinsaturados, que son isómeros del linoleico con dobles enlaces conjugados, predominantemente en los carbonos 9 y 11 ó 10 y 12 con todas sus posibles combinaciones *cis* y *trans* (Ha et al. 1987). Se le denomina conjugado porque en su molécula, un doble enlace está precedido por uno simple seguido de otro doble, alternancia a la que se le denomina "conjugación".

El CLA es producido por las bacterias *Butyrivibrio fibrisolvens* como primer intermediario de la biohidrogenación del ácido linoleico en animales rumiantes (Bauman et al. 1999). Aunque también puede ser producido en la hidrogenación de aceites vegetales. La forma dietaria más abundante del CLA es el isómero *cis*-9, *trans*-11 y sus principales fuentes son los productos derivados de rumiantes como bovino, ternera y cordero (Chin et al. 1992).

Se ha estimado la ingestión del CLA en alimentos en Alemania entre 246 y 323 mg/día y en Suiza de 311 mg/día (Fremann et al., 2002), considerándose para Europa un consumo promedio de 350 a 430 mg/día (Fritsche et al. 1998; Fritsche et al. 1999). Además, también se reportan cifras para Estados Unidos de 212 mg/día aproximadamente (Ritzenthaler et al., 2001) y de 500 a 1,500 mg/día para Australia (Parodi, 1994).

El CLA ha sido objeto de investigaciones en los últimos años ya que en modelos animales se han observado efectos benéficos sobre algunos de los factores de riesgo de las enfermedades crónico - degenerativas (también llamadas no transmisibles), entre las que se encuentran las cardiovasculares (ECV). Lo anterior es de trascendental importancia, debido a que las enfermedades crónico - degenerativas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (Assman et al. 1999).

Los principales efectos del CLA observados tanto en animales como humanos han sido modificaciones en la composición corporal, como la reducción de grasa corporal total (Park et al. 1997; Park et al. 1999; Berven et al. 2000; Blankson et al. 2000; Mougios et al. 2001) y disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total (CT) y triglicéridos (TG), considerándolo como antiaterogénico (Lee et al. 1994; Kritchevsky et al. 2000; Wilson et al. 2000; Benito et al. 2001; Blankson et al. 2000). Además en conejos y hámster se observaron menor formación de estrias de grasa en las arterias de los animales que fueron suplementados con CLA (Kritchevsky et al. 2000; Lee et al. 1994; Wilson et al. 2000).

La principal causa de las ECV es la aterosclerosis, enfermedad progresiva que inicia desde la infancia. Esta afección implica cambios estructurales a nivel de la íntima de las arterias que comienzan como estrias grasas hasta la formación de placas de ateroma que impiden el flujo sanguíneo (Assman et al. 1999). Las transformaciones que ocurren en las ECV son multifactoriales ocasionadas principalmente por hipercolesterolemia, niveles altos de lipoproteínas de baja densidad, obesidad, diabetes e hipertensión (NRC, 1989; NHLBI, 1998; Grundy, 1999; Assman et al. 1999; NCEP, 2001).

Las dislipidemias son consideradas como uno de los principales factores de riesgo para dichas patologías. Además de la obesidad central, alta presión sanguínea y resistencia a la insulina, todas relacionadas entre sí, lo que se conoce como síndrome metabólico (NHLBI, 1998).

Los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han demostrado que diversos factores de riesgo alimentario afectan los lípidos en el suero, como son el alto consumo de grasa en la dieta así como el consumo elevado de ácidos grasos saturados y colesterol (NRC, 1989; ILSI, 2001). Por lo anterior, las modificaciones dietarias son la base para el tratamiento de las dislipidemias junto con el incremento en la actividad física (NCEP, 2001).

Debido a la importancia de las ECV consideradas un problema de salud pública en el ámbito mundial, se requiere de buscar alternativas que puedan corregir algunos de los factores de riesgo de estas patologías. Una alternativa es el uso del CLA como suplemento para la reducción de dichos factores de riesgo, debido al bajo aporte de éste ácido graso en la dieta. Desafortunadamente los limitados estudios de suplementación con CLA realizados en humanos han arrojado resultados controversiales de sus efectos sobre la salud cardiovascular.

Este estudio se planteó determinar los principales cambios por suplementación con CLA en los niveles de lípidos séricos (colesterol total, triglicéridos y fracciones de lipoproteínas). Así como explorar su efecto sobre la grasa corporal total y su distribución en hombres adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

HIPÓTESIS

La suplementación con CLA mejorará el perfil de lípidos séricos, además inducirá la reducción o redistribución de la grasa corporal total en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el efecto del CLA como suplemento en la reducción de factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

Objetivos Específicos:

1. Determinar el efecto del CLA sobre los lípidos en la sangre: triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas circulantes en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.
2. Determinar el efecto del CLA sobre el peso, porcentaje y distribución de la grasa corporal en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se tomaron muestras de sangre a 247 personas para el diagnóstico de dislipidemia, de los cuales sólo 18 individuos cumplieron con todos los criterios de inclusión. Se les invitó a participar a todos los sujetos de los cuales ingresaron 13 y concluyeron solamente 6 el periodo de estudio. Las principales causas de exclusión se muestran en la Figura 1.

Seis hombres con dislipidemia y sobrepeso u obesidad, entre 30-43 años de edad se incluyeron en el estudio y se les asignó uno de dos tratamientos (placebo o CLA). Previo consentimiento informado todos los sujetos firmaron un acuerdo (anexo 1). Se realizó una encuesta sobre el estado de salud general y actual en cada uno de los participantes (anexo 2). El estudio fue aprobado por el comité de ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A. C. y del Hospital I. Chávez, perteneciente al ISSSTESON.

Los voluntarios fueron contactados por comunicación personal, mediante una convocatoria en un periódico local o a través del laboratorio del Hospital I. Chávez.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Los individuos debían presentar hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 200-500 mg/dL) o mixta (colesterol total \geq 240 mg/dL), con índice de masa corporal >25 y <35 . Además sin enfermedad cardiovascular diagnosticada, diabetes u otra enfermedad crónica y sin tratamiento dietético o medicamentos.

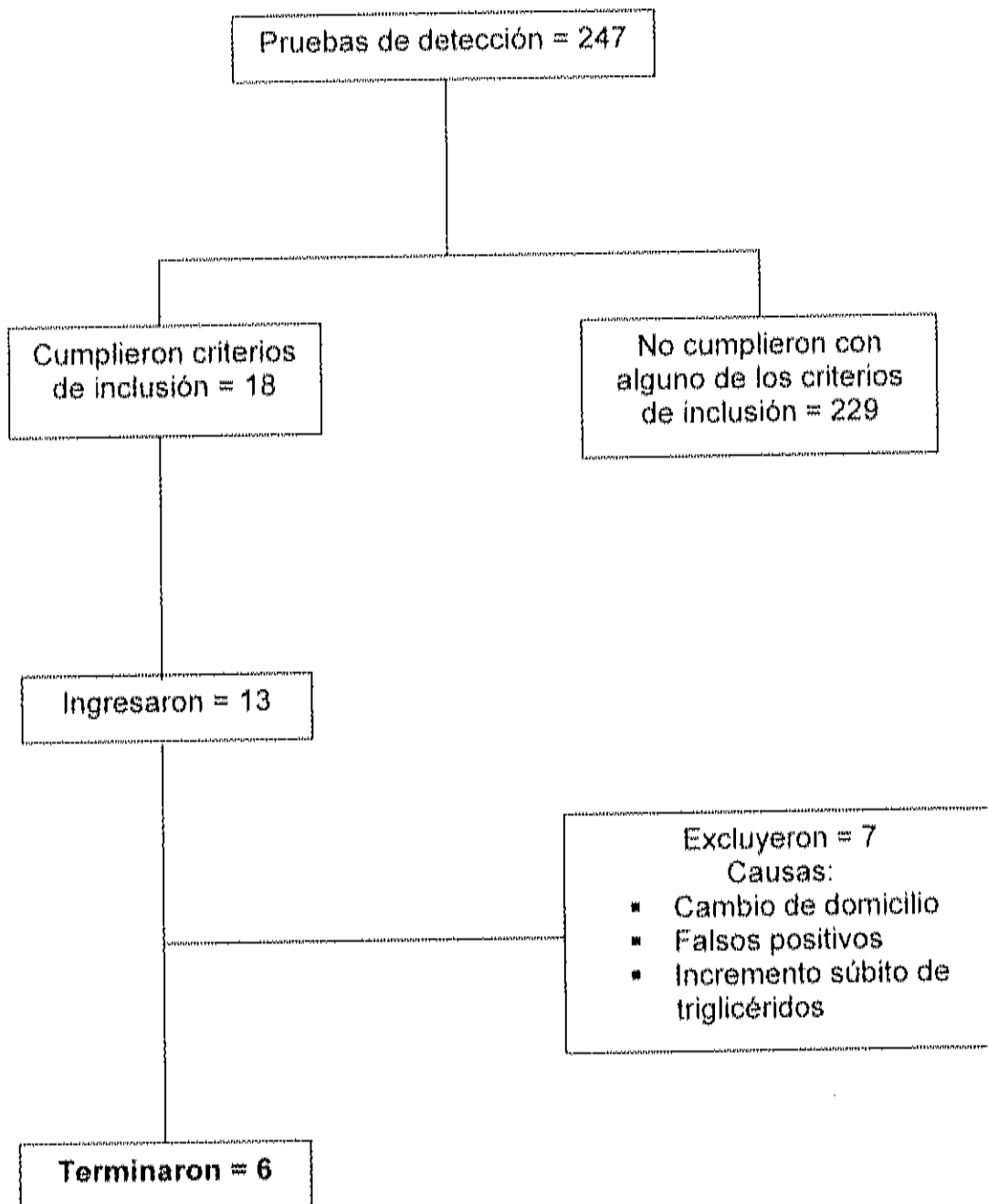


Figura 1. Principales causas de exclusión.

Entre los criterios considerados para descartar a un participante, se consideró: consumo de las cápsulas menor al 85% del total o la ocurrencia de cualquier enfermedad. Así mismo alteración hepática, por análisis de transaminasas hepáticas (TGO y TGP). Finalmente, la decisión por parte del voluntario de no continuar con el estudio.

Diseño del Estudio

Estudio clínico doble ciego con dos tratamientos (grupo placebo y de suplementación con CLA), donde los individuos tomaron seis cápsulas diarias. Los sujetos del grupo placebo tomaron seis cápsulas con aceite de cártamo, y el grupo de suplementación tomó 6 g de CLA al día (1 g de CLA cada cápsula) durante 90 días. Al término de este periodo se cruzaron los tratamientos de tal forma que los participantes que recibieron placebo en la primera fase recibieron suplemento de CLA en la segunda, y viceversa (Figura 2).

Las cápsulas fueron proporcionadas y codificadas por PharmaNutrients, Inc. (Lake Bluff, IL).

Las muestras de sangre se tomaron en la mañana después de un ayuno de 12 horas. Se realizaron mediciones antropométricas y de composición corporal, perfil de lípidos, registro pesado de alimentos y de actividad física a los 0, 45, 90, 135 y 180 días. Además, se realizó la prueba oral de tolerancia a la glucosa al inicio y a los 90 y 180 días postratamiento.

Se pidió a los participantes no hicieran modificaciones en su estilo de vida, en cuanto a su alimentación y actividad física. Además debían abstenerse de consumir suplementos alimenticios como vitaminas, minerales o ácidos grasos así como medicamentos hipolipemiantes durante el estudio.

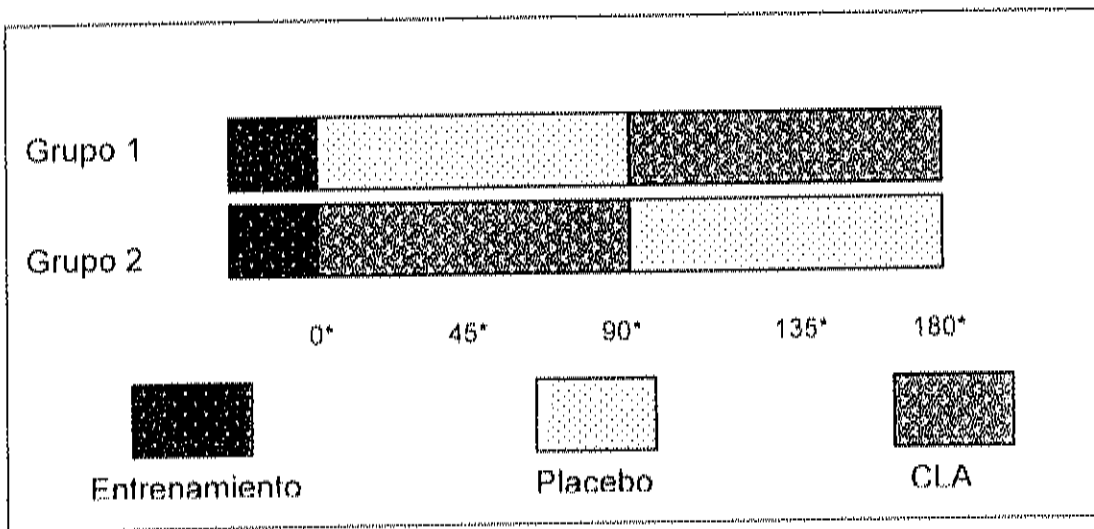


Figura 2. Diseño experimental del estudio. Estudio doble ciego con dos tratamientos: CLA o Placebo.

Evaluación Dietaria

Se realizó registro pesado de alimentos de tres días, incluyendo uno de fin de semana a los 0, 45, 90, 135 y 180 días. Para registrar la información del pesado de alimentos se utilizaron cuadernos, los cuales se supervisaron diariamente, y se realizaron visitas domiciliarias para aclarar las dudas sobre el llenado de los formatos (anexo 3).

Para el análisis de la información dietaria, se codificó cada ingrediente consumido de acuerdo a la base de datos que contiene el diccionario de alimentos, empleado en la Dirección de Nutrición. Para determinar la ingestión de energía total, grasa total, ácidos grasos, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas y minerales de los días registrados, se utilizó el cuaderno de trabajo No. 1 (Ortega et al. 1999). La grasa proveniente de las cápsulas placebo y CLA no se consideró para el cálculo de la ingestión dietaria.

Registro de Actividad

Los voluntarios registraron todas las actividades realizadas durante 7 días consecutivos, las cuales fueron registradas cada hora, dividida en periodos de 15 minutos (anexo 4).

Para el cálculo del gasto de energía a partir de los diarios de actividad, se utilizaron valores de nivel de actividad física (NAF) reportados por la FAO/WHO/UNU (1985) y los valores de James y Schofield (1990).

Evaluación Antropométrica y de Composición Corporal

Se determinó el peso corporal con el mínimo de ropa (kg) en una balanza (AND FV-150 K) y la talla (cm) en un estadiómetro (Holtain Limited, UK) sin

zapatos. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para clasificar a los sujetos con sobrepeso u obesidad. Se midió la circunferencia de la cintura y cadera para determinar el índice cintura-cadera (ICC). La circunferencia de la cintura se midió a nivel del ombligo mientras el sujeto estuvo recostado y la circunferencia de la cadera al nivel de la parte más prominente de los glúteos, estando el sujeto de pie. Se utilizó una cinta métrica graduada en milímetros (Lafayette Instrument, IN, USA).

El contenido de grasa corporal se determinó usando el método de bioimpedancia eléctrica (Lukaski et al, 1985) (RJL System Computerized Bioelectrical Analyzer System BIA-103B) y mediante la ecuación desarrollada por Valencia y col. (Valencia et al. 2002).

Análisis de Lípidos Séricos

La concentración de colesterol se determinó en suero total, mediante el método enzimático colorimétrico descrito por Siedel y col. (1981) (Randox Laboratories Ltd).

Se determinó la concentración de triglicéridos en suero total por el método enzimático colorimétrico descrito por Wahlefeld (1974), (Randox Laboratories, Ltd).

La separación de las lipoproteínas se realizó siguiendo el método de precipitación con heparina-MnCl₂ (Burstein y Sanmaelle, 1960; Warnick y Albert, 1978). Las LDL se estimaron a partir de la fórmula establecida por Friedewald (1972).

Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa

La prueba oral de tolerancia a la glucosa se realizó siguiendo los lineamientos establecidos por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, 2003). Se determinaron las concentraciones de glucosa en suero en ayuno y

dos horas después de una dosis de 75 g de glucosa disueltos en 250 mL de agua purificada (Glutol, Paddock Laboratories, Inc., Mineapolis, MN).

Análisis Estadístico

Para analizar las diferencias entre los dos tratamientos se utilizó un análisis de varianza con diseño cruzado. Se consideraron como significativas aquellas diferencias con valor de p igual o menor a 0.05. Además, se utilizó el análisis de regresión para determinar relaciones entre las variables con el tiempo de intervención (placebo y suplementación con CLA). Se tomaron como variables dependientes los parámetros bioquímicos, antropométricos y de composición corporal. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico *Number Cruncher Statistical System for Windows* versión 6.0 (NCSS, Kaysville, UT).

RESULTADOS

Las características iniciales (día 0) de los voluntarios que participaron en el estudio se muestran en el Cuadro 1. En el cual se observa que los participantes cumplían con los criterios de inclusión. Todos los participantes consumieron las cápsulas en proporción $> 85\%$ y no se reportaron casos de efectos adversos.

Evaluación Dietaria

Todos los participantes completaron un registro pesado de alimentos por tres días (al inicio del estudio y a los 45, 90, 135 y 180 días). No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) en ninguno de los nutrimentos analizados durante el estudio. Además no se observaron diferencias en la cantidad y proporción de los distintos ácidos grasos, constituyentes de la grasa, así como en la cantidad de fibra y colesterol dietario (Cuadro 2). El consumo promedio inicial fue de 2550 kilocalorías con proporciones de carbohidratos, proteínas y grasas de 49.8%, 13.9% y 36.1% respectivamente.

Registro de Actividad Física

Como se muestra en la Figura 3 no se realizaron modificaciones estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en el nivel de actividad física en los participantes durante el periodo de estudio. El nivel de actividad física promedio fue de 1.47 que corresponde a actividad física de intensidad sedentaria de acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud, de 1997.

Cuadro 1. Características iniciales de los sujetos (n = 6).

Parámetro	Media \pm DE	Rango
Triglicéridos (mg/dL)	278 \pm 65	213-374
Colesterol total (mg/dL)	257 \pm 55	184-314
HDL (mg/dL)	33.3 \pm 4.4	29-42.2
LDL (mg/dL)	155 \pm 42	95-204
VLDL (mg/dL)	57.8 \pm 12.8	42.7-75
Peso (kg)	88 \pm 12	73.5-102.3
IMC (kg/m ²)	28.6 \pm 3.6	24.6-33.1
Cintura (cm)	99.5 \pm 8.5	90.7-113.5
Grasa corporal (%)	41.9 \pm 4.1	37.2-47.8
Presión sistólica (mmHg)	118 \pm 10	107-130
Presión diastólica (mmHg)	82 \pm 10	68-90

* Grasa corporal obtenida por el método de bioimpedancia eléctrica.

Cuadro 2. Ingestión diaria de los constituyentes de la dieta, determinada por registro pesado de alimentos de 3 días (n = 6).

Parámetro	INICIO		45 DÍAS*		90 DÍAS*	
	Media ± EE	Media ± EE	PLACEBO	CLA	PLACEBO	CLA
Energía (Kcal)	2550 ± 261	2521 ± 432	2937 ± 432	2514 ± 97	2327 ± 97	2327 ± 97
Grasa (g)	101.2 ± 10.7	92.6 ± 23.3	110.5 ± 23.3	102.2 ± 9.1	99.6 ± 9.1	99.6 ± 9.1
Grasa (% E) ¹	36.1 ± 3.0	33.1 ± 2.7	34.4 ± 2.7	35.2 ± 3.6	39.3 ± 3.6	39.3 ± 3.6
AGS ² (g)	36.9 ± 7.1	29.2 ± 6.9	32.2 ± 6.9	32.8 ± 5.1	28.4 ± 5.1	28.4 ± 5.1
AGS ² (% E) ¹	13.3 ± 2.6	10.4 ± 0.9	9.4 ± 0.9	11.6 ± 1.9	11.3 ± 1.9	11.3 ± 1.9
AGMI ² (g)	38.7 ± 3.9	33.8 ± 10.7	44.5 ± 10.7	38.9 ± 3.7	39.1 ± 3.7	39.1 ± 3.7
AGMI ² (% E) ¹	14.1 ± 1.6	12.0 ± 1.3	13.1 ± 1.3	14.1 ± 1.3	15.0 ± 1.3	15.0 ± 1.3
AGPI ² (g)	21.3 ± 2.6	20.1 ± 4.8	23.1 ± 4.8	20.1 ± 1.3	22.0 ± 1.3	22.0 ± 1.3
AGPI ² (% E) ¹	7.6 ± 1.0	7.2 ± 0.8	7.0 ± 0.8	7.5 ± 0.6	8.8 ± 0.6	8.8 ± 0.6
Carbohidratos (g)	320.6 ± 40.6	335 ± 46	344 ± 46	295 ± 33	271 ± 33	271 ± 33
Carbohidratos (% E) ¹	49.8 ± 2.5	52.6 ± 3.1	50.4 ± 3.1	48.9 ± 3.9	45.9 ± 3.9	45.9 ± 3.9
Proteínas (g)	88.9 ± 0.6	89.4 ± 17.3	102.1 ± 17.3	98.7 ± 5.2	86.0 ± 5.2	86.0 ± 5.2
Proteínas (% E) ¹	13.9 ± 1.5	14.2 ± 1.0	15.1 ± 1.0	15.8 ± 0.7	14.8 ± 0.7	14.8 ± 0.7
Fibra (g)	30.4 ± 5.9	33.2 ± 7.4	33.6 ± 7.4	29.8 ± 4.5	30.6 ± 4.5	30.6 ± 4.5
Colesterol (mg)	743 ± 63.7	624 ± 108	469 ± 108	465 ± 65	438 ± 65	438 ± 65

*ANOVA, sin diferencias entre tratamientos para todos los componentes dietarios (p > 0.05).

**Error estándar

¹ %E, proporción de la energía

² AGS, ácido graso saturado; AGMI, ácido graso monounsaturado; AGPI, ácido graso poliinsaturado.

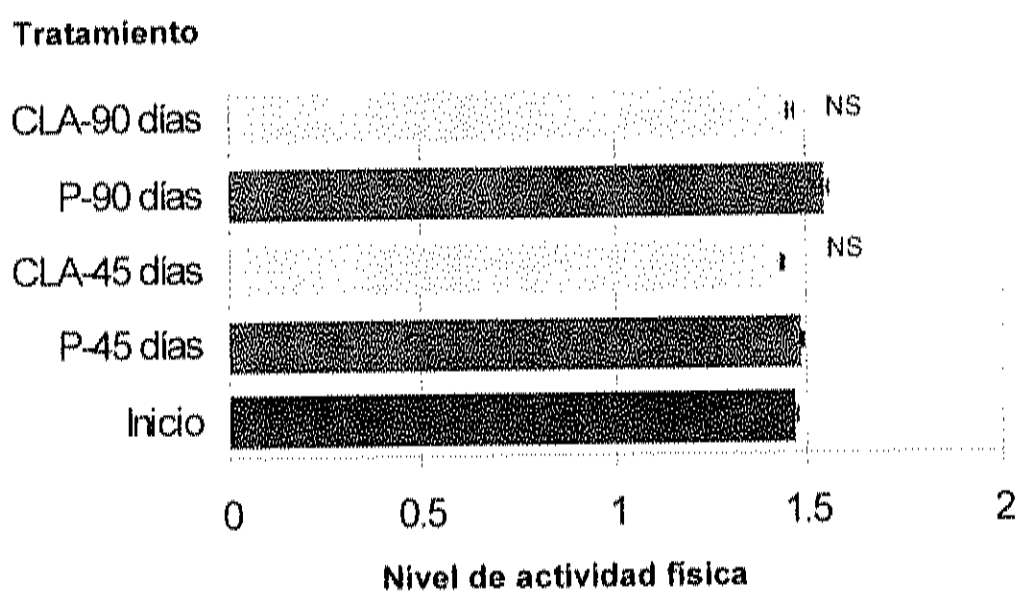


Figura 3. Nivel de actividad física durante el periodo de estudio mediante registro de 7 días consecutivos (n = 6). Cada barra representa la media \pm error estándar. P = Placebo. NS = no significativo.

Variables Antropométricas y de Composición Corporal

No se observaron diferencias entre tratamientos para el peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, cadera, ICC y % de grasa corporal durante el periodo de estudio. Esta igualdad se mantuvo en la circunferencia de cintura y cadera así como la grasa corporal aún después de ajustarse por tamaño corporal (Figuras 4, 5 y 6).

Tampoco se observan diferencias entre tratamientos en los pliegues cutáneos tríceps, bíceps, subescapular y suprailíaco en el periodo de 45 días. Sin embargo, a los 90 días se observó disminución en el pliegue suprailíaco ($p = 0.04$) en el grupo del CLA. Después de realizar el ajuste por IMC se observó un valor significativamente mayor en el pliegue tricípital en el grupo del CLA a los 90 días de tratamiento ($p = 0.02$) (Figura 7).

Lípidos Séricos y Lipoproteínas

Como se muestra en las Figuras 8 y 9, el CLA no mostró diferencias significativas para el colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL y c-VLDL durante el periodo total del estudio comparado con el placebo. Sin embargo al ajustar por IMC, el c-LDL fue mayor en el grupo con CLA que el placebo a los 90 días de tratamiento ($p = 0.02$).

Cabe mencionar que solamente 2 de los 6 sujetos mostraron tendencia a la disminución en la concentración de triglicéridos como se ha observado en modelos animales (Figura 10).

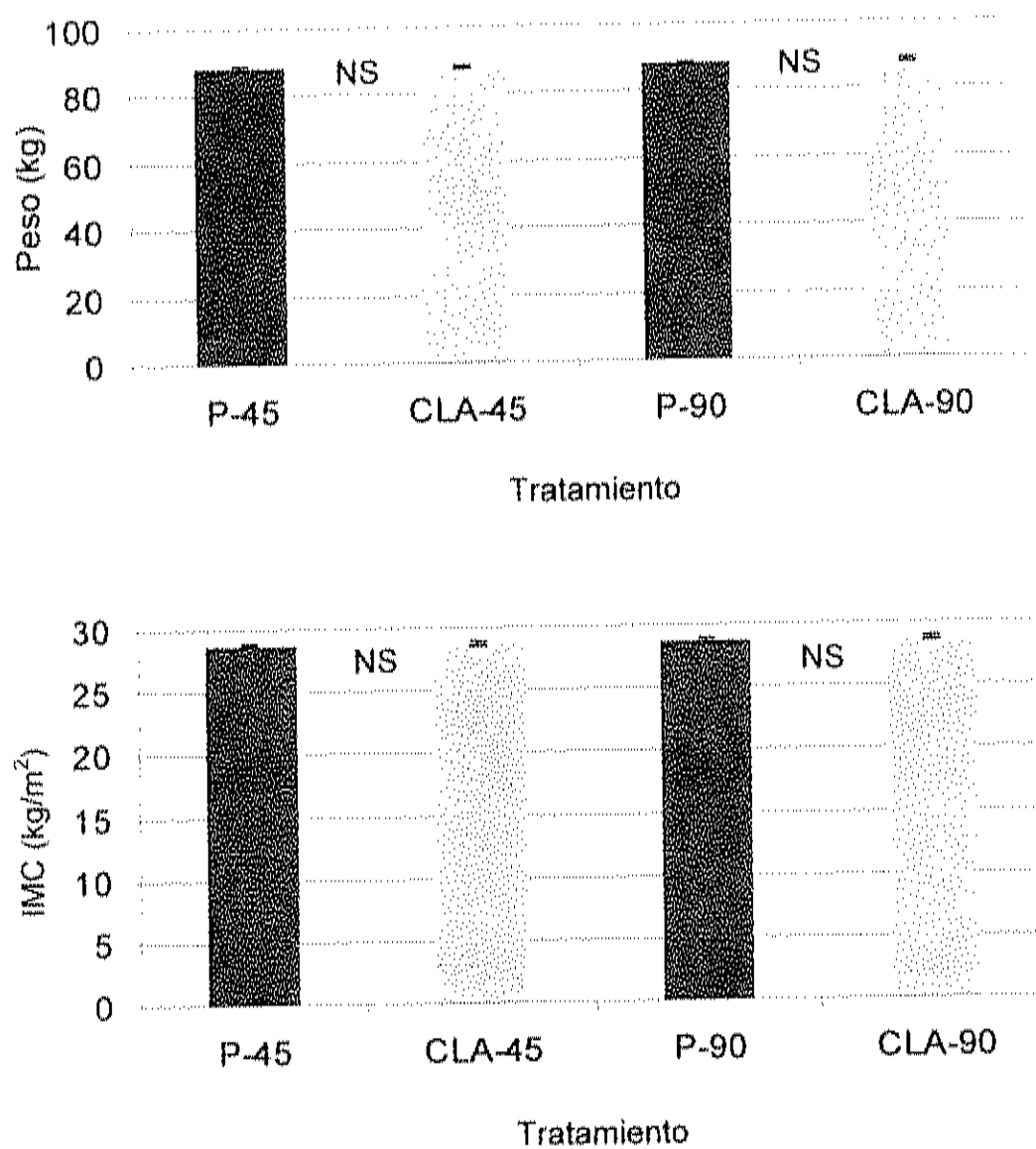


Figura 4. Peso corporal e índice de masa corporal de los sujetos ($n = 6$). Cada barra representa la media \pm error estándar. P = Placebo. NS = no significativo.

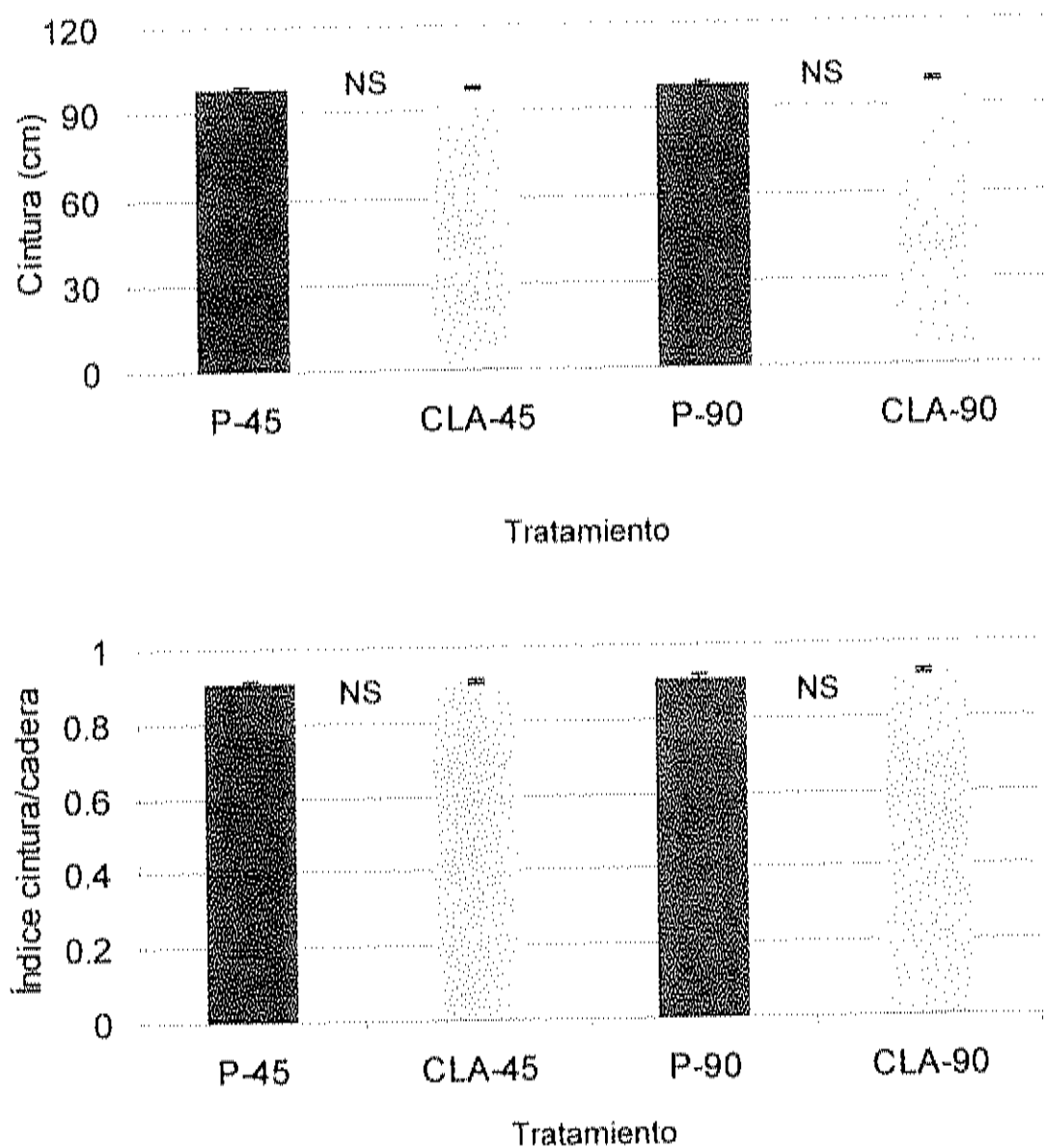


Figura 5. Circunferencia de cintura e índice cintura/cadera de los sujetos ($n = 6$). Cada barra representa la media \pm error estándar. P = Placebo. NS = no significativo.

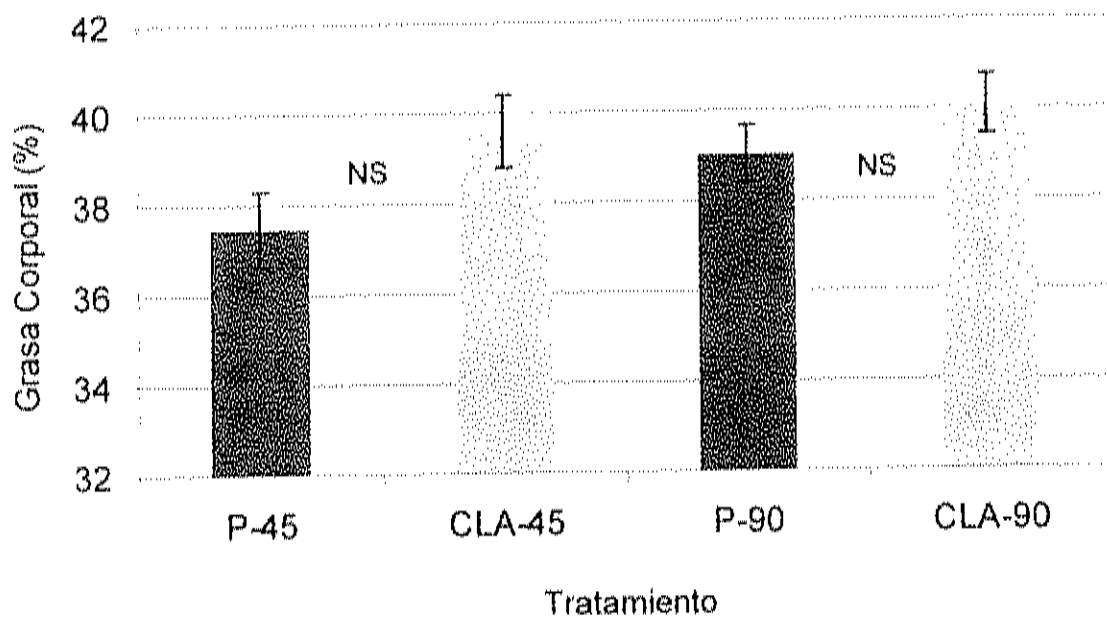


Figura 6. Porcentaje de grasa corporal de los sujetos ($n = 6$) obtenida mediante bioimpedancia eléctrica. Cada barra representa la media \pm error estándar. P = Placebo, NS = no significativo.

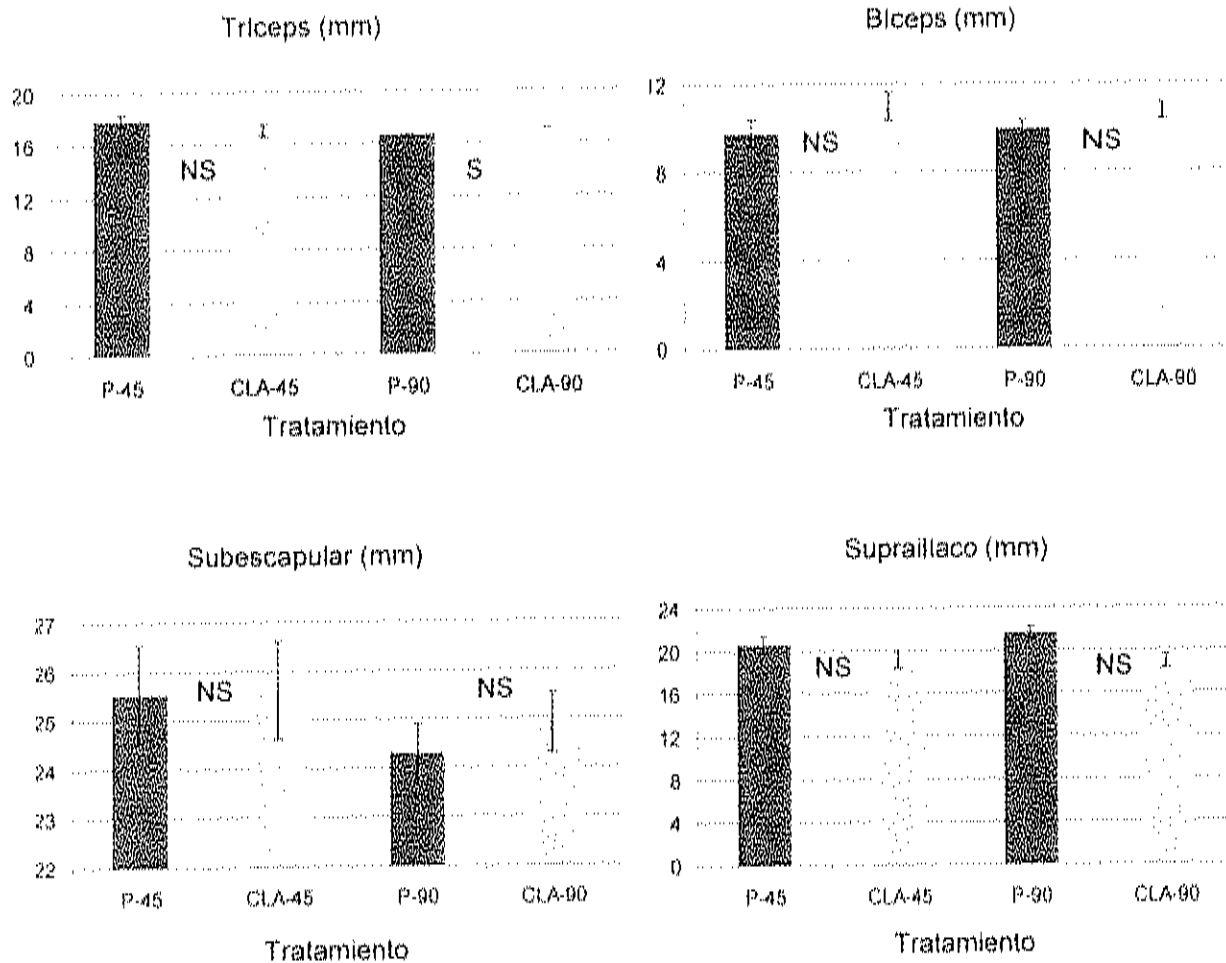


Figura 7. Pliegues cutáneos de los sujetos (n = 6, ajustado por IMC). Cada barra representa la media \pm error estándar. S = significativo ($P < 0.05$). P = Placebo. NS = no significativo.

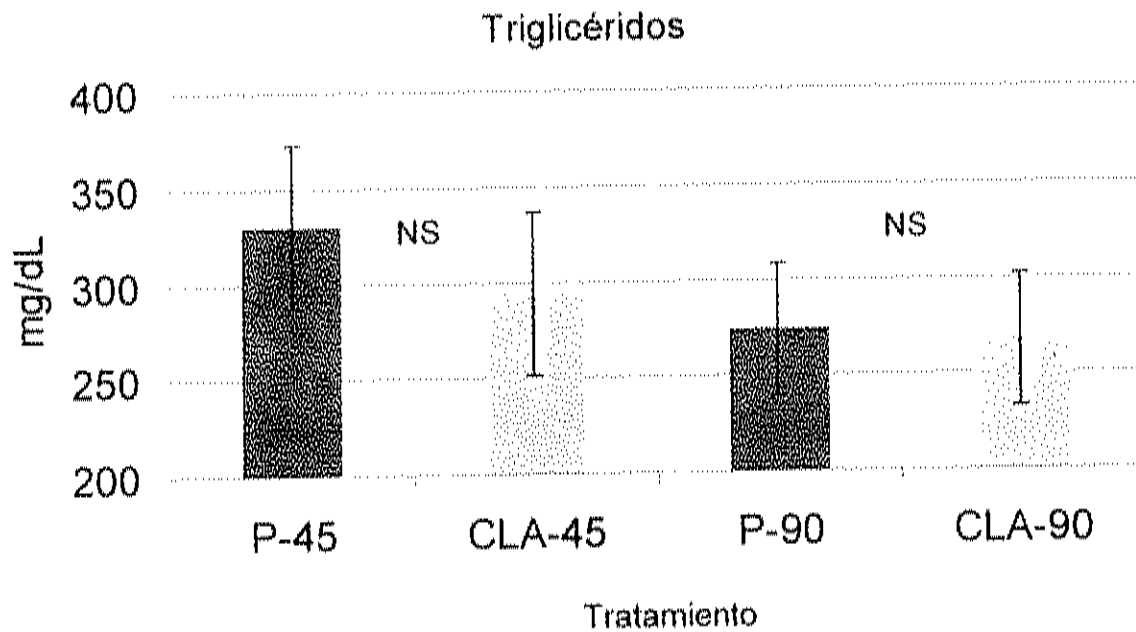


Figura 8. Concentración sérica de triglicéridos (n = 6). Cada barra representa la media \pm error estándar. P = Placebo. NS = no significativo.

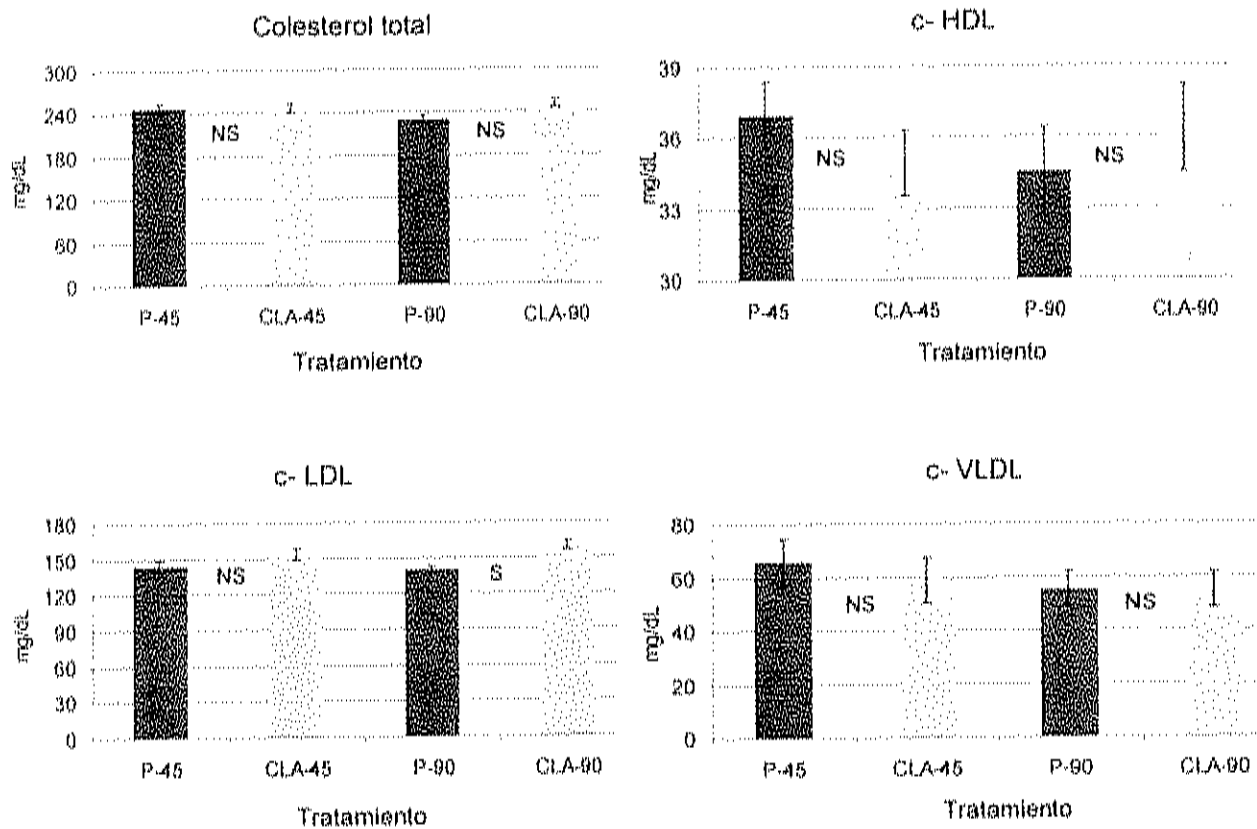


Figura 9. Concentración sérica de colesterol total y lipoproteínas (n = 6, ajustado por IMC). Cada barra representa la media \pm error estándar. S = significativo ($P < 0,05$). P = Placebo. NS = no significativo.

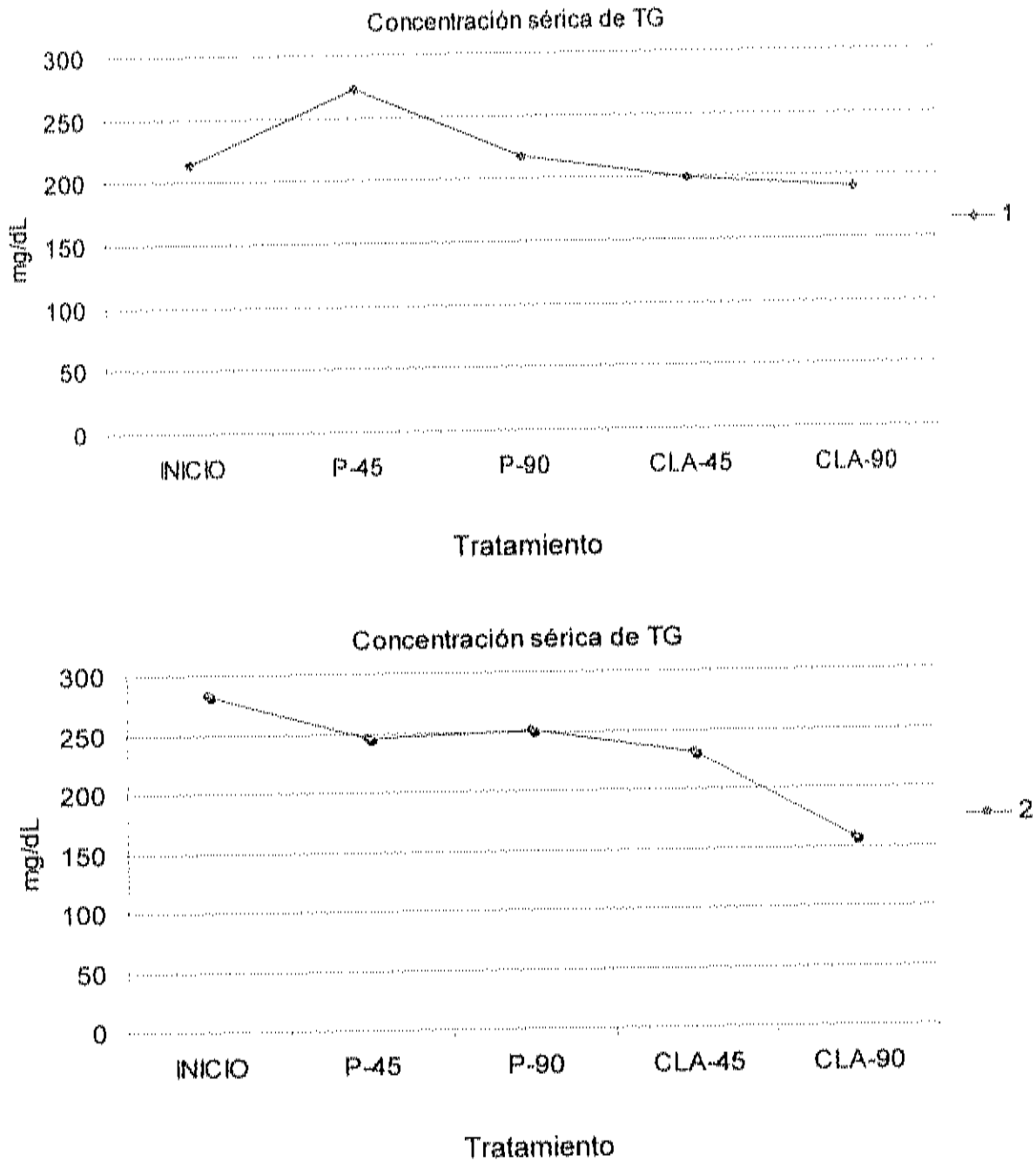


Figura 10. Concentración sérica de triglicéridos en 2 participantes durante el estudio. P = Placebo.

Otras Variables

No se observaron diferencias significativas entre tratamientos para variables como glucosa en ayuno y glucosa de 2 horas post dosis, presión sanguínea diastólica y sistólica ni aún realizando el ajuste por IMC. Además el CLA no causó ninguna alteración en los niveles hepáticos de las transaminasas aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa.

Además se exploró la asociación entre las variables con el tiempo de intervención (placebo y CLA) para lo cual se utilizó una matriz de correlación. Las variables seleccionadas fueron triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas (c- HDL, c- LDL, c- VLDL), glucosa en ayuno, a las 2 horas y grasa corporal total, sin observarse significancia estadística, ni aún realizando ajuste por IMC.

DISCUSIÓN

Los estudios de suplementación con CLA realizados en modelos animales han proporcionado suficiente evidencia para justificar su evaluación en humanos sobre los efectos en la reducción de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Entre estos efectos del CLA en animales se encontró la disminución de la grasa corporal, reducción de grasa abdominal y mejoramiento del perfil de lípidos séricos (Park et al. 1997; Park et al. 1999; Lee et al. 1994; Kritchevsky et al. 2000; Gavino et al. 2000; Wilson et al. 2000). Sin embargo, contrario a lo observado en dichos estudios, los realizados en humanos no han aportado datos consistentes (Berven et al. 2000; Basu et al. 2000; Zambell et al. 2000; Risérus et al. 2001; Mougios et al. 2001; Benito et al. 2001).

A diferencia de estudios con conejos y hámster, donde se observa claramente su efecto hipolipemiente, al reducir triglicéridos, colesterol total y LDL (Lee et al. 1994; Kritchevsky et al. 2000; Gavino et al. 2000; Wilson et al. 2000), en este estudio no se observaron cambios estadísticamente significativos en el perfil de lípidos ($p > 0.05$), con excepción del colesterol LDL ($p < 0.05$). Sin embargo, el limitado tamaño de la muestra no permite observar cambios significativos en aquellas variables de gran variabilidad intraindividual como los triglicéridos, donde la dieta, ingestión de alcohol y actividad física influyen sobre sus valores séricos (NIH, 1992).

Resultados similares mostró el trabajo realizado por Mougios et al. (2001), donde 10 sujetos de peso normal y normolipidemicos tomaron 0.7 y 1.4 g de CLA durante 1 mes. Observándose tendencia a la disminución de triglicéridos y colesterol total, pero sin significancia estadística.

De igual forma, Smedman y Vessby (2001), suplementaron a 53 sujetos entre 23 y 63 años con 4.2 g de CLA por 3 meses. Tampoco se observaron

modificaciones significativas en los lípidos séricos. De nuevo, los participantes no presentaban sobrepeso u obesidad y eran normolipidémicos.

En el estudio reportado por Benito et al. (2001), con mujeres sanas normolipidémicas, el consumo de 3.9 g de CLA por 2 meses, no mostró efectos significativos sobre el colesterol total, las fracciones c-LDL y c-HDL, y triglicéridos en plasma. Se observó una disminución de triglicéridos y colesterol total tanto en el grupo suplementado con CLA así como en el placebo. Esta disminución en ambos grupos pudo deberse a que el protocolo de estudio incluía la restricción de energía proveniente de grasa (30% de la ingestión de energía).

A diferencia de los estudios descritos anteriormente, el protocolo del presente trabajo incluyó personas con dislipidemia y sobrepeso u obesidad para explorar el efecto de la suplementación con CLA sobre el perfil de lípidos y composición corporal. Además, se descartó el efecto por dieta y actividad física al no encontrarse cambios significativos en estas variables a través del tiempo de estudio.

Algunos investigadores han considerado, al igual que la presente investigación, evaluar el efecto de la suplementación con CLA en adultos no sanos. Basu et al. (2000), mostró que la suplementación con 4.2 g/día de CLA por 1 mes no causó efectos sobre los lípidos séricos en sujetos con síndrome metabólico (caracterizado por obesidad central, dislipidemia, hipertensión e intolerancia a la glucosa). Resultados similares fueron observados en el trabajo de Risérus et al. (2001), con la misma dosis y por el mismo tiempo de suplementación en sujetos con síndrome metabólico.

Desroches et al. (2001) probaron el efecto del CLA contenido en una mantequilla (4.22 g CLA /100 g de grasa) en sujetos obesos como parte de su dieta normal. Después de 4 semanas no se observaron diferencias significativas en las lipoproteínas y composición corporal cuando consumieron la mantequilla modificada con respecto a la normal (0.38 g CLA /100 g de grasa).

En este trabajo se observó un incremento significativo en los niveles de c- LDL, que difiere con lo reportado con los modelos animales, pero que se ha observado en un estudio en humanos, aunque sin significancia estadística (Risésus et al. 2000). Este efecto podría considerarse como adverso debido a que las LDL son las lipoproteínas con mayor asociación a la patogénesis de la aterosclerosis, por participar en el transporte del colesterol hepático hacia los tejidos. Por lo tanto debe ponerse especial atención a este efecto en futuras investigaciones.

Cabe mencionar que existen algunos estudios que reportan una disminución en las concentraciones séricas de la fracción HDL (Blankson et al. 2000; Benito et al. 2001; Mougious et al. 2001). En el presente estudio este efecto no pudo ser corroborado ya que no se observaron cambios en los niveles de c-HDL. Esto es importante, ya que si bien no observamos reducción en los niveles de colesterol total, la fracción LDL y triglicéridos, podemos hacer notar que esta condición podría ser considerada como un efecto protector.

Los sujetos que respondieron con reducción en los niveles séricos de triglicéridos, como se ha observado en animales presentaban hipertrigliceridemia moderada. No así los que presentaban dislipidemia mixta al inicio del estudio. Estas diferencias del efecto del CLA en los lípidos séricos en humanos, podría ser por alteraciones genéticas de la lipoproteína lipasa (LPL). Esta enzima es crucial en la regulación del metabolismo de lipoproteínas, ya que en el endotelio vascular hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL circulantes.

Son varios los mecanismos propuestos de los efectos benéficos del CLA sobre el metabolismo de lípidos. Uno de ellos es el medido por el factor de transcripción conocido como PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) ya que el CLA es un ligando activador de muy alta afinidad (Moya-Camarena y Belury M, 1999; Moya-Camarena et al. 1999a; Moya-Camarena et al. 1999b; Belury et al. 2002). Este grupo de factores de

transcripción pertenecientes a la familia de receptores de ubicación nuclear, modulan la transcripción de algunos genes que codifican para enzimas y proteínas muy importantes en el metabolismo de los lípidos como la LPL, carnitina palmitoil transferasa (CPT), proteína de unión de ácidos grasos (FABP) y estearil Co A desaturasa. Los PPARs están relacionados con el metabolismo de lípidos (Clarke et al. 1999; Vamecq J y Latruffe, 1999; Neve et al. 2000; Kersten et al. 2000; Bocher et al. 2002).

El PPAR α participa en el catabolismo de ácidos grasos así como en el transporte extracelular de lípidos y puede ser regulado, entre otros compuestos, por ácidos grasos poliinsaturados (Lemberger et al. 1996; Clarke et al. 1999). Se sabe que el CLA es un potente ligando y activador del PPAR α (Moya-Camarena et al. 1999a; Moya-Camarena et al. 1999b) y se ha propuesto que su efecto hipolipemiante está mediado por éste receptor, al igual que los fármacos hipolipemiantes del grupo de los fibratos (Houseknecht et al. 1998).

Por otro lado se ha demostrado que el PPAR γ tiene función clave en la diferenciación de adipocitos (Lemberger et al. 1996; Walczak y Tontonoz, 2002) y regula la expresión de la LPL (Hirano et al. 2003). Houseknecht et al. (1998) y Belury, et al. (2002) observaron que el CLA es también un activador y ligando de afinidad intermedia para PPAR γ .

Por lo anterior se ha propuesto que el CLA regula la expresión de la LPL, aumentando su actividad lipolítica, permitiendo la remoción de triglicéridos circulantes (Castellanos-Tapia, 2003). Sin embargo, se han identificado mutaciones en el gen de la LPL como causa de hipertrigliceridemia (Kao et al. 1999), por lo que en este tipo de patología, no se esperaría ver el efecto hipolipemiante del CLA.

Desafortunadamente, no existen reportes de la prevalencia de este tipo de hipertrigliceridemia en nuestra región, y en los participantes en el presente estudio no se determinó la expresión de LPL o la presencia de mutaciones en este gen.

Algunos investigadores han comprobado que el CLA disminuye la grasa corporal total e incrementa la masa magra en animales, aunque en humanos los resultados no son consistentes.

Los efectos del CLA en ratones muestran cambios marcados en la composición corporal, donde la grasa corporal disminuyó hasta un 60% e incrementó la masa magra hasta 14%. Dichos efectos pueden explicarse por una reducción en los depósitos de grasa y un aumento de lipólisis en adipocitos. En este estudio se incrementó la actividad de la carnitín palmitoil transferasa (CPT, enzima es limitante en el proceso de β -oxidación de ácidos grasos) en grasa parda y músculo esquelético. Además en adipocitos cultivados se observó disminución de la LPL y de triglicéridos y glicerol, por lo que su efecto parece ser por reducción en los depósitos de grasa acoplado a un aumento en la oxidación de ácidos grasos tanto en adipocitos como células musculares (Park et al. 1997).

En este trabajo no se observaron diferencias para los parámetros antropométricos como peso corporal, IMC y % de grasa corporal en el grupo suplementado con CLA en comparación con el placebo. Al igual que el trabajo realizado por Zambell et al. (2000), donde la suplementación con 3 g de CLA por 2 meses no mostró efectos sobre el peso, IMC y el % de grasa corporal, sin embargo, el peso de las mujeres participantes era normal al inicio del estudio.

En el estudio realizado por Berven et al. (2001), tampoco el CLA causó modificaciones en el peso corporal y el IMC después de consumir una dosis de 3.4 g/día durante 3 meses. Datos similares han sido reportados Smedman y Vessby (2001), donde la suplementación con el CLA no causó cambios significativos en estos indicadores antropométricos pero sí en la grasa corporal (-3.8%). Sin embargo, el IMC al inicio del estudio considero a los sujetos como de peso normal o adecuado.

A diferencia de los anteriores el estudio de Blankson et al. (2000), la suplementación con 1.7, 3.4 y 6.8 g de CLA en adultos con sobrepeso u

obesidad redujo significativamente la grasa corporal con respecto al control, sin cambios significativos en el peso corporal ni el IMC. Sin embargo, los participantes realizaron incremento en la actividad física de fue considerada como entrenamiento de tipo ligero o intenso.

Risérus et al. (2001) observaron que la suplementación de 4.3 g/día redujo significativamente el diámetro sagital abdominal en hombres obesos con efecto concomitante en la obesidad central, considerado un factor de riesgo cardiovascular.

Mougios et al. (2001), también encontraron una reducción significativa de grasa corporal en el grupo del CLA con 1.4 g con respecto a la dosis baja de 0.07, pero no con el placebo. Sin embargo, además de tener peso corporal y lípidos séricos normales, los sujetos fueron sometidos a una dieta baja en grasas.

Los cambios en composición corporal, específicamente en la reducción de grasa corporal han sido relacionados al isómero *trans*-10, *cis*-12 en ratones (Park et al. 1999), preadipocitos (Evans et al. 2001) y en células vasculares (Brown et al. 2001). Recientemente en humanos Belury et al. (2003) reportaron una correlación positiva entre los niveles en plasma del CLA con los cambios en el peso corporal, en sujetos con diabetes tipo 2. Desafortunadamente en este estudio (Belury et al. 2003), la masa grasa y su distribución no fueron evaluadas.

Sin embargo, en hámster, Gavino et al. (2000), observaron que la reducción de los lípidos en plasma fue por la mezcla en cantidades equivalentes de los isómeros *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12.

Es el presente trabajo el suplemento utilizado contenía el 75% de CLA, formado principalmente por los isómeros *cis*-9, *trans*-11 (35.5%) y *trans*-10, *cis*-12 (36.8%) que coincide con los utilizados por otros estudios (Blankson et al. 2000; Mougios et al. 2001; Risérus et al. 2001; Smedman y Vessby, 2001).

Además de la composición isomérica del suplemento de CLA, otro factor a considerar para la eficacia del CLA es la dosis utilizada. En los estudios realizados en animales ésta es aproximadamente 10 veces mayor que la utilizada en los estudios de suplementación reportados en humanos.

Por ejemplo, en el estudio de suplementación con CLA en ratones reportado por Park et al. (1997), se utilizó una dosis de CLA de 0.7 g/kg de peso por día, mientras que en los estudios en humanos descritos anteriormente, las dosis probadas fueron de 0.041 g/kg de peso por día y 0.075 g/kg peso por día, (Blankson et al. 2000); 0.048 g/kg de peso por día (Zambell et al. 2000); 0.054 g/kg de peso por día (Smedman y Vessby et al, 2001); 0.019 g/kg peso corporal (Mougios et al. 2001) y 0.068 g/kg de peso por día en el presente trabajo. Esta diferencia en la dosis de CLA por día pudiera explicar la inconsistencia en los hallazgos en animales y humanos.

Se sabe que la principal forma dietaria del CLA es el isómero *cis-9, trans-11* sin embargo, en los estudios de suplementación en humanos, la mayoría de los suplementos utilizados son mezclas de isómeros. En este trabajo se dio una dosis de 6 g/d de la mezcla de sus principales isómeros, que es 28 veces mayor que lo reportado como consumo promedio para población de Estados Unidos.

Se analizó el aporte nutricional de los alimentos consumidos durante el estudio mediante registro pesado de alimentos, cada 45 días, encontrándose que el consumo total de nutrimentos cubre con los requerimientos diarios de energía para adultos (RDA, 1989). Sin embargo a pesar de no encontrar cifras elevadas de ingestión de energía la proporción de los macronutrimentos no siguen las recomendaciones de una dieta adecuada para población mexicana (INNSZ, 1997).

Los valores encontrados para hidratos de carbono, proteínas y grasas son muy similares a los reportados para población sonoreNSE de acuerdo a la canasta de consumo de alimentos en el estado (Valencia et al; 1998).

Así el consumo de grasa fue de 36 % lo cual representa un valor superior al 25 % recomendado (INNSZ, 1997). Además se observó una relación de ácidos grasos poliinsaturados/saturados de 0.5, lo cual indica un mayor aporte de consumo de grasas saturadas. Estos datos también son muy similares a los obtenidos por Valencia y col, (1998), donde se sugiere que la dieta sonoreense puede considerarse como una dieta con riesgo aterogénico, de acuerdo con las evidencias de estudios experimentales y observacionales.

Cabe destacar que el consumo promedio de colesterol fue de 473 mg/d, lo cual es más de la recomendación dada por el NCEP (2001), de 300 mg por día. El consumo de la fibra dietaria fue de 30 g, pero al comparar con la recomendación dada por el INNSZ (1997), observamos que esta cifra es ligeramente menor a lo recomendado (15g/1000 kcal).

No se encontraron modificaciones en la ingestión de energía y ácidos grasos a lo largo del estudio por lo que se cumplió con el propósito de observar únicamente el efecto del CLA como suplemento en sujetos que mantienen sus hábitos de alimentación. Además es posible que el CLA no funcione cuando se consume una dieta aterogénica, es decir alto consumo de grasas y ácidos grasos saturados, como en el presente estudio. Desafortunadamente, los estudios en humanos no proporcionan datos para determinar el riesgo aterogénico de la dieta (Zambell et al. 2000; Benito et al. 2001; Mougious et al. 2001).

Como se observa, los resultados obtenidos en humanos dependen de muchos factores, entre estos las características iniciales de los sujetos, la composición de la dieta, nivel de actividad física, la dosis, el tiempo y duración de la suplementación y la composición isomérica del suplemento.

En conclusión, de acuerdo a la mayoría de los estudios reportados en humanos la suplementación con 6 g/d de CLA (equivalente a 0.068 g/kg de peso por día) durante 3 meses no reduce los factores de riesgo cardiovascular en adultos con dislipidemia y sobrepeso u obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

ADA. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26 Suppl 1:S5-S20.

Assman G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Manzini M. Coronary heart disease: reducing the risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19:1818-24.

Basu S, Risérus U, Turpeinen A, Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in men with abdominal obesity. *Clinical Science*, 2000; 99:511-16.

Bauman E, Baumgard LH, Corl BA, Griinari JM. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants. *J Anim Sci*, 1999:1-15.

Belury MA, Moya-Camarena SY, Lu M, Shi L, Leesnitzer LM, Blanchart SG. Conjugated linoleic acid is an activator and ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ). *Nutr Res*, 2002; 22(7):817-24.

Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Simon V. The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids*, 2001;36(3):229-36.

Berven G, Bye A, Hals O, Blanckson H, Fagertun H, Thom E et al. Safety of conjugate linoleic acid (CLA) in overweight or obese human volunteers. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2000; 102:455-62.

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; 130:2943-48.

Bocher V, Pineda-Torra, I, Fruchart JC, Staels B. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 967:7-18.

Brown JM, Halvorsen D, Lea-Currie YR, Geigerman C, McIntosh. trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11, conjugated linoleic acid attenuates lipogenesis in primary cultures of stromal vascular cells from human adipose tissue. *J Nutr*, 2001;131:2316-21.

Burestein M and Sanmaille J. Sur un Dosage Rapide du Cholesterol. *C. R. Hedb. Clin Chim Acta* 1960; 5: 609.

Castellanos - Tapia L. El ácido linoleico conjugado como regulador de la lipoproteína lipasa y apolipoproteína C-III en ratones. Tesis Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A. D. Hermosillo, México, 2002.

Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha LA, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal*, 1992; 5:185-97.

Clarke SD, Thuillier P, Baillie RA, Sha X. Peroxisome proliferator-activated receptors: a family of lipid-activated transcription factors. *Am J Clin Nutr*, 1999; 70:566-71.

Desroches S, Chouinard PY, Galibois I, Cornean L, Couture P, Bergueron N. Effects of dietary conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and body composition in obese men. (Abstract), *Obes Res*, 2001; 9(suppl 3):87S.

Evans M, Park Y, Pariza M, Curtis L, Kuebler B, McIntosh M. Trans-10, Cis-12 conjugated linoleic acid reduces triglyceride content while differentially affecting peroxisome proliferator activated receptor γ 2 and aP2 expression in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids*, 2001; 36(11):1223-32.

Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University. (FAO/WHO/UNU). Expert Consultation Group. Energy and requirements. Technical report series-723. Geneva, 1985.

Fremann D, Linseisen J, Wolfram G. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) intake assessment and possible biomarkers of CLA intake in young women. *Pub Health Nutr*, 2002; 5(1):73-80.

Friedewald WT, Kevy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18(6): 499-502.

Fritsche J, Rickert R, Steinhart H, Yurawecz MP, Mossoba MM, Sehat N, Roach JAG, Kramer JKG, Ku Y. Conjugated linoleic acid (CLA): formation, analysis, amounts in foods, and dietary intake. *Ubersichtsbeiträge ReviewsFett/Lipids*, 1999; 8: S272-76.

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.

Gavino VC, Gavino G, Leblanc MJ, Tuchweir B. An isomeric mixture of conjugated linoleic acid but not pure cis-9, trans-11-Octadecadienoic acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters. *J Nutr*, 2000; 130: 27-9.

Grundey SM. Primary prevention of coronary heart disease integrating risk assessment with intervention. *Circulation*, 1999; 100:988-98.

Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat – altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, 1987; 8:1881-87.

Hirano KH, Ebara OK, Murakami KA, Adachi SS. Lipoprotein lipase mRNA in white adipose tissue but not in skeletal muscle is increased by pioglitazone through PPAR-gamma. ABSTRACT. *Biochem Biophys Res Comm*, 2003; 305 (1): 22-27.

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.

ILSI. International Life Sciences Institute. Present Knowledge in Nutrition. Atherosclerotic Cardiovascular Disease. ILSI Press, Washington D.C. 2001.

INNSZ. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Ingestión Diaria Recomendada de Energía, Proteína, Vitaminas y Minerales para la Población Mexicana, 1997.

James WPT and Schofield EC. "Human energy requirements". Oxford University, 1990.

Kao JT, Hsiao WH, Yu CJ, Chiang FT. Newly Identified Mutation Reduces Lipoprotein Lipase Activity In Taiwanese Patients With Hypertriglyceridemia. *J Formos Med Assoc*, 1999; 98(9): 606-12.

Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 2000; 405:421-24.

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; 19(4): 472S-77S.

Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 1994; 108:19-25.

Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1996; 12:335-63.

Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, and Likken GY. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance of measurement of the human body. *Am J Clin Nutr*, 1985; 41:810-17.

Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulou A, et al. Effects of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem*, 2001; 12:585-94.

Moya-Camarena SY, Belury MA. Species differences in the metabolism and regulation of gene expression by conjugated linoleic acid. *Nutr Rev*, 1999; 57(11): 336-40.

Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Belury MA. Conjugated linoleic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor α and β subtypes but does not induce hepatic peroxisome proliferation in Sprague-Dawley rats. *Bioch Biophys Acta*, 1999; 1436: 331-421.

Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, Leesnitser LA, Belury MA. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPAR α . *J Lipid Res*, 1999; 40: 1426-33.

NCEP. The Expert Panel. National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III), 2001.

Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol*, 2000; 60(8): 1245-50.

NHLBI. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, 1998.

NIH. National Institute of Health. Triglyceride, High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. NIH Consensus Statement, Feb 26-28, 1992; 10(2): 1-28.

NRC. National Research Council. Diet and Health, implications for reducing chronic disease risk. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. National Academy Press, Washington D.C. 1989.

OMS. WHO/NUT/NCD Obesity Preventing and Management the Global Epidemic. World Health Organization Division of Noncommunicable Diseases and Programme of Nutrition Family and Reproductive Health. Report of a WHO consultation Obesity. June 1997, Geneva, 3, (5): 9p.

Ortega MI., Morales G., Quizán T., Preciado M., Cuaderno de trabajo No. 1: Cálculo de investigación dietaria y coeficientes de adecuación a partir de: Registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. Octubre de 1999., Dirección de Nutrición. Pág. 153.

Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effects of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids*, 1997; 32(8): 853-58.

Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that *trans*-10, *cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*, 1999; 34(3):235-41.

Parodi PW. Conjugated linoleic acid: An anticarcinogenic fatty acid present in milk fat. *Aust J Dairy Technol*, 1994; 49: 93-97.

RDA. Dietary Recommended Allowances, and the Dietary References Intakes Series, National Academy Press, 1989. Washington, D. C.

Risérus 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*, 2001; 25:1129-35.

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: 1548-554.

Siedel J, Schulumberger H, Klose S. Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol. *J Clin Chem Biochem* 1981; 19: 838-839.

Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans – metabolic effects. *Lipids*, 2001; 36(8): 773-81.

Valencia ME, Gallegos AC, Macías N, Ortega MI, Alemán H, et al. Risk factor type 2 diabetes and cardiovascular disease (CVD) in mexican adults from different socio – economic levels. CRP Final Technical Report. International Atomic Energy Agency (Viena), Bangalore, India, 2002.

Valencia ME, Hoyos LC, Ballesteros MN, Ortega MI, Palacios MR, et al. La Dieta en Sonora: canasta de consumo de alimentos. *Estudios Sociales*, Enero-Junio, 1998; 8(15): 11-39.

Vamecq J y Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet*, 1999; 354: 141-48.

Wahlefeld AW, Bergmeyer HV. (1974). *Methoden der Enzymatischen Analyse*. 3a. edición. Tomo III. Verlag Chemir, Weinheim, pp.1878.

Walczak R, Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism. *J lipid Res*, 2002; 43:177-86.

Warnick GR, and Alberts JJ. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*, 1978; 19: 65-76.

Wilson TA, Nicolosi RJ, Crisma M. Conjugated linoleic acid reduces early aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res*, 2000; 20(12): 1795-1805.

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(7): 777-82.

ANEXO 1

FORMA DE CONSENTIMIENTO

A quien corresponda

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. "SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO LINOLÉICO CONJUGADO EN ADULTOS CON HIPERLIPIDEMIA" que se realizará en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., cuyos objetivos son evaluar el efecto de la suplementación con el ácido linoléico conjugado en la reducción de algunos factores de riesgo de enfermedad del corazón.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos, para lograr los objetivos mencionados, consistirán en: Tomar tres cápsulas al día con los tratamientos experimentales durante 180 días, toma de muestras de sangre en cinco ocasiones, espaciadas por periodos de 45 días. Se realizarán mediciones de peso, estatura, circunferencias de la cintura y cadera, grosor de pliegues cutáneos, metabolismo basal, composición corporal, registro pesado de alimentos y registro de actividad física. Todos los procedimientos se me han explicado detalladamente y estoy consciente que bajo las condiciones experimentales propuestas en el estudio no presenta riesgos a mi persona. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: Además de conocer mi estado de nutrición y salud, se generará información para determinar los efectos benéficos de la suplementación con el ácido linoléico conjugado, particularmente en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

NOMBRE: _____

DIRECCION: _____

TELEFONO: _____

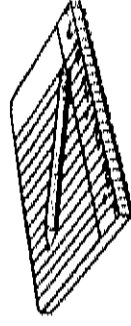
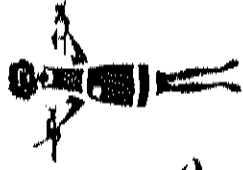
FIRMA _____

FECHA _____

ANEXO 2

ANEXO 3

Registro Pesado de Alimentos



Nombre: _____

Dirección: _____

Estudio: _____

Período de registro: del _____ día mes año al _____ día mes año

Su peso debe ser registrado la misma mañana en que se vaya a empezar el pesado de los alimentos, antes del desayuno, de preferencia después de haber evacuado y llevando ropa ligera.

Nombre _____

Fecha _____

Peso _____ Kg

Hora _____

Ropa _____

Hora de su última evacuación _____

Estatura _____

¿Es la primera o segunda vez que pesa sus alimentos? _____

¿Esta semana consumirá alimentos que normalmente acostumbra? _____

Si su respuesta es NO, explique ¿por qué? _____

Fecha de nacimiento : ____ / ____ / ____

Dirección _____

INSTRUCCIONES PARA PESAR LOS ALIMENTOS

Es muy importante que usted no altere sus hábitos alimenticios al estar llevando este registro. Por lo que deberá pesar cada alimento y/o bebida, que usted consuma en los próximos siete días.

Procedimiento para pesar los alimentos:

- 1) La escala en cero oprimiendo el botón ON/TRANCE
- 2) Coloque el plato en la balanza y oprima el mismo botón para que quede en cero otra vez.
- 3) Agregue el primer alimento al plato y registre el peso. Coloque la escala en cero otra vez, oprimiendo el mismo botón, agregue el segundo alimento, después registre el peso, y así sucesivamente hasta que complete todos los alimentos que va a consumir.
- 4) Por favor haga una descripción lo más precisa posible de cada alimento y recordar para el registro el método de cocinado, ejemplo: asado a la parrilla, freído, cocido (guisado).

LECHE: Entera, descremada, semidescremada.

QUESO: Regional, cocido o amarillo.

YOGURT: De leche entera o dietético.

CARNE: Corte de la carne, (pulpa boia, diezmillo, gusano), el peso puede ser de la carne cruda o cocinada, método de cocinado, si es de res, puerco, pollo, pavo, etc.

PAN: Nombre de la marca comercial y su descripción. Ejemplo: PAN BIMBO BLANCO O INTEGRAL, BIROTE, VIRGINIA, ETC.

FRUTA: Especificar si la cáscara esta incluida en el peso, si es fresca, enlatada, cruda o cocida. Ejemplo: duraznos en almibar.

VEGETALES: Frescos, congelados, enlatados, crudos o cocinados.

GRASA: Tipo o nombre comercial, si es posible. Ejemplo: manteca de puerco, aceite de maíz GLORIA, aceite de cártamo KARTAMIN.

ALCOHOL: Tipo de bebida y cantidad. Ejemplo: dos cervezas TECATE de cuarto, media, etc.

NOTA: Cuando se trate de productos comerciales anotar la marca.

Si se come en restaurante, pese los alimentos tan exacto como sea posible con las escalas o medidas caseras si es necesario. Ejemplo: cucharita, taza, etc. Proporcionando el peso total del platillo y dando una descripción lo más exacta posible de los alimentos ingeridos. Ejemplo:

PICADILLO: Carne molida de res guisada, con tomate, cebolla, chile verde, dos cucharadas de cocina. Peso total: 190g

TORTA DE JAMÓN: Pan para torta, una cucharadita de mayonesa, una rebanada de jamón hornado, una hija mediana de lechuga, una rodaja de tomate, una rodaja de cebolla. Peso total: 200g

DURAZNOS EN ALMIBAR: Dos duraznos de lata con una cucharada de almibar.

Cuando se utilicen recipientes del hogar, proporcione todos los pesos en crudo de los ingredientes, el total de los pesos de los alimentos cocinados, además del peso de la porción que se comió. Ejemplo:

SOPA DE ARROZ

400g de arroz

200g de puré de tomate

15g de consomé de pollo (concentrado)

Pizca de sal, pimienta

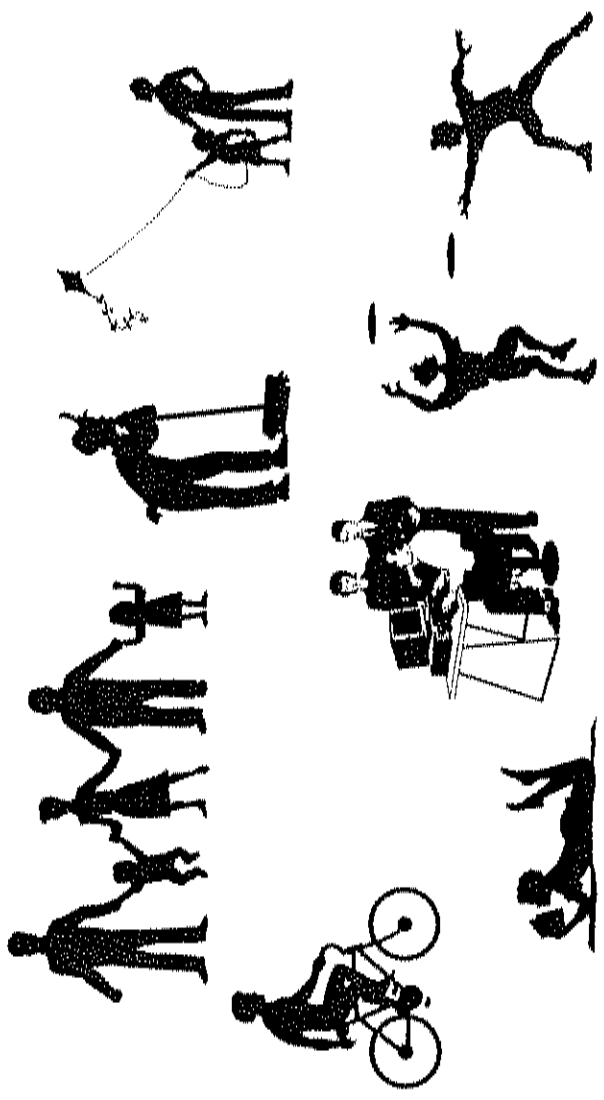
Peso total del cocido: 695g

Peso total consumido: 200g

ANEXO 4

Tratamiento:

Diario de Actividades



Nombre: _____

Dirección: _____

Estudio: _____

Clave: _____ Fase _____

Periodo de registro: del _____ al _____
 día mes año día mes año

DIARIO DE ACTIVIDADES

Favor de llenar por periodos de cada 15 minutos, la hora hasta concluir el día en los espacios correspondientes, utilizando como clave la(s) letra(s) con que se identifica la actividad realizada, si no fuese posible hacerlo en ese momento, se puede hacer a la hora de la comida, o bien en la noche.

PRINCIPALES ACTIVIDADES

B = En la cama

D= Vistiéndose, bañándose, etc.

S1= sentado tranquilamente (en el hogar, en el trabajo, en el carro).

S2= sentado activamente (cociendo, escribiendo a máquina, tejiendo, etc.)

H1= Trabajo ligero en la casa (cocinando, sacudiendo, lavando platos, planchando, barriendo, etc.)

H2 = Trabajo pesado en la casa (limpiando ventanas, puliendo pisos, cambiando las camas, etc.)

St = Parándose y moviéndose (en el hogar, en el trabajo, etc.)

W1 = Caminando despacio (incluye ir de compras)

W2= Caminando a paso razonable.

Más adelante se proporcionan categorías extras de actividades específicas que no están incluidas en la lista anterior y que pueden tomar una parte razonable de su tiempo.

p = Deporte, especificando cada deporte que practique, ejemplo, base ball, foot ball, nadar, etc.

p1=

p2=

p3 =

/o = Trabajando. Formando las nuevas categorías si sus actividades no están incluidas en la lista principal. Por ejemplo: Pintando, haciendo zanjas, etc.

/o1=

/o2=

= Cualquier otra actividad no mencionada en la lista principal. Por ejemplo: jardinería, reparación de carros, etc.

=

=

=

=

Fecha:

Hora:	0-15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min
00.00				
01.00				
02.00				
03.00				
04.00				
05.00				
06.00				
07.00				
08.00				
09.00				
10.00				
11.00				
12.00				
13.00				
14.00				
15.00				
16.00				
17.00				
18.00				
19.00				
20.00				
21.00				
22.00				
23.00				

Fecha:

Hora:	0-15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min
00.00				
01.00				
02.00				
03.00				
04.00				
05.00				
06.00				
07.00				
08.00				
09.00				
10.00				
11.00				
12.00				
13.00				
14.00				
15.00				
16.00				
17.00				
18.00				
19.00				
20.00				
21.00				
22.00				
23.00				

Fecha:

Hora:	0-15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min
00.00				
01.00				
02.00				
03.00				
04.00				
05.00				
06.00				
07.00				
08.00				
09.00				
10.00				
11.00				
12.00				
13.00				
14.00				
15.00				
16.00				
17.00				
18.00				
19.00				
20.00				
21.00				
22.00				
23.00				