

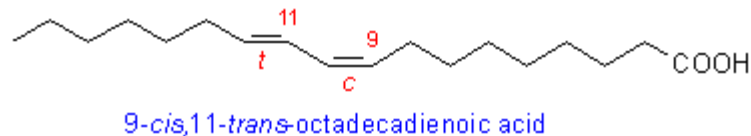
Informasjon om forskning på CLA.

Om CLA:

CLA (Conjuated Linoleic Acid), konjugert linolsyre, er naturlige fettsyrer som vi får i oss fra kosten via kjøtt og melk. CLA dannes særlig i vomma hos drøvtyggere. Derfor er de største kildene til CLA melk, ost og smør, samt kjøtt av drøvtyggere. Analyser av norsk smør viser at 0.7% av fettsyrene er CLA. Innholdet i melk, smør, yoghurt, ost, lammekjøtt og oksekjøtt ligger mellom 3.4 til 8 mg CLA per gram fett. Inntaket av CLA i et normalt norsk kosthold er beregnet til 20 –170 mg per dag.

CLA i kosttilskudd lages fra planteoljer som er særlig rike på linolsyrer (C 18:2).

Det er flere geometriske isomere former av CLA hvorav cis-9, trans-11 (se figur under) er den vanligste naturlig forekommende formen.



En annen isomer form av CLA som har vist å være biologisk aktiv er trans 10, cis 12. CLA ligner linolsyre C18:2 (cis-9, trans-12) som er en av de vanligste flerumettede fettsyrene i næringsmidler, men det at dobbeltbindingene er konjugerte gir CLA spesielle kjemiske og fysiologiske egenskaper. Kommersielle produkter av CLA inneholder normalt fra 35-40% av hver av de geometriske isomerene.

CLA ble i sin tid oppdaget som en faktor i kjøtt som kunne forebygge utvikling av kreft i forsøksdyr (1). Siden har det vært stor aktivitet i forskningen på effekter av CLA på kreft, kroppssammensetning (reduksjon av fettmasse), hjerte-karsykdommer og immunresponser.

CLA selges i dag som kosttilskudd, men også melkeprodusenter ønsker å øke innholdet av CLA i melk (2). CLA som kosttilskudd brukes for sin evne til å redusere fettmasse samtidig som muskelmassen opprettholdes eller øker.

Fysiologiske effekter av CLA:

Det er publisert svært mange vitenskapelige arbeider på CLA sine biologiske effekter, fra forsøk med cellekulturer, dyreforsøk eller gitt som kosttilskudd til mennesker. En fullstendig oversikt over alt som publiseres på CLA kan finnes på web-sidene: www.wisc.edu/fri/clarefs.htm (University of Wisconsin-Madison, Dr. Michael W. Pariza).

Det er særlig CLA sin evne til å redusere fettmassen i kroppen og beskyttelse mot kreft som har vært studert:

Reduksjon av fettmasse: Det er publisert mange studier i dyr og mennesker, også oversiktsartikler (3, 4). Det er store forskjeller i fettreducerende effekt mellom dyrearter, noe som gjør at resultater fra dyreforsøk ikke direkte kan overføres til mennesker.

Mot kreft: Dette er et svært aktivt felt hvor en mengde *in vitro* studier i cellekulturer og dyreforsøk publiseres. I dyremodeller har en funnet at CLA hemmer utvikling av kreft i hud, bryst og tykktarm (5,6). CLA hemmer også vekst av flere typer kreftceller i kultur.

Reduksjon i fettmasse med CLA observert i kliniske forsøk:

Effekten av CLA på kroppssammensetning er dokumentert gjennom en rekke kliniske studier som er publisert i internasjonale vitenskapelige tidsskrifter. Noen av de mest omfattende randomiserte, placebo-kontrollerte, dobbelt-blindede studiene er gjort i Norge. Studiene har omfattet til sammen over 500 overvektige personer og har vart fra 3 måneder til 2 år. Det var ingen begrensninger i næringsinntaket eller fysisk aktivitet, men begge deler ble registrert. Kroppssammensetning fordelt på fettmasse, beinmasse og muskelmasse ble målt med DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) som anses som en av de mest pålitelige metodene.

Studie	Antall personer	BMI (kg/m ²)	Varighet	Behandling/ placebo	Resultater for CLA gruppene Resultater for placebo i parentes
1 Berven 2000 (7)	60	27.5-39	12 uker	Gruppering: 3,4 g CLA eller 4.5 g olivenolje per dag	Kroppsfett : ↓ 3.1%
2 Blankson 2000 (8)	60	25-35	12 uker	Gruppering: 1.7, 3.4, 5.1, 6.8 g CLA eller 9 g olivenolje per dag	Kroppsfett : ↓ 0.43 til 1.7 kg Muskelmasse: ↑ 0.5 til 1.3 kg (Placebo: fett : ↑ 1.5 kg, muskel ingen endring)
3 Gaullier 2004 (9)	180	25-30	1 år	Gruppering: 3.4 g CLA-frie fettsyre eller 3.4 g CLA- triglyserider eller 4.5 g olivenolje per dag	Kroppsfett : ↓ 1.7 og 2.4 kg Muskelmasse: ↑ 0.5 og 1.3 kg (Placebo: fett : ↑ 0.2 kg, muskel ingen endring)
4 Gaullier 2005 (10)	134		1 +1 år	Fortsettelse av studien Gaullier 2004, hvor alle 3 gruppene fikk 3.4 g CLA	Kroppsfett:: ↓ 1.7 og 2.7 kg (2 år) Muskelmasse: ↑ 0.5 kg (2 år)
5 Gaullier 2007 (11)	118	28-32	6 måneder	Gruppering: 3.4 g CLA eller 4.5 g olivenolje per dag	Kroppsfett:: ↓ 1.5 kg Muskelmasse: ↑ 0.6 kg (Placebo: fett : ↑ 0.5 kg, muskel ↑ 0.6 kg)

Langtidsstudien på 1 år (Studie 3) viser en nedgang i fettmasse på 5.8 –7.6 % tilsvarende 1.7 – 2.4 kg fett i gruppene som fikk CLA, mens placebogruppen hadde en svak økning i fettmasse på 0.7 % tilsvarende 0.2 kg fett. Reduksjonen i kroppsfettet som ble oppnådd i studie 3 etter 1 år holdt seg i enda ett år (studie 4) når forsøkspersonene tok CLA. De som gikk fra 1 år med

placebo til 1 år med CLA fikk redusert fettmassen med 5.7 % tilsvarende 1.7 kg fett. Samtidig viser forsøkene at muskelmassen (muskler og bindevev) øker i CLA gruppene. Dette er en viktig egenskap ved CLA som gjør den egnet til i kombinasjon med trening og fysisk aktivitet å redusere fettmassen samtidig som muskelmassen opprettholdes eller økes.

Det er også gjort studier som har sett på om CLA kan bidra til å opprettholde et vekttap etter en slankekur. Det er en kjensgjerning at slankekurer med lavkaloridietter kan gi en vektreduksjon på kort tid, men som oftest gjenopprettes opprinnelig vekt når dietten er avsluttet. En varig vektreduksjon blir dermed ikke oppnådd. I en av studien gikk forsøkspersonene først 8 uker på lavkaloridiett og gikk ned 10 kg i vekt. Deretter ble de fordelt på CLA eller placebo og fulgt opp i 1 år, i den perioden la de på seg 4 kg. Det ble ikke registrert noen forskjell i vektøkning mellom gruppene (CLA/ placebo). Måling av kroppsammensetning viste at CLA-gruppen hadde en mindre økning i fettmassen (2.1 kg) enn placebo (2.7 kg) under vektøkningen, men forskjellen var ikke signifikant. CLA ser ikke ut til å kunne bidra til å vedlikeholde vekttapet etter rask slanking, men det er mulig at CLA bidrar til å redusere andelen fett under vektøkningen. Dette er også bekreftet i en annen tilsvarende studie **(13)**.

Det at en enkel fettsyre som CLA kan gi reduksjon i fettmassen hos mennesker er interessant i seg selv, og reduksjonen i fettmasse er ikke ubetydelig. Det er mye fokus på overvektsepidemien som årsak til sykdom, og det er også klart at overvekten i stor grad utgjør for mye fett. CLA påvirker i mindre grad kroppsvekt da reduksjonen i fettmasse følges av en økning i muskelmassen.

Virkningsmekanisme for reduksjon av fettmasse.

Mekanismen bak CLA sin evne til å redusere fettmasse i kroppen er ikke etablert, men flere hypoteser er foreslått:

- CLA induserer celledød (apoptose) i fettvev **(14)**
- CLA hemmer enzymet lipoprotein lipase og øker aktiviteten av enzymet carnitin palmitoyltransferase, noe som reduserer lagrene av triglyserider i fettvev **(15)**
- CLA binder til kjernereseptoren PPAR- γ og nedregulerer produksjonen av leptin-hormonet som fører til redusert lagring av triglyserider **(16)**
- CLA gir økt energiforbruk gjennom økt forbrenning av fettsyrer i muskel-og fettvev **(17,18)**

CLA som kosttilskudd inneholder en lik blandingen av de to isomerene cis-9, trans-11 og trans-10, cis-12. Det er også gjort studier hvor de rene isomerene er testet. I mus reduserer trans-10, cis-12 isomerer fettvev **(19)**, mens cis-9, trans-11 isomerer ikke gjør det. Også i rotte er trans-10, cis-12 isomerer funnet å være den aktive i å redusere fettmasse **(20)**. Det er stor forskjell på effekt målt i mus og mennesker. I mus kan en få en reduksjon på 60% av kroppsfett ved å blande 0.5% CLA i fôret **(21)**. I rotte, hamster, gris, kylling eller mennesker er effekten mindre.

Er CLA sikkert i bruk:

Data fra langtidsstudier med kommersielle kosttilskudd viser at CLA er trygt å bruke til friske overvektige personer (**9,10,11,12,22**). I disse studiene er en lang rekke av de vanligst markørene for endringer i kroppen målt: blodtrykk, leverenzymmer, glukose, insulin, HbA1c (glykosylert hemoglobin), triglyserider, kolesterol, LDL, HDL, CRP (C reaktivt protein), leukocytter, blodplater osv. Bivirkninger som ble funnet var plager i mage-tarm som forstoppelser og diaré hos noen personer, men disse plagene var midlertidige og forekomsten var likt fordelt i CLA og placebo gruppen.

En oversiktsartikkel i Tidsskrift for Den norske lægeforening om helserisiko av CLA produkter er publisert (**23**). Hovedbudskapet i artikkelen er at gravide eller ammende kvinner ikke bør bruke CLA som kosttilskudd. Dette er fornuftig da CLA kan føre til reduksjon i fettinnholdet i morsmelken. Det ble også antydnet at CLA tilskudd kunne være ugunstig for personer med metabolsk syndrom. Bakgrunnen for dette studier hvor den rene trans-10, cis-12 isomeren av CLA ble gitt til personer klassifisert med metabolsk syndrom¹. Studiene viser til en negativ effekt av trans-10, cis-12 isomeren ved en økning av insulinresistens, C-reaktivt protein (CRP) og isoprostan (8-iso-PGF_{2α}) som er brukt som markør for lipidperoksidering (**24,25**). Imidlertid, i de samme studier, gir kommersielt CLA (lik blanding av isomere) ingen signifikant økning av insulinresistens eller CRP sammenlignet med placebo. Økningen i isoprostan er signifikant også for CLA blandingen, men mye mindre enn for den rene trans-10, cis-12 isomeren. I en annen artikkel fra samme gruppe ble personer med metabolsk syndrom gitt 4.2 g CLA per dag i 4 uker. I denne studien var konklusjonen at CLA minsker mengden bukfett uten andre effekter på risikofaktorer for hjerte-karsykdommer (serumlipider, insulin, glukose) (**26**). At kommersielt tilgjengelig CLA ikke påvirker insulinresistens hos friske overvektige er bekreftet i en senere studie med samme euglycemic hyperinsulinemic clamp metode som Riserius brukte (**27**). I flertallet av kliniske studier med CLA er det ikke gjort funn som tyder på at CLA som kosttilskudd påvirker glukosemetabolismen.

Konklusjon: Gravide og ammende bør ikke bruke CLA fordi fettnivået i morsmelk kan reduseres.

Referanser:

1. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. (1987) Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*; 8: 1881-7.
2. <http://www.melk.no/Article.aspx?artid=6981>

¹ Metabolsk syndrom er et samlebegrep for en rekke tilstander som overvekt (spesielt stort midjemål), høyt blodtrykk, høyt nivå av triglyserider i blod, lavt nivå av HDL (det "gode" kolesterol), høyt blodsukker og noen definisjoner har med høyt insulinnivå, økt utskillelse av albumin i urinen (albuminuria), eller forhøyet CRP. Metabolsk syndrom er forbundet med forhøyet risiko for hjerte-karsykdommer. For å bli kategorisert med metabolsk syndrom må en person tilfredstille 3 av kriteriene.

3. Larsen TM, Tiubro S, Astrup A. (2003) Efficacy and safety of dietary supplements containing conjugated linoleic acid (CLA) for the treatment of obesity- evidence from animal and human studies. *J Lipid Res*; 44: 2234-41
4. Terpstra AHM. 2004 Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr*; 79: 352-61.
5. Belury MA. (2002) Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr*; 132: 2995-8
6. Belury MA. (2002) Dietary conjugated linoleic acid in health: Physiological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr*; 22: 505-31
7. Berven G, Bye A, Hals O, Blankson H, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. (2000) Safety of conjugated linoleic acid (CLA) in overweight or obese human volunteers. *Eur.J.Lipid Sci.technol*; 102: 455-62.
8. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. (2000) Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J.Nutr*; 130: 2943-8.
9. Gaullier JM, Halse J, Høye K, Kristiansen K, Fagerun H, Vik H, Gudmundsen O. (2004) Conjugated linoleic acid (CLA) supplementation for one year reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *Am.J.Clin.Nutr*; 79: 1118-25.
10. Gaullier JM, Halse J, Høye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmundsen O. (2005) Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J.Nutr*; 135: 778-84.
11. Gaullier JM et al. (2007) Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decrease in overweight and obese. *British Journal of Nutrition*; 97: 550-560.
12. Larsen TM et al. (2006) Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am J Clin Nutr*; 83: 606-12.
13. Kamphuis et al. 2003. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *In J Obes Relat Metab Disord*; 27: 840-7.
14. Evans M., Geigerman C, Cook J, Curtis L, Kuebler B, McIntosh M. (2000) Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids*; 35, 899-910.
15. Park Y. & Pariza M. (2001) Lipoxygenase inhibitors inhibit heparin-releasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance body fat reduction in mice by conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta*; 1534, 27-33

16. Granlund L, Juvet L, Pedersen J, Nebb H (2003) Trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPARgamma modulator. *J Lip Res*; 44, 1441-1452.
17. West D, DeLany J, Camet P, Blohm F, Truett A, Scimeca J (1998) Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol*; 275: R667-R672
18. Terpstra A (2001) Differences between humans and mice in efficacy of the body fat lowering effect of conjugated linoleic acid: role of metabolic rate. *J Nutr*; 131: 2067-2068
19. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, Cui L, Yu M, Combatsiaris T, Galuska D, Bauman DE, Barbano DM, Charron MJ, Zierath JR, Houseknecht KL. (2001) Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose-tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes*; 50: 1149-57
20. Wang Y-M, Nagao K, Inoue N, Ujino Y, Shimada Y, Nagao T, Iwata T, Kamegai T, Yamauchi-Sato Y, Yanagita T. (2006) Isomer-specific anti-obese and hypolipidemic properties of conjugated linoleic acid in obese OLETF rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*; 70: 355-362
21. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. (1999) Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*; 34: 235-41
22. Whigham LD, O'Shea M, Mohede ICM, Walaski HP, Atkinson RL. (2004) Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. *Food and Chemical Toxicology*; 42: 1701-1709
23. Haugen M, Alexander J (2004) Kan konjugerte linolsyrer i CLA-produkter løse overvektproblemer?. *Tidsskrift for Den norske lægeforening*; 124: 3051-4.
24. Riserus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. (2002) Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes care*; 25:1516-21.
25. Riserus U, Basu S, Jovinge S, Nordin Fredrikson G, Årnlöv J, Vessby B. (2002) 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*; 106: 1925-9
26. Riserus U, Berglund L, Vessby B. (2001) 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 Metab Disord*; 25: 1129-35
27. Syvertsen C et al (2006) The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. *In J Obes (Lond)*; Oct 10 (Epub ahead of print)