

Effet anti-obésité des CLA : mythe ou réalité ?

Annie QUIGNARD-BOULANGÉ¹
Jean-Christophe BOUTHEGOURD²
Laurent YVAN-CHARVET¹
Patrick EVEN²
Philippe BESNARD³
Jean-Charles MARTIN⁴

¹ INSERM U465, Centre biomédical
des Cordeliers, 15 rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06.

Tél. : (33) 1 42 34 69 01

Fax : (33) 1 40 51 85 86

<quignard@bhdc.jussieu.fr>

² INRA UMR914, Institut national agronomique
Paris-Grignon,

F75231 Paris cedex 05

³ UMR 5170 CNRS-CESG/INRA/Université
de Bourgogne, ENSBANA, 21000 Dijon

⁴ UMR INSERM 476/INRA 1260, Faculté de
médecine La Timone, 27 bd Jean Moulin,
13385 Marseille cedex 5

Les acides gras conjugués (*Conjugated Linoleic Acids*, CLA) sont connus pour posséder des propriétés biologiques très diversifiées. Ces propriétés sont à l'origine de l'intérêt récent porté à ces acides gras en vue de leur utilisation en santé humaine. Récemment, sur le marché sont arrivés des suppléments alimentaires dont les effets anti-obésité et anti-diabétique ont fait l'objet d'allégations. En effet, il a été montré que les CLA opéraient des changements de la composition corporelle aboutissant à une réduction de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre dans différentes espèces animales [1]. En revanche, les propriétés anti-obésité des CLA n'ont pas été clairement mises en évidence chez l'Homme.

Effets des CLA sur la composition corporelle chez l'animal

L'analyse des effets dans différentes espèces souligne une grande disparité dans la sensibilité des animaux aux CLA. En 1997, Park *et al.* ont été les premiers à mettre en évidence qu'un apport alimentaire de 0,5 % d'un mélange des isomères 9c-11t et 10t-12c pendant un mois provoquait une réduction de la masse grasse [2]. Dans une autre étude, ils ont pu mettre en évidence que cet effet anti-obésité était plus particulièrement imputable à l'isomère 10t-12c (figure 1) [3].

Abstract: Conjugated linoleic acids (CLA) are positional and geometric isomers of linoleic acid. Inclusion of CLA in the diet provokes a rapid and marked decrease in body weight gain and adiposity in mice leading to a lipotrophic syndrome. However, CLA supplementation raised fasting blood glucose and insulin concentrations and was associated with severe insulin resistance and liver steatosis. Conflicting results have been reported with regard to reduction of fat mass in humans. We have reviewed the publish literature regarding the effect of CLA on body composition in humans and animal models. These studies indicate that t10-c12 was the isomer that reduced adipose fat storage, however it also increased insulin resistance and liver steatosis. Although significant benefit to humans from dietary CLA supplementation is questionable, it may create several health risks in both animals and humans. The potential mechanisms by which CLA inhibits lipid storage capacity in adipocytes are presented and discussed in this review.

Key words: obesity, adipocyte, lipogenesis, lipotrophic diabetes, liver steatosis

On note aussi que cette réduction de la masse grasse s'accompagne d'un effet anabolisant sur le muscle (figure 1). Chez la souris, l'effet lipodystrophique des CLA soit du mélange des deux isomères soit de l'isomère 10t-12c est caractérisé par une stéatose hépatique et une hyperinsulinémie massive [4]. Toutefois,

l'apport lipidique alimentaire est un facteur important pour cet effet. En effet, l'augmentation du pourcentage de lipides dans la ration alimentaire permet de protéger la souris contre l'effet lipotrophique des CLA (figure 2) [5].

On observe aussi un effet bénéfique des CLA chez les animaux nourris avec un régime hyper-

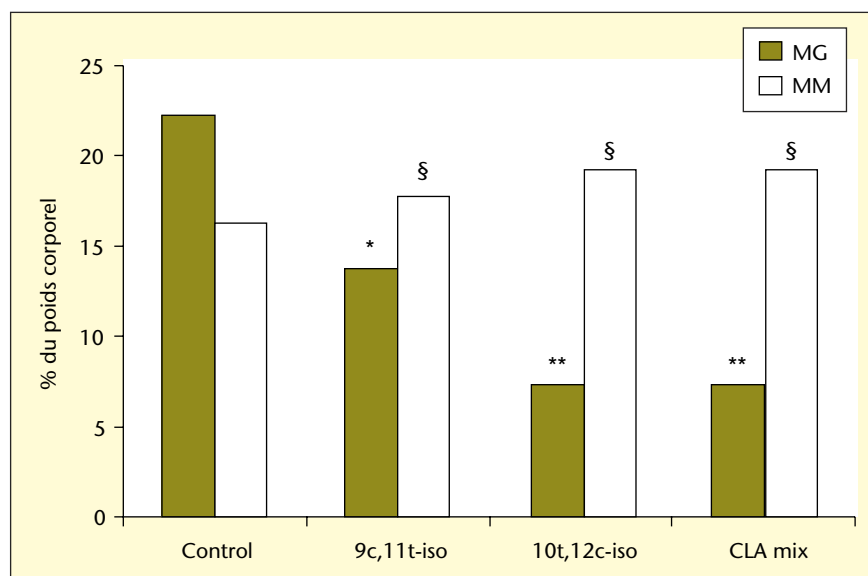


Figure 1. Effet d'un régime enrichi en isomères 9c-11t et 10t-12c ainsi que d'un mélange (50/50) des isomères sur la composition corporelle chez la souris. MG = masse grasse ; MM = masse maigre ; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$: effet significatif sur la masse grasse ; § $P < 0,05$ p : effet significatif sur la masse maigre (d'après Park *et al.*, 1999).

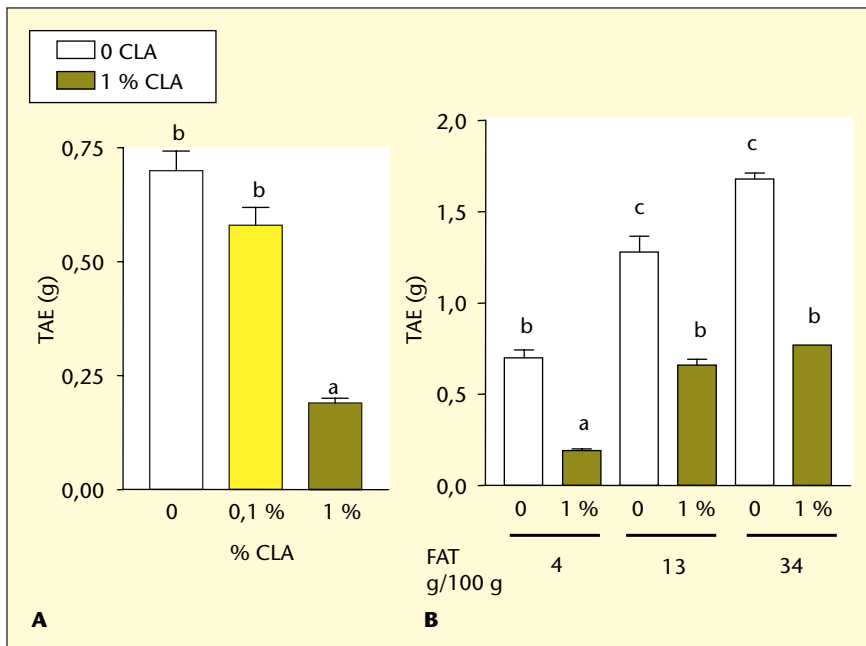


Figure 2. Influence de l'apport lipidique sur la lipodystrophie induite par le mélange de CLA chez la souris. A : Effet d'un régime enrichi avec 0,1 et 1 % de CLA pendant 5 mois sur le poids du tissu adipeux epididymaire (TAE). B : Effet d'un régime enrichi en lipides (4, 13 et 34 g/100 g de régime) avec 0 et 1 % de CLA pendant 5 mois (d'après Tsuboyama-Kasaoka et al., 2003).

lipidique puisque ces animaux ne développent pas d'obésité en réponse à ce régime (figure 2). D'autres études ont confirmé ces résultats montrant que les CLA réduisent l'accumulation de la masse grasse indépendamment de l'apport lipidique [6, 7]. Ces résultats sont à prendre en considération afin de distinguer un effet bénéfique ou anti-obésité et un effet délétère ou lipodystrophique. Chez la souris, la disparition de la masse adipeuse conduit à un syndrome de diabète lipoatrophique [7]. Cet effet paradoxal pourrait s'expliquer par les modifications du taux de leptine circulante [8, 9]. La leptine joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique et il est raisonnable de penser que la réduction de leptine plasmatique modifie la sensibilité à l'insuline [10]. En fait, l'administration de doses physiologiques de leptine conduit à une disparition du syndrome lipoatrophique [11, 12]. Afin de mieux comprendre le rôle de la leptine dans ce syndrome, nous avons étudié l'effet des CLA chez la souris *ob/ob*, dépourvue de leptine fonctionnelle. Cette étude nous a permis de mettre en évidence que les CLA provoquent une fonte du tissu adipeux chez la souris *ob/ob*, avec, cependant, une cinétique plus lente que chez la souris non obèse (J.C. Martin, Ph. Besnard, A. Quignard-Boulangé, en cours de publication). Ainsi, l'effet anti-obésité est manifeste chez la souris *ob/ob* indépendamment de variation de la leptine. En revanche, la forte diminution d'adiponectine, une autre adipokine dont le rôle dans le contrôle de l'homéostasie glucidi-

que est avéré, pourrait jouer un rôle dans l'aggravation de l'hyperinsulinémie et de la stéatose hépatique chez ces souris *ob/ob*. Au cours de cette étude, nous avons aussi observé une réversibilité de l'effet anti-obésité des CLA. En effet, les animaux soumis à un régime avec 1 % d'un mélange d'isomères pendant 10 semaines puis un régime en l'absence de CLA pendant 4 semaines ont une restauration partielle de leurs masses adipeuses (figure 3).

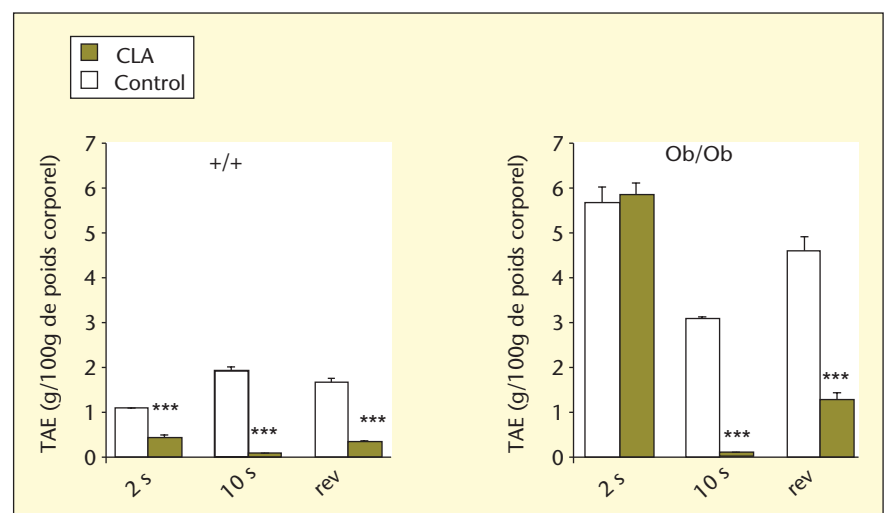


Figure 3. Effet d'un régime enrichi en CLA(1%) sur le tissu adipeux epididymaire chez la souris obèse (*ob/ob*) et non obèses (+/+). Les animaux ont été étudiés après 2 (2s), 10 (10s) semaines de régime puis après réversion (rev). La réversion correspond aux souris nourries avec 1 % de CLA pendant 10 semaines suivies de 4 semaines d'alimentation sans CLA.

Concernant l'effet anti-obésité des CLA, on observe une grande différence de sensibilité selon les espèces [13]. La souris est l'espèce la plus sensible puisqu'un apport de 0,5 % conduit à une réduction de 40 % à 80 % de la masse grasse [7]. Une réduction des dépôts adipeux est aussi observée chez le rat mais avec un apport en CLA supérieur (1,5 %) et des effets moindres. En revanche, chez le rat obèse, un apport à 0,5 % de CLA pendant 5 semaines augmente le poids des tissus adipeux [14]. Chez le porc ou le hamster, les résultats sont controversés et l'effet anti-obésité reste faible [15-18]. Ainsi des conditions expérimentales, telles que l'âge, l'espèce, l'état métabolique du modèle animal, tout comme la dose, l'isomère et la durée de traitement, doivent être prises en considération pour statuer sur le potentiel anti-obésité des CLA.

Effets des CLA sur la composition corporelle chez l'homme

L'analyse des effets chez l'Homme montre qu'il est difficile de savoir si les CLA ont une action sur la régulation de la masse grasse. La figure 4 montre l'effet de l'administration du mélange d'isomères à différentes doses chez des patients obèses pendant 3 mois. On observe une diminution de la masse grasse dès la dose la plus faible et une augmentation de la masse maigre à la plus forte dose [19].

Cet effet anabolisant sur la masse maigre peut être expliqué par une augmentation spontanée de l'activité physique intensive chez les patients recevant la dose la plus forte.

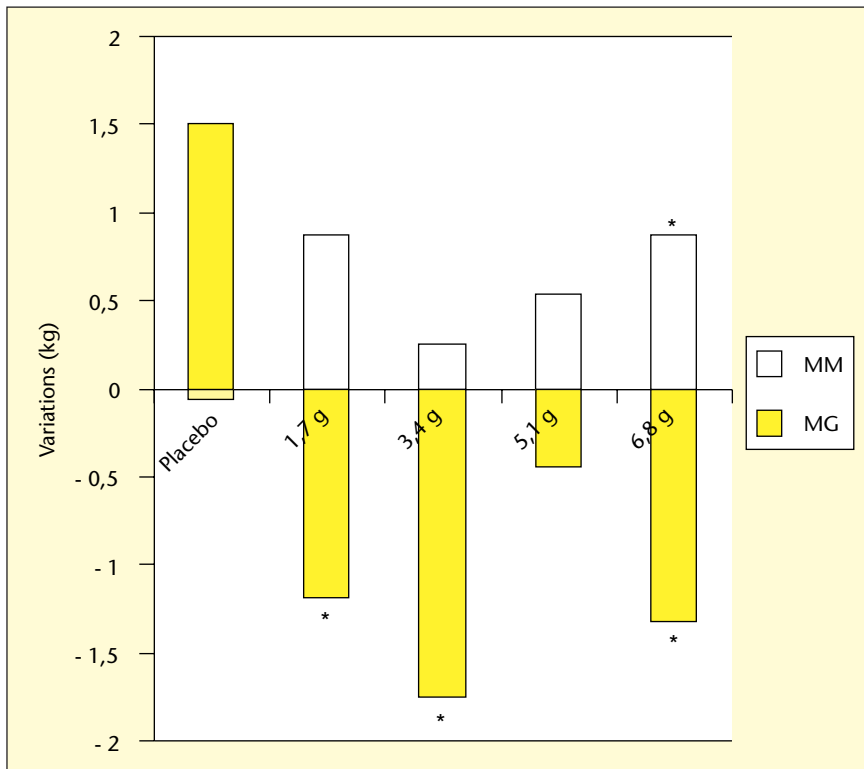


Figure 4. Effet d'une administration de quantité croissante de CLA pendant 12 semaines sur la composition corporelle de 60 patients présentant un IMC > 30. MM : masse maigre. MG : masse grasse (d'après Blankson *et al.*, 2000).

En fait, il n'existe pas de consensus sur un effet bénéfique des CLA sur le contrôle de la masse grasse. Le *tableau 1* montre les résultats contradictoires obtenus sur la composition corporelle dans différentes études.

On remarque que chez les sujets non obèses (BMI < 25), la majorité des études montre une absence d'effet, à l'exception de l'étude de Thom dans laquelle l'augmentation de l'acti-

tivité physique peut expliquer la diminution de la masse grasse obtenue par ce traitement [20]. Chez les sujets obèses, la majorité des études décrit un effet bénéfique des CLA lié à une diminution de la masse grasse. On doit souligner que l'estimation des effets des CLA fait appel à différentes technologies qui ne sont pas toujours adaptées. En effet, les variations du poids corporel, du BMI, du % de masse grasse

ou de la répartition de la masse grasse ne permettent pas d'estimer de manière identique si les CLA produisent ou non une réduction de la masse grasse. Une étude récente portant sur 180 sujets montre que l'administration de 3,6 g/jour pendant 12 mois aboutit à une diminution de 5 % de la masse grasse corporelle [21]. Comme chez l'animal, on attribue les effets anti-obésité des CLA à l'isomère 10t-12c et la dose nécessaire du mélange des isomères varie entre 0,6 à 6 g par jour. Une étude montrant une corrélation négative entre la teneur plasmatique en isomère 10t-12c et la leptine circulante est en accord avec un effet isomère spécifique sur le contrôle de la masse grasse [22]. Concernant l'isomère 9c-11t, le groupe de Vessby a étudié l'effet de cet isomère sur un petit nombre de patients présentant une obésité de type androïde [23]. Cette étude montre qu'un traitement de 3 g/jour de 9c11t pendant 12 semaines provoque un gain de poids de plus de 1 kg associé à une réduction de 15 % de la sensibilité à l'insuline suggérant que l'isomère 9c-11t aurait des effets délétères sur la sensibilité à l'insuline et le BMI. À l'opposé, une étude comparative des deux isomères montre qu'il n'y a pas d'effet des isomères sur le BMI ou la masse grasse quelle que soit la dose administrée [24, 25]. Un point important serait aussi de savoir si les CLA peuvent s'opposer au « rebond » d'obésité suivant l'arrêt d'une restriction calorique. L'étude de Kamphuis *et al.* montre qu'un complément de 1,8 ou 3,6 g par jour pendant 13 semaines ne permet pas un maintien du poids corporel mais la diminution du pourcentage de masse grasse persiste, cet effet étant lié au regain de masse maigre [26].

Afin de mieux appréhender l'effet des CLA, la question se pose de savoir comment l'administration de mélange de CLA modifie les taux

Tableau 1. Effets des CLA sur la composition corporelle chez l'Homme.

Sujets	Nombre	IMC	Traitement g/ j	Durée	Effets	Référence
F	17	< 25	1,2	9 sem	0 effet	Zambell, 2000
H/ F	50	< 25	3,2	12 sem	↓3,8% MG	Smedman, 2001
H	23	< 25	2,4 + exerc	4 sem	0 effet	Kreider, 2002
H/ F	10/ 10	< 25	1,8	12 sem	↓4% MG	Thom, 2001
H/ F	180	< 30	3,6	12 mois	↓5%MG	Gaulier, 2004
H/ F	14/ 10	< 30	0,7 - 1,4	4 sem + 4 sem	↓%MG, MG	Mougios, 2001
F	60	< 30	2,1	45 jours	0 effet	Pedridou, 2003
H	90	< 30	1,5 - 3 (9c11t vs10t12c)	18 sem	0 effet	Malpuech-Brugère, 2004
H/F	80	> 30	2,7	6 mois	Effet Exerc	Atkinson, 1999
H/F	24	> 30	3,2	4 sem	↓diam abdo	Riserus, 2001
H/F	60	> 25 et < 35	1,7-6,8	12 sem	↓MG	Blankson, 2000
H/F	60	<35 VLDC	1,8-3,6	13 sem	↓%MG, ↑MM	Kamphuis, 2003
H	25	> 30	2,5 (9c11t)	12 sem	↑PC, ↑IMC	Riserus, 2004
H	49	> 30	0,6-2,4 - (9c11t vs10t12c)	13 mois	0 effet	Tricon, 2004

Exerc : exercice physique ; VLDC : diète hypocalorique ; le traitement correspond à une quantité du mélange de CLA ou des isomères 9c11t et 10t12c. IMC : indice de masse corporelle ; PC : poids corporel ; MG : masse grasse ; MM : masse maigre.

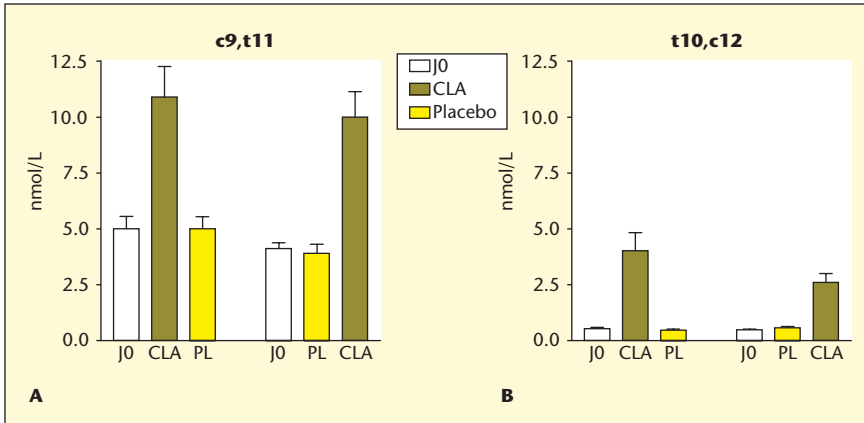


Figure 5. Effet d'un supplément en CLA sur l'incorporation des isomères 9c-11t (A) et 10t-12c (B) dans les triglycérides sériques. L'étude randomisée en double aveugle a porté sur 16 femmes non obèses (IMC = 23) après un apport journalier de 1,5 g du mélange de CLA pendant 45 jours (d'après Pedridou et al., 2000).

circulants des isomères. Une étude en double aveugle montre que l'administration de 1 g/jour du mélange d'isomères pendant 45 jours augmente le taux de chaque isomère dans les triglycérides et les phospholipides circulants (figure 5) [27]. Cet enrichissement est réversible puisqu'il disparaît après 15 jours suivant l'arrêt du traitement [27]. Plusieurs études *in vitro* ont démontré que les CLA et en particulier l'isomère 10t-12c ont pour cible l'adipocyte en inhibant l'accumulation des lipides intracellulaires. Il serait intéressant d'avoir des données sur la capacité d'incorporation des CLA dans le tissu adipeux et comment elle est modifiée lors d'une augmentation des apports journaliers.

Mécanismes d'action de l'effet anti-obésité des CLA : effets sur l'adipocyte

Les mécanismes physiologiques de l'effet anti-obésité sont encore mal connus. *In vitro*, des études montrent une diminution du stockage lipidique dans les adipocytes cultivés en présence de CLA [2, 3, 28]. Cet effet sur la diminution des triglycérides est spécifique du t10-c12 et s'accompagne d'une réduction de la taille cellulaire [29]. Ainsi une réduction de la taille adipocytaire plutôt que du nombre pourrait contribuer à la réduction de la masse grasse. Cette observation a été vérifiée *in vivo* et Tsuboyama-Kasaoka et al. montrent que le tissu adipeux de souris nourries avec 1 % de CLA a un plus grand nombre de petites cellules et un plus petit nombre de grosses [30]. Chez le rat, la diminution des dépôts adipeux est aussi liée à une diminution de la taille adipocytaire [31, 32]. La figure 6 montre que, chez la souris, les CLA modifient la distribution des diamètres adipo-

cytaires et que cet effet est partiellement réversible après l'arrêt du traitement (J.C. Martin, Ph. Besnard, A. Quignard-Boulangé, résultats en cours de publication). Les mécanismes cellulaires impliqués dans l'effet des CLA ne sont pas clairement établis. La figure 7 schématise les différentes voies du métabolisme adipocytaire impliquées dans cette réduction du stockage des lipides [33]. L'ensemble des études *in vitro* menées sur des lignées préadipocytaires ou sur des cultures primaires de préadipocytes montre que l'isomère 10t-12c réduit l'entrée des acides gras via une forte inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) [34]. Cet isomère diminue aussi l'entrée du glucose et la voie de la lipogé-

nèse *de novo* (diminution de la stéaroyl-CoA désaturase 1) [35]. Différentes études montrent également que le stockage lipidique dans les adipocytes pourrait aussi être limité par une augmentation de la lipolyse et de l'oxydation des acides gras par les CLA [1, 3, 36]. En outre, l'isomère 10t-12c inhibe le processus de différenciation adipocytaire via une diminution de l'expression de PPAR γ [37-40]. Ainsi, les multiples effets sur la différenciation et le métabolisme adipocytaire concourent à limiter le stockage lipidique adipocytaire. Des études *in vitro* suggèrent que l'isomère 10t-12c provoque une apoptose des préadipocytes [30]. Les résultats *in vivo* ne plaident pas en faveur de cet effet apoptotique puisque le nombre d'adipocyte reste identique chez le rat [31] et qu'après arrêt du supplément en CLA, le nombre d'adipocytes augmente à nouveau chez la souris *ob/ob* (J.C. Martin, Ph. Besnard, A. Quignard-Boulangé, résultats en cours de publication).

Conclusion

Chez l'Homme, il n'existe pas de consensus sur la réduction de la masse adipeuse et l'effet anti-obésité est encore contestable. De plus, dans les études montrant un effet anti-obésité, cet effet est très modéré, même après un an de traitement. Il est vraisemblable qu'il s'agisse plus d'une modification de la répartition de la masse grasse que d'une réelle diminution de celle-ci. Il est possible que la modicité voire l'absence d'effet du 10t-12c sur la composition corporelle chez l'Homme soit liée à la dose

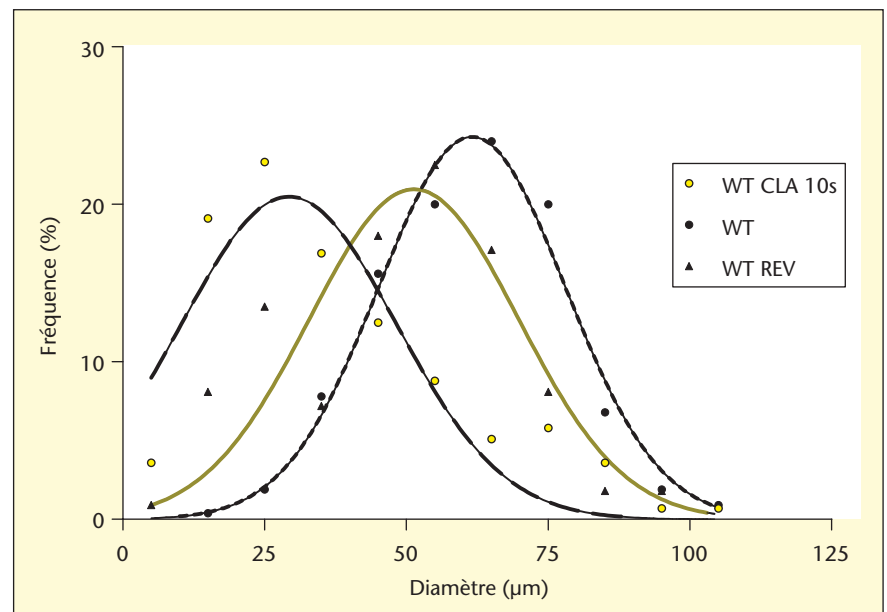


Figure 6. Réversibilité des effets d'un régime enrichi en CLA sur la fréquence de distribution des diamètres adipocytaires chez la souris non obèse. WT : controls ; WT CLA 10s : souris après 10 semaines de supplémentation ; WT REV : après réversion.

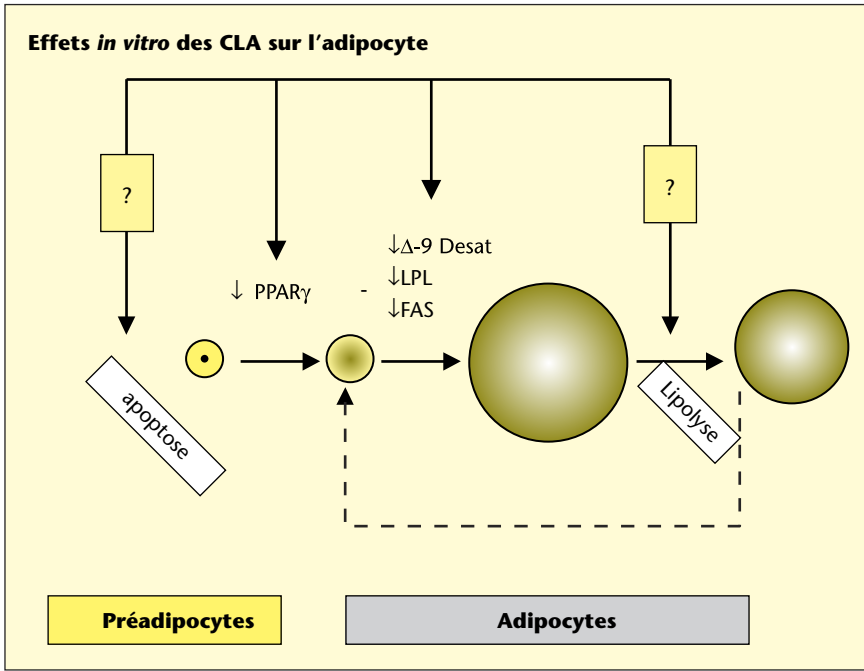


Figure 7. Multiples cibles de l'isomère 10t-12c sur la différenciation et le métabolisme de l'adipocyte (d'après Pariza, 2001).

administrée et/ou aux apports lipidiques nutritionnels. Si on ajuste la dose en fonction du poids corporel, l'apport en CLA chez la souris est 20 fois supérieur à celle administrée à l'homme. Les études chez l'animal ont permis de montrer des effets délétères des CLA (diabète lipoatrophique) chez des animaux soumis à un régime pauvre en lipides. D'un point de vue nutritionnel, l'extrapolation du modèle animal à l'Homme n'est pas pertinente. Toutefois, une étude récente montre que l'isomère 10-12 provoque de façon paradoxale une diminution à la fois de la masse grasse et de la sensibilité à l'insuline chez des patients obèses. Ainsi l'intérêt de l'utilisation de compléments alimentaires en vue d'un contrôle de la masse adipeuse chez les sujets en surpoids ou obèses demande à être confirmé et faire l'objet d'un suivi médical.

RÉFÉRENCES

- EVANS M, BROWN J, MCINTOSH M. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2002 ; 13 : 508.
- PARK Y, ALBRIGHT KJ, LIU W, *et al.* Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997 ; 32 : 853-8.
- PARK Y, ALBRIGHT KJ, STORKSON JM, *et al.* Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid. *Lipids* 1999 ; 34 : 228-43.
- CLEMENT L, POIRIER H, NIOT I, *et al.* Dietary trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 1400-9.
- TSUBOYAMA-KASAOKA N, MIYAZAKI H, KASAOKA S, EZAKI O. Increasing the amount of fat in a conjugated linoleic acid-supplemented diet reduces lipodystrophy in mice. *J Nutr* 2003 ; 133 : 1793-9.
- WEST DB, DELANY JP, CAMEY PM, *et al.* Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : R667-R672.
- WANG YW, JONES PJ. Conjugated linoleic acid and obesity control : efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 ; 28 : 941-55.
- YAMASAKI M, MANSHO K, OGINO Y, *et al.* Acute reduction of serum leptin level by dietary conjugated linoleic acid in Sprague-Dawley rats. *J Nutr Biochem* 2000 ; 11 : 467-71.
- TAKAHASHI Y, KUSHIRO M, SHINOHARA K, IDE T. Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002 ; 133 : 395-404.
- KAMOHARA S, BURCELIN R, HALAAS JL, *et al.* Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997 ; 389 : 374-7.
- EBIHARA K, OGAWA Y, MASUZAKI H, *et al.* Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipodystrophic diabetes. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1440-8.
- SHIMOMURA I, HAMMER RE, IKEMOTO S, *et al.* Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999 ; 401 : 73-6.
- MOYA-CAMARENA SY, BELURY MA. Species differences in the metabolism and regulation of gene expression by conjugated linoleic acid. *Nutr Rev* 1999 ; 57 : 336-40.
- SISK MB, HAUSMAN DB, MARTIN RJ, AZAIN MJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces adiposity in lean but not obese Zucker rats. *J Nutr* 2001 ; 131 : 1668-74.
- MULLER HL, STANGL GI, KIRCHGESSNER M. Energy balance of conjugated linoleic acid-treated pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 1999 ; 81 : 150-6.
- OSTROWSKA E, MURALITHARAN M, CROSS RF, *et al.* Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. *J Nutr* 1999 ; 129 : 2037-42.
- 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.
- BOUTHEGOURD JC, EVEN PC, GRIPOIS D, *et al.* A CLA mixture prevents body triglyceride accumulation without affecting energy expenditure in syrian hamsters. *J Nutr* 2002 ; 132 : 2682-9.
- BLANKSON H, STAKKESAD JA, FAGERTUN H, *et al.* Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000 ; 130 : 2943-8.
- THOM E, WADSTEIN J, GUDMUNDSEN O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *Int Med Res* 2001 ; 29 : 392-6.
- GAULLIER JM, HALSE J, HOYE K, *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.
- 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 : 2575-2605.
- RISERUS U, VESSBY B, ARNLOV J, BASU S. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 279-83.

24. MALPUECH-BRUGERE C, VERBOEKET-VAN DE VENNE WP, MENSINK RP, *et al.* Effects of two conjugated linoleic Acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes Res* 2004 ; 12 : 591-8.
25. TRICON S, BURDGE GC, KEW S, *et al.* Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 614-20.
26. 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.
27. PETRIDOU A, MOUGIOS V, SAGREDOS A. Supplementation with CLA : isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids* 2003 ; 38 : 805-11.
28. EVANS M, GEIGERMAN C, COOK J, *et al.* Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids* 2000 ; 35 : 899-910.
29. BROWN M, EVANS M, MCINTOSH M. Linoleic acid partially restores the triglyceride content of conjugated linoleic acid-treated cultures of 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr Biochem* 2001 ; 12 : 381-7.
30. TSUBOYAMA-KASAOKA N, TAKAHASHI M, TANEMURA K, *et al.* Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1534-42.
31. AZAIN MJ, HAUSMAN DB, SISK MB, *et al.* Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. *J Nutr* 2000 ; 130 : 1548-54.
32. POULOS SP, SISK M, HAUSMAN DB, *et al.* Pre- and postnatal dietary conjugated linoleic acid alters adipose development, body weight gain and body composition in Sprague-Dawley rats. *J Nutr* 2001 ; 131 : 2722-31.
33. PARIZA MW, PARK Y, COOK ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001 ; 40 : 283-98.
34. PARK Y, STORKSON JM, ALBRIGHT KJ, *et al.* Evidence that the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 1999 ; 34 : 235-41.
35. CHOI Y, KIM YC, HAN YB, *et al.* The trans-10,cis-12 Isomer of Conjugated Linoleic Acid Downregulates Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *J Nutr* 2000 ; 130 : 1920-4.
36. BROWN JM, BOYSEN MS, CHUNG S, *et al.* Conjugated linoleic acid induces human adipocyte delipidation : autocrine/paracrine regulation of mek/erk signaling by adipocytokines. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 26735-47.
37. KANG K, LIU W, ALBRIGHT KJ, *et al.* Trans-10,cis-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR gamma expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 303 : 795-9.
38. BROWN JM, HALVORSEN YD, LEA-CURRIE YR, *et al.* 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.
39. BROWN JM, MCINTOSH MK. Conjugated linoleic acid in humans : regulation of adiposity and insulin sensitivity. *J Nutr* 2003 ; 133 : 3041-6.
40. GRANLUND L, JUVET L, PEDERSEN J, NEBB H. Trans10, cis12 conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPARgamma modulator. *J Lipid Res* 2003.