

# 비만 및 골다공증 예방에 대한 conjugated linoleic acid (CLA)의 생리활성 대사 연구

## Conjugated Linoleic Acid's Bioactivities and Action Mechanism on Obesity and Osteoporosis Prevention

김준호, 김종건, 박유현, 박연화\*

Jun Ho Kim, Jonggun Kim, Yooheon Park, Yeonhwa Park

매사추세츠 대학교 식품과학과

Department of Food Science, University of Massachusetts, Amherst

### I. 서론

#### 1. CLA의 시초

Conjugated linoleic acid (CLA)는 1987년 University of Wisconsin-Madison의 Dr.Pariza 연구팀에 의해 ground beef를 이용한 frying 온도와 시간에 따른 돌연변이 물질 형성에 대한 연구 도중 새롭게 발견되어진 항돌연변이 물질이다(1,2). 이 물질은 linoleic acid와의 구조적 유사성에 근거하여 conjugated linoleic acid로 명명되어진 후, 이의 다양한 생리활성에 대한 연구가 꾸준히 진행되어왔다. CLA는 반추동물이 섭취하는 linoleic acid로부터 반추미생물에 의해 합성되는 중간 대사산물로서 천연식품에는 미량 존재하기 때문에 현재는 주로 이를 유기합성법에 의해 생산하여 연구 또는 각종 제품개발에 이용하고 있다.

#### 2. CLA의 생리활성

CLA는 Dr. Pariza 연구팀에 의해 항암물질로서 처음 보고되어졌으며 (1,2), 이후 동맥경화 예방 (3,4), 면역기능 강화 (5,6), 성장 촉진 (7), 체지방 감소 및 근육량 강화 (8-10), 항골다공증 효능 (11-13), 지구력 강화 (14,15) 등 이의 다양한 생리활성이 밝혀져 왔다. 또한 2008년 CLA가 미국 FDA (Food and Drug Administration)로부터 GRAS (Generally Recognized As Safe) 인정을 받은 후 이의 소비는 꾸준히 증가하고 있으며, 최근 식품 첨가물 형태의 제품이 새롭게 개발 출시되고 있다.

#### 3. CLA 이성질체

CLA는 지방산의 18개 탄소사슬 구조 상의 [7,9], [8,10], [9,11], [10,12] 또는 [11,13]번 위치에 공액이중

Corresponding author: Yeonhwa Park  
Department of Food Science, University of Massachusetts, Amherst  
100 Holdsworth Way, Amherst, MA 01003  
Tel: +1-413-545-1018  
Fax: +1-413-545-1262  
e-mail: ypark@foodsci.umass.edu

결합을 가지고 있는 위치 및 기하이성질체로 분류되며, 현재까지 다양한 CLA 이성질체들이 자연계에 존재하는 것으로 밝혀졌으나 이에 대한 연구는 두 종류의 특정 이성질체들 (*cis*-9, *trans*-11과 *trans*-10, *cis*-12)에 집중되어 왔다. 반추동물로부터 유래되는 CLA는 *cis*-9, *trans*-11 이성질체이며, 이는 linoleic acid가 반추위내 미생물이 생산하는 lipase에 의해서 에스테르 결합이 가수 분해되고 다시 biohydrogenation 되는 과정에서 중간산물로 생성되며, 이때 *cis*-12 결합이 *trans*-11 결합으로 변환된다. 변환된 CLA 이성질체는 반추위내에서 직접 흡수되거나 반추미생물에 의해 vaccenic acid로 전환된 후 체세포내 delta-9 desaturase에 의해 다시 *cis*-9, *trans*-11 이성질체로 전환 될 수 있다(16-18)(그림 1). 반면, *trans*-10, *cis*-12 이성질체는 자연 식품 내 극히 미량 존재하기 때문에 현재는 주로 linoleic acid를 이용한 alkali isomerization을 통해 만들어 사용하고 있다. 현재까지 CLA에 대한 연구가 이 두 이성질체에 집중되어온 이유는 다른 CLA 이성질체들이 인간에 이로운 생리적 효능을 가지고 있지 않기 때문이라고는 말할 수 없으며, 아직 밝혀지지 않았기 때문인 것으로 사료된다. 한 가지 보고되어진 minor한 CLA 이성질체의 생리 효능은 *trans*-9, *trans*-11 CLA가 혈소판 응집을 저해한다는 것이다(19,20). *cis*-9, *trans*-11과 *trans*-10, *cis*-12 CLA 이성질체는 이들이 나타내는 생리활성 측면에서 서로 독립적이거나 상호보완 또는 길항관계를 보인다. 예로, 항암작용에서는 두 이성질체가

서로 상호보완작용을 보이는 반면(21,22), 인슐린 저항성에 대해서는 서로 길항작용을 나타낸다(23). 또한 두 이성질체들의 독립적인 생리활성에 대한 연구 보고들에 따르면, *trans*-10, *cis*-12 CLA는 체지방 감소, stearoyl-CoA desaturase의 저해 및 hepatic apolipoprotein B 분비 감소 등에 효능을 보이는 반면, *cis*-9, *trans*-11 CLA는 설치류에서 growth performance를 향상시킴이 보고된 바 있다(5,7,24-26).

## II. CLA와 항비만

### I. CLA의 항비만 효능

1995년 CLA가 동물실험에서 체지방을 감소시킨다는 것이 처음 보고된 이후(27), *trans*-10, *cis*-12 CLA의 항비만 효능이 꾸준히 연구되어 왔다. 초창기 이러한 대부분의 연구에서 유리지방산 형태의 CLA가 사용되어 왔으나, 추후 diacylglyceride 및 triacylglyceride 형태의 CLA 역시 body composition에 동일한 효능을 나타내는 것이 밝혀졌으며 또한, 지방산의 carboxyl 말단기 구조가 CLA의 지방대사 작용에 필수적임이 보고된 바 있다(28). 초창기 연구는 주로 성장속도가 빠른 어린동물을 사용하였으므로 CLA가 지방의 축적을 감소시키는 것인지 혹은 현존하는 지방을 감소시키는 것인지가 불분명하였으나, 이후 6개월 이상 된 old mice를 이용한 연구에서 CLA가

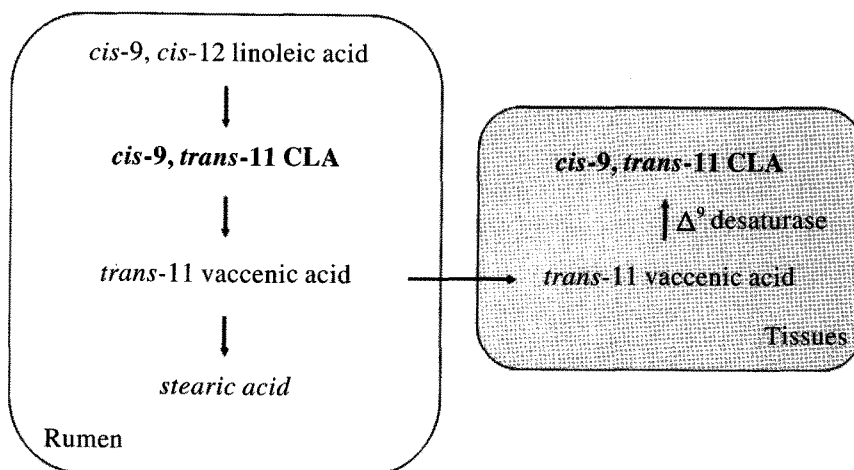


그림 1. *cis*-9, *trans*-11 CLA의 생합성 (참고문헌 16-18)

현존하는 지방량도 감소시킴이 확인되었다(29,30).

Mice에서 보여진 CLA의 체지방 감소 효능과 비교하여 상대적으로 rat(특히 male)이나 돼지, 특별히 임상실험에서 이의 효능은 상당히 제한적인 결과를 보인다(29,31,32). 동물과 임상실험에서의 이러한 차이는 사용된 CLA의 섭취량에서 비롯될 수 있다. 예로 흔히 mice 실험에서 사용되는 사료 함량 당 0.5% CLA의 양은 실제 임상에 적용 될 경우 체중 70kg 성인이 하루에 56g의 CLA를 섭취해야 하는 수준이며(22), 실제로 임상실험에 사용되었던 CLA 함량은 이보다 훨씬 낮은 하루 0.7~6.8g 내의 범위로 조사되었다(33,34). 또한 mice는 다른 동물 종과 비교하여 훨씬 더 높은 fat turnover 능력을 가지고 있으며, 동물 및 임상실험에서 사용된 diet의 급여 시기와 방식의 차이 역시 두 종간 상이한 결과를 야기 시킨다. 동물실험에서는 주로 성장기(positive energy balance) 상태에서의 자유급여 형태인 반면, 임상실험에서는 칼로리 섭취가 제한된 형태(negative energy balance)로 진행되었으며, 실제로 dietary restriction 상태에서 CLA의 급여는 mice에서 체지방 감소 효과를 보이지 않았다(35).

## 2. CLA에 의한 체지방 조절 메커니즘

체지방 감소에 대한 CLA의 효능 기전은 ① 체내 에너지 소비의 증가 ② 지방세포 대사의 조절 ③ 골격근 내 지방산  $\beta$ -oxidation의 증가로 대표된다.

첫째로, CLA가 체내 에너지 소비를 증가시킨다는 결과가 다수 보고된 바 있으며, 이러한 작용은 CLA가 산소 소모량을 증가시키고(36-38), uncoupling protein 발현을 증가시킴으로서 나타난다(36,39-42).

둘째는, 지방세포와 관련된 대사 조절이며, 이는 체내 지방 합성 및 흡수 억제, 지방세포의 apoptosis 촉진, 전 지방세포 분화 저해, lipolysis 증가와 같은 작용을 통해 나타난다. 체내 지방 흡수 대사의 주요 효소 중 하나인 lipoprotein lipase의 활성이 CLA에 의해 70%까지 저해될 수 있음이 확인된 바 있다(9,10,28,34,43-45).

지방세포 조절에 대한 CLA의 효능과 peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )와의 연관성이 꾸준히 보고되어 왔으나, 이에 대해 결론을 짓는 것은 아직 무리가 있다. PPAR- $\gamma$ 는 지방세포의 분화와 증식 및 생합성을 조절하는 핵 수용체로서 몇몇의 실험에서는 CLA가

PPAR- $\gamma$ 의 발현을 증가시키는 것으로 보고되곤 있지만(44,46,47), CLA가 PPAR- $\gamma$ 의 발현을 감소시킨다는 것이 많은 연구들을 통해 보고되고 있기에 CLA에 의한 지방세포의 조절에 대한 효능은 PPAR- $\gamma$ 를 이용한 것으로 생각된다. 또한, 다른 연구에서 CLA가 세포신호화를 조절하는 nuclear factor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)와 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )를 통해 PPAR- $\gamma$ 의 작용을 조절할 수 있다고 제안되었으나(48), 이 또한 아직 의심의 여지가 남아 있는 것으로 사료된다.

또한, CLA는 adipokines 및 cytokines의 조절을 통해 체지방을 감소시킬 수 있는 것으로 파악된다. CLA가 leptin의 발현 및 분비를 억제시킬 수 있음이 보여져 왔으며(49,50), 이는 CLA에 의한 체내 지방조직의 감소를 의미한다. 또한, CLA는 adiponectin의 분비를 증가시키고 TNF- $\alpha$ 의 생성을 억제시킴으로서 인슐린 감수성을 향상시킬 수 있으며, 비만을 포함하는 만성 병증의 주요한 중재자 역할을 수행할 수 있는 것으로 보인다(51). 뿐만 아니라, CLA에 의한 다양한 interleukines 분비의 변화도 보고된 바 있으며(48,52,53), 이러한 cytokines 및 adipokines의 조절이 체내 세포신호전달체계에 직·간접적으로 영향을 미칠 것으로 사료된다.

셋째로, CLA는 골격근 내에서 지방산의  $\beta$ -oxidation을 증가시킨다(30). CLA의 이러한 작용은 골격근 내에서  $\beta$ -oxidation의 제한효소로 작용하는 carnitine palmitoyl transferase I (CPTI)의 발현 및 활성을 증가시킴으로서 나타나며(9,39,42), 체내 에너지원으로서 지방의 산화를 증가시켜 궁극적으로 체내 지방 축적을 억제시키는 역할을 하게 된다. CLA가 간에서 CPTI의 저해제 역할을 하는 malonyl-CoA의 발현을 증가시켜 결과적으로 지방 산화를 감소시킨다는 보고도 있으나, 이 논문에서 근육조직 내 malonyl-CoA 농도는 관찰되지 않았다(54).

## III. CLA와 골다공증

### I. CLA와 골밀도

현재까지 가장 주목을 받고 있는 CLA의 효과는 체지방의 감소이며, 이는 체내 근육량과 골격을 유지하는 무기물의 증가로 이어진다(9,10,11). CLA가 체내 골격을 구성하는 무기물의 증가 뿐 아니라 골밀도, 골무기물 양, 건

조식 골 무게, 장골의 길이 또는 장골 내 존재하는 칼슘, 인, 마그네슘의 증가를 유발 시키는 것은 실험동물들 을 통해서 알려져 있다(9,55-57). 이러한 CLA의 골격 형성의 효과는 CLA가 골다공증 예방과 감소에 이용 될 수 있음을 의미한다. 하지만, CLA의 골격 형성 효과는 인간을 포함한 여러 실험동물에서 서로 다른 결과를 보여주고 있다 (58-60). Gaullier 등(61)과 Gaullier 등(62)은 인체실험 을 통하여 CLA를 1년과 2년 동안 섭취하였을 때 서로 다른 결과를 보고하였다. 1년간 CLA를 섭취 하였을 때 골 무기물 양은 CLA에 의하여 영향을 받지 않았으나 (61), 2년간 CLA를 섭취 하였을 경우에는 골 무기물 양이 증가 하는 것으로 나타났다(62). 하지만, Doyle 등(63)은 건 강한 남성을 대상으로 한 실험에서 CLA의 섭취에 따른 골 대사 인자들의 변화를 확인하지 못 하였다.

## 2. CLA에 의한 골밀도 조절 메커니즘

CLA에 의한 골밀도 조절 기전은 ① 간엽 줄기세포 (mesenchymal stem cell, MSC)로부터 분화 되는 조골 세포(osteoblast)와 지방세포 (adipocyte)의 균형 조절, ② 조골세포와 파골세포(osteoclast)의 활력 조절 ③ 뼈를 구성하는 대표적인 광물질인 칼슘의 흡수 증가로 대표된다.

골다공증과 비만은 공공 건강에 있어서 가장 대두되고 있는 문제로 식이에 의해서도 영향을 받고 이 두 가지 증 상은 동시에 일어나는 경우가 많다(64). 비만은 체내 지방의 양을 증가시킬 뿐만 아니라 골 내 지방의 축적 또한 증가시키는데(65), 이러한 골내 지방세포의 증가는 골밀도 감소의 주된 원인으로 알려져 있다(66). 비만으로 인해 증가된 골내 지방은 뼈를 생성하는 조골세포와 뼈를 파쇄 하는 파골세포에 영향을 준다. 골내 지방세포는 조 골세포의 작용을 억제할 뿐만 아니라 수명 또한 감소시켜 새로이 형성되는 뼈의 양을 감소시키는 반면, 파골세포의 분화와 활력은 증가시켜 파쇄 되는 뼈의 양을 증가 시키는 것으로 알려져 있다(67,68). 골내 지방을 생성하는 지방세포와 골을 형성하는 조골세포는 간엽 줄기세포로부터 분화 하는데(69), 이러한 간엽 줄기세포는 골수와 여러 조직에 존재하고 있는 것으로 보고되고 있다(70,71).

간엽 줄기세포의 지방세포로의 분화는 핵 수용체인 PPAR- $\gamma$ 에 의하여 조절된다(72-74). 또한, PPAR- $\gamma$ 는 분화 된 지방세포내의 fatty acid binding protein 4

(FABP4)의 발현을 조절하여 세포내의 지방 축적에 영향을 주어 지방세포의 대사에도 영향을 미치는 것으로 보고 되었다(75). 간엽 줄기세포의 조골 세포로 분화는 Runt-domain gene family에 속하는 Runx2 (runt-related transcription factor 2, Cbfa1)에 의하여 조절될 뿐만 아니라, alkaline phosphatase, bone matrix protein과 같은 조골 세포의 석회화에 관여하는 단백질의 발현도 Runx2에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다(76-78). 하지만, 간엽 줄기세포에서 지방세포로의 분화를 유도하는 PPAR- $\gamma$ 의 발현은 간엽 줄기세포의 조골세포로의 분화에 있어 핵심적인 역할을 수행하는 Runx2의 발현의 감소 뿐만 아니라 조골세포의 발달에 영향을 주는 인자인 osteocalcin의 발현에도 영향을 주는 것을 보고되고 있다(79-81).

CLA의 이성질체중 *trans*-10, *cis*-12 CLA는 지방세포의 지방 축적을 감소시키는 것으로 보고되어지고 있다 (82,83). Granlund 등(82)은 지방세포에서 *trans*-10, *cis*-12 CLA에 의한 PPAR- $\gamma$ 의 발현의 감소를 확인하였고, 또한 PPAR- $\gamma$ 에 의해 조절되는 지방 생성 인자인 fatty acid binding protein과 liver X receptor  $\alpha$ 의 발현 감소를 보고하였다. 따라서, CLA의 섭취로 인한 PPAR- $\gamma$  발현의 감소는 간엽 줄기세포 중 지방세포로 분화되는 세포의 숫자를 감소시키고, 상대적으로 조골세포로의 분화를 유도하여 골밀도를 증가시킬 수 있을 것으로 생각되며 이러한 PPAR- $\gamma$ 에 의한 Runx2의 억제 작용을 방지하여 조골세포의 활력을 증가시킴으로써 골다공증을 예방할 수 있을것으로 생각된다.

CLA는 간엽 줄기세포의 지방세포와 조골세포로의 분화뿐만 아니라 조골세포와 파골세포에 직접적으로 영향을 주어 골밀도를 증가시키는 것으로 보고되고 있다. CLA는 조골세포에서 Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)의 생성에 영향을 주고, PGE<sub>2</sub>는 insulin-like growth factor (IGF)를 통하여 조골세포의 활력에 영향을 준다(84). Cusack 등(85)은 *trans*-10, *cis*-12 CLA와 CLA 이성질체 혼합물 (*cis*-9, *trans*-11와 *trans*-10, *cis*-12 CLA)을 조골세포 유사 세포주 (SaOS2과 MG63)에 첨가 하였을 때, PGE<sub>2</sub>의 생성이 감소하였고 alkaline phosphatase의 활력은 또한 증가하는 것을 보고하였다. 닭을 실험모델로 사용한 실험에서 *trans*-10, *cis*-12 CLA가 포함되어 있는 butter fat을 급여하였을 때, 뼈내 IGF-I의 양이 증가하였고, 경골의 생성 속도가 증가하였으며, PGE<sub>2</sub>의 생성이 감소하였다(86).

Rahman 등(87)은 파골세포 유사 세포주인 RAW 264.7 cell을 이용한 실험에서 *cis*-9, *trans*-11와 *trans*-10, *cis*-12 CLA의 복합물의 파골세포에 대한 효과를 측정하였는데, CLA의 첨가가 파골세포의 분화에 필수적인 요소인 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)의 발현을 감소시켰고, 또한 파골작용을 수행하는 효소인 tartrate-resistant acid phosphatase(TRAP)의 역가를 감소하는 것을 보고하였다. 노화에 따른 골밀도 감소에 대한 CLA의 효과를 확인하기 위하여 Mice를 이용한 실험에서도 CLA의 급여로 인하여 파골세포의 분화에 직접적인 영향을 주는 RANKL과 tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6와 같은 염증을 유발하는 cytokines의 발현을 낮추었고, 파골세포의 활력을 나타내는 TRAP의 활력도 감소하는 것을 보고하였다(88). 폐경 이후에 골다공증에 관한 실험 모델인 난소를 절제한 rat을 이용한 실험에서도 CLA를 급여함에 따라 PGE2의 생성이 감소하였고, 골다공증에 대한 생물학적 표지 인자 (biomarker)로 여겨지는 노내 pyridinoline과 deoxy-pyridinoline의 농도가 감소하는 것을 보고하였다 (89). 이러한 결과는 CLA의 섭취가 조골세포의 활력을 증가시키고 파골세포의 생성과 활력을 억제하여 생성되는 뼈의 양이 과쇄되는 뼈의 양 보다 많은 상태로 유지하여 골다공증에 대한 예방 효과가 있을 것으로 생각된다.

평균적으로 성인은 1kg 정도의 칼슘을 체내에 보유하고 있고(90), 이중 99% 이상이 뼈와 치아에 존재한다. 특히, 뼈를 구성하는 주요 광물질 중 40% 정도가 칼슘으로 적절한 칼슘의 섭취는 뼈의 최대 성장과 골밀도의 증가를 위해 필요할 뿐만 아니라, 노화에 따른 골밀도 감소에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다(91). 영양소의 흡수 특성에 관한 실험에서 많이 사용되는 Caco-2 cell을 이용한 실험에서 *trans*-10, *cis*-12 CLA의 첨가는 세포의 paracellular Ca transport를 증가시켜 칼슘의 흡수를 증가시키는 것으로 보고되었고(92,93), 또한, 세포 접착 인자인 zona occludens 1 (ZO-1), occludin, claudin 4, claudin 1의 발현과 세포내 분산에 변화를 주는 것으로 보고되었다(93,94). Jewell 등(95)은 *cis*-9, *trans*-11 CLA와 *trans*-10, *cis*-12 CLA의 첨가에 의해 Caco-2 cell의 칼슘 흡수가 증가하는 것을 보고하였는데, 이는 transcellular transport와 paracellular transport, 두 가지의 칼슘 운반체의 세포내 증가에 의해 기인하였다. 따라서, CLA의

섭취는 장세포 내의 칼슘 운반체의 발현과 장 세포 상의 연결(tight junction)을 낮춤으로서 칼슘의 흡수를 증가시킬 수 있을 것이다.

현재까지 보고되어진 연구 중 mice를 이용한 CLA의 골밀도 증가 효과에 대한 실험은 사료내 칼슘 함량을 일반적인 수준인 0.5%로 조절한 것과 일반 수준보다 높게 첨가한 실험으로 구분할 수 있다(11). Park 등(11)은 mice를 이용한 실험에서 사료 내 칼슘 수준(0.5%와 0.66%)과 CLA의 첨가에 의한 골밀도 변화를 측정하였는데, 사료 내 칼슘 함량이 일반적인 수준일 때 보다 높은 수준은 급여하였을 때 그 효과가 극명하였다. 이러한 결과는 CLA의 섭취가 Ca의 흡수와 체내 이용성을 증가시켜 체내 흡수된 Ca을 뼈와 치아에 축적하였기 때문으로 생각된다. 하지만, 현재까지 연구되어진 결과는 Ca과 CLA의 상관관계에 대한 연구가 충분하지 않기 때문에 더 많은 연구가 필요하다.

#### IV. 다른 conjugated fatty acids 와 이들의 생리활성

##### 1. 그 외 Conjugated Fatty Acids

현재까지 진행되어진 연구는 주로 CLA중 *cis*-9, *trans*-11과 *trans*-10, *cis*-12 형태의 두 가지 이성질체에 대하여 이루어졌다. 현재 알려져 있는 conjugated fatty acids로는 conjugated eicosadienoic acid (20:2  $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ ), conjugated eicosatrienoic acid (20:3  $\Delta^{c8,t12,C14}$ ), conjugated heneicosadienoic acid (21:2  $\Delta^{c12,t14/t13,c15}$ ) 등이 있고, CLA의  $\beta$ -oxidation 대사산물인 conjugated dodecadienoic acid (12:2), conjugated tetradecadienoic acid (14:2), conjugated hexadecadienoic acid (16:2)등이 있다 (96). Park 등(96)은 CLA 이외에 몇 가지 다른 conjugated fatty acid의 체지방 감소 효과를 보고하였는데, conjugated eicosadienoic acid (20:2  $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ )는 mice를 이용한 실험에서 CLA와 비슷한 체지방 억제 효과를 보였지만, 3T3-L1 cell을 이용한 실험에서는 CLA와 같은 효과를 보기 위해서는 CLA 보다 오랜 노출 시간이 필요하였다. Conjugated eicosatrienoic acid(20:3  $\Delta^{c8,t12,C14}$ )의 경우 지방 축적 억제 효과는 있었으나, *trans*-10, *cis*-12 CLA와 conjugated eicosadienoic acid(20:2  $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ )에 비하여 효과가 적은 것으로 나타났다. 하

지만, conjugated heneicosadienoic acid (21:2  $\Delta^{c12,t14/t13,c15}$ )의 경우 지방 축적 억제 효과가 없는 것으로 나타나 conjugated fatty acids 간의 지방 축적 억제 효과가 다를 수 있다고 보고하였다. Conjugated eicosadienoic acid(20:2  $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ )를 급여한 mice의 경우 체내에서 CLA가 발견되었는데, 이는 conjugated eicosadienoic acid (20:2  $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ )가 체내에서  $\beta$ -oxidation을 통하여 CLA로 전환되어 지방 축적 억제 효과를 보였음을 시사한다.

따라서, Conjugated eicosadienoic acid(20:2  $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ )는 이러한 전환 과정을 통해 체지방 감소에 대한 이의 효능이 감소하게 되므로 conjugated fatty acid 보다는 CLA 자체가 더 높은 역할을 가질 것이다. 또한, CLA의 체지방 감소 효과는  $\beta$ -oxidation과 에너지 소비의 증가에서 기인하지만, 그 외에 hormone-sensitive lipase의 활성을 증가시키는 conjugated nonadecadienoic acid (CNA)에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

## 2. Conjugated Nonadecadienoic Acid (CNA)

CNA는 19개의 탄소로 이루어진 지방산으로 *cis*-10, *trans*-12와 *trans*-11, *cis*-13의 두 가지 이성질체가 주로 존재한다. CLA와 구조적 유사성을 가지기 때문에 비슷한 효과를 가질 것으로 생각되어져 왔다. Park과 Pariza (97)는 3T3-L1 cell을 이용한 실험에서 CNA의 첨가가 lipoprotein lipase의 활성을 억제하여 세포내에 중성지방의 축적을 저해하는 것을 보고하였고, 또한, CNA를 첨가한 사료를 급여한 mice의 체조성을 분석한 결과 CLA보다 더 높은 지방 축적 억제 효과를 확인하였다. Park과 Park(42)은 CLA와 CNA의 지방 축적 억제 효과를 비교하였는데, mice의 사료에 0.1%의 CNA를 첨가하였을 때 0.5%의 CLA를 첨가한 것과 같은 지방 축적 억제 효과를 보고하였다. 이러한 CNA의 효과는  $\beta$ -oxidation을 통한 지방 분해의 증가와 체내 에너지 소비 증가에 기인한 것으로 CLA와 동일한 효과에 기인하였지만, CNA 급여구에서는 백색 지방에서 hormone-sensitive lipase의 활성 또한 증가하였기 때문에 CNA가 CLA 보다 높은 지방 축적 억제 효과를 보이는 원인을 설명하였다(42).

## V. CLA의 안전성

건강기능식품으로 현재 판매되고 있는 CLA는 그간 수많은 임상실험을 통해 이의 안전성이 평가된 바 있다. 통상적으로 CLA 제품에는 위에서 언급한 두 가지 주요 이성질체가 거의 동일한 양(약 45%씩) 함유되어 있으며, 건강한 성인이 하루 3-6g의 CLA를 1-2년 동안 섭취하거나 (61,62), rat을 이용한 1-2년 동안의 급여실험에서도 (32,98) 건강상의 문제점이 야기되지 않음이 보고된 바 있다. 그러나 이러한 연구들에도 불구하고, 지방간, glucose 과민성 및 산화스트레스와 같은 CLA의 부작용들이 제기되어 왔다.

지방간은 CLA 섭취 시 간에서 지방 생합성이 촉진됨으로서 발생할 수 있으나, 동물실험에서 CLA feeding 18개월 후 간 조직검사를 통해 지방간에 대한 어떠한 증거도 관찰되지 않았으며(32), 따라서 이러한 증상이 CLA 섭취와 함께 일시적으로 발생할 수 있으나 지속적으로 관찰되지는 않는 것으로 사료된다.

Glucose 대사에 대한 CLA의 영향은 아직까지 논란의 여지가 있다. CLA가 glucose 및 insulin 농도를 감소시킴으로서 glucose 대사를 향상시킬 수 있다는 것이 꾸준히 보고되어 왔으며, 당뇨동물모델 및 임상 실험에서 glucose tolerance를 개선시키는 것으로 보고된 바 있다(99-101). 반면 CLA가 공복 시 혈중 glucose 및 혈장 insulin 농도에 영향을 미치지 않고(102-105), 오히려 glucose 대사를 악화시킨다는 결과 또한 보고된 바 있다(106). 또한 *trans*-10, *cis*-12 CLA가 insulin resistance와 밀접한 관련이 있음에도, 흥미로운 것은 *trans*-10, *cis*-12와 *cis*-9, *trans*-11 CLA의 혼합된 형태는 insulin resistance를 야기시키지 않았다(107,108). CLA에 의해 야기되는 insulin resistance는 아마도 강화된 지방 세포의  $\beta$ -oxidation 이나 adipokines 및 cytokines 분비의 변화와 관련이 있을 것이다. 일반적으로 체 중이 감소하면 insulin 반응이 향상되는데, 정상인의 경우 CLA가 insulin resistance를 증가시켰으나 비만 환자에서는 이를 향상시켰던 연구 결과에 근거하여 볼 때, CLA 섭취 후 초기에는 insulin resistance가 증가한 후 다시 이를 향상시키는 것으로 보인다(109,110). 또한, CLA가 췌장  $\beta$ -cell을 비정상적으로 증식시켜 insulin 분비를 증가시킬 수 있다는 연구 결과도 보고된 바 있음으로(111), glucose 대사에 대한 CLA의

영향은 앞으로 더욱 심도있게 평가되어야 할 것으로 사료된다.

이 외에도 CLA가 C-reactive protein 이나 urinary isoprostanes과 같은 산화물들의 생성을 증가시켜 산화스트레스를 증가시킬 수 있음이 보고된 바 있으나(111-114), 또 다른 연구에서는 CLA에 의한 C-reactive protein의 변화가 관찰되지 않았다(115). 따라서, 이러한 CLA 섭취의 부작용에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 요구된다.

## VI. 결론

비만이나 당뇨를 포함하는 많은 대사성질환들이 식습관과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 질병의 예방과 치료를 위한 기능성 식품소재 개발 연구가 절실히 필요함이 꾸준히 제기되어 왔다. 이러한 차원에서 CLA에 대한 연구는 지난 20년간 다양한 질병의 예방 및 치료 목적을 가지고 이의 생리활성과 대사 및 안전성을 밝히기 위해 끊임없이 시도되어져 왔다. 하지만 CLA의 다양한 생리활성에 대한 작용 mechanism을 완전히 이해하기 위해서는 여전히 풀어야 할 많은 의문점들이 남아있으며, 특히 이의 효능 및 안전성에 대한 임상연구에는 더 많은 노력을 기울여야 할 필요가 있을 것으로 보인다. 더불어 encapsulation 및 나노기술을 응용한 새로운 CLA 복합 소재 개발 연구는 현 분야의 무한한 가능성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Pariza MW, Hargraves WA. A beef-mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis*. 6: 591-593 (1985)
2. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*. 8: 1881-1887 (1987)
3. Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 108: 19-25 (1994)
4. Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery*. 22: 266-277 (1997)
5. Cook ME, Miller CC, Park Y, Pariza MW. Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression. *Poult. Sci*. 72: 1301-1305 (1993)

6. Miller CC, Park Y, Pariza MW, Cook ME. Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 198: 1107-1112 (1994)
7. Chin SF, Storkson JM, Liu W, Albright KJ, Pariza MW. Conjugated linoleic acid (9,11-and 10,12-octadecadienoic acid) is produced in conventional but not germ-free rats fed linoleic acid. *J. Nutr*. 124: 694-701 (1994)
8. Cook ME, Jerome DL, Crenshaw TD, Buege DR, Pariza MW, Albright KJ, Schmidt SP, Scimeca JA, Lofgren PA, Hentges EJ. Feeding conjugated linoleic acid improves feed efficiency and reduces carcass fat in pigs. *FASEB J*. 12: A836 (1998)
9. Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids*. 32: 853-858 (1997)
10. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the *trans*-10, *cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*. 34: 235-241 (1999)
11. Park Y, Pariza MW, Park Y. Cosupplementation of dietary calcium and conjugated linoleic acid (CLA) improves bone mass in mice. *J. Food Sci*. 73: C556-C560 (2008)
12. Banu J, Bhattacharya A, Rahman M, O'shea M, Fernandes G. Effects of conjugated linoleic acid and exercise on bone mass in young male Balb/C mice. *Lipids Health. Dis*. 5: 7 (2006)
13. Platt AD, El-Sohehy A. Regulation of osteoblast and adipocyte differentiation from human mesenchymal stem cells by conjugated linoleic acid. *J. Nutr. Biochem*. 20: 956-964 (2009)
14. Mizunoya W, Haramizu S, Shibakusa T, Okabe Y, Fushiki T. Dietary conjugated linoleic acid increases endurance capacity and fat oxidation in mice during exercise. *Lipids*. 40: 265-271 (2005)
15. Kim JH, Park HG, Pan JH, Kim SH, Yoon HG, Bae GS, Lee H, Eom SH, Kim YJ. Dietary conjugated linoleic acid increases endurance capacity of mice during treadmill exercise. *J. Med. Food* 13: 1057-1060 (2010)
16. Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, Tove SB. Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J. Biol. Chem*. 241: 1350-1354 (1966)
17. Kay JK, Mackle TR, Auldish MJ, Thomson NA, Bauman DE. Endogenous synthesis of *cis*-9, *trans*-11 conjugated linoleic acid in dairy cows fed fresh pasture. *J. Dairy Sci*. 87: 369-378 (2004)
18. Corl BA, Barbano DM, Bauman DE, Ip C. *cis*-9, *trans*-11 CLA derived endogenously from *trans*-11 18:1 reduces cancer risk in rats. *J. Nutr*. 133: 2893-2900 (2003)
19. Al-Madaney MM, Kramer JK, Deng Z, Vanderhoek JY. Effects of lipid-esterified conjugated linoleic acid isomers on platelet function: evidence for stimulation of platelet phospholipase activity. *Biochim. Biophys. Acta*. 1635: 75-82 (2003)
20. Li G, Barnes D, Butz D, Bjorling D, Cook ME. 10t,12c-conjugated linoleic acid inhibits lipopolysaccharide-induced cyclooxy-

- genase expression in vitro and in vivo. *J. Lipid Res.* 46: 2134-2142 (2005)
21. Ip C, Dong Y, Ip MM, Banni S, Carta G, Angioni E, Elisabetta M, Simona S, Paola MM, Asgeir S. Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. *Nutr. Cancer.* 43: 52-58 (2002)
  22. Malpuech-Brugere C, Verboeket-van de Venne WP, Mensink RP, Arnal MA, Morio B, Brandolini M, Saebo A, Lassel TS, Chardigny JM, Sébédio JL, Beaufrère B. Effects of two conjugated linoleic acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes. Res.* 12: 591-598 (2004)
  23. Song HJ, Sneddon AA, Barker PA, Bestwick C, Choe SN, McClinton S, Grant I, Rotondo D, Heys SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and modulates protein kinase C isoforms in human prostate cancer cells. *Nutr. Cancer.* 49: 100-108 (2004)
  24. Pariza MW, Park Y, Cook ME. Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Soc. Exp. Biol. Med. (New York, NY).* 223: 8-13 (2000)
  25. Storkson JM, Park Y, Cook ME, Pariza MW. Effects of *trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid (CLA) and cognates on apolipoprotein B secretion in HepG2 cells. *Nutr. Res.* 25: 387-399 (2005)
  26. Valeille K, Gripois D, Blouquit MF, Souidi M, Riottot M, Bouthe-gourd JC, Serougne C, Martin JC. Lipid atherogenic risk markers can be more favourably influenced by the *cis*-9,*trans*-11-octadeca-dienoate isomer than a conjugated linoleic acid mixture or fish oil in hamsters. *Br. J. Nutr.* 91: 191-199 (2004)
  27. Park Y, Albright KJ, Liu W, Cook ME, Pariza MW. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) reduces body fat content and isomers of CLA are incorporated into phospholipid fraction. *IFT Book of Abstract.* 183 (1995)
  28. Park Y, Storkson JM, Liu W, Albright KJ, Cook ME, Pariza MW. Structure-activity relationship of conjugated linoleic acid and its cognates in inhibiting heparin-releasable lipoprotein lipase and glycerol release from fully differentiated 3T3-L1 adipocytes. *J. Nutr. Biochem.* 15: 561-568 (2004)
  29. Mirand PP, Amal-Bagnard MA, Mosoni L, Faulconnier Y, Chardigny JM, Chilliard Y *Cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid isomers do not modify body composition in adult sedentary or exercised rats. *J. Nutr.* 134: 2263-2269 (2004)
  30. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog. Lipid Res.* 40: 283-298 (2001)
  31. Park Y, Albright KJ, Pariza MW. Effects of conjugated linoleic acid on long term feeding in fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association.* 43: 1273-1279 (2005)
  32. Wang Y, Jones PJ. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 1153S-1158S (2004)
  33. Dilzer A, Park Y. Implication of conjugated linoleic acid (CLA) in human health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* (2010) (In press)
  34. Park Y, Pariza MW. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food Res. Int.* 40: 311-323 (2007)
  35. Park Y, Albright KJ, Storkson JM, Liu W, Pariza MW. Conjugated linoleic acid (CLA) prevents body fat and weight gain in an animal model. *J. Food Sci.* 72: S612-S617 (2007)
  36. Choi JS, Jung MH, Park HS, Song J. Effect of conjugated linoleic acid isomers on insulin resistance and mRNA levels of genes regulating energy metabolism in high-fat-fed rats. *Nutr. (Burbank, Los Angeles County, Calif.).* 20: 1008-1017 (2004)
  37. Terpstra AH, Beynen AC, Everts H, Kocsis S, Katan MB, Zock PL. The decrease in body fat in mice fed conjugated linoleic acid is due to increases in energy expenditure and energy loss in the excreta. *J. Nutr.* 132: 940-945 (2002)
  38. West DB, Blohm FY, Truett AA, DeLany JP. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J. Nutr.* 130: 2471-2477 (2000)
  39. Peters JM, Park Y, Gonzalez FJ, Pariza MW. Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 1533: 233-242 (2001)
  40. Roche HM, Noone E, Sewter C, Mc Bennett S, Savage D, Gibney MJ, O'Rahilly S, Vidal-Puig AJ. Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRA-pha. *Diabetes.* 51: 2037-2044 (2002)
  41. 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.* 133: 1793-1799 (2003)
  42. Park Y, Park Y. Conjugated nonadecadienoic acid is more potent than conjugated linoleic acid on body fat reduction. *J. Nutr. Biochem.* 21: 764-773 (2010)
  43. Lin Y, Kreeft A, Schuurbiens JA, Draijer R. Different effects of conjugated linoleic acid isomers on lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes. *J. Nutr. Biochem.* 12: 183-189 (2001)
  44. Brown JM, Halvorsen YD, Lea-Currie YR, Geigerman C, McIntosh M. *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.* 131: 2316-2321 (2001)
  45. Park Y, Pariza MW. Bioactivities and potential mechanism of action for conjugated fatty acids. *Food Sci. Biotechnol.* 18: 586-593 (2009)
  46. Lin X, Loor JJ, Herbein JH. *Trans*10,*cis*12-18:2 is a more potent inhibitor of de novo fatty acid synthesis and desaturation than *cis*9,*trans*11-18:2 in the mammary gland of lactating mice. *J. Nutr.* 134: 1362-1368 (2004)
  47. McNeel RL, Mersmann HJ. Effects of isomers of conjugated



- linoleic acid on porcine adipocyte growth and differentiation. *J. Nutr. Biochem.* 14: 266-274 (2003)
48. Brown JM, Boysen MS, Chung S, Fabiyi O, Morrison RF, Mandrup S, McIntosh MK. Conjugated linoleic acid induces human adipocyte delipidation: autocrine/paracrine S, McIn of MEK/ERK signaling by adipocytokines. *J. Biol. Chem.* 279: 26735-26747 (2004)
  49. Kang K, Pariza MW. *Trans*-10, *cis*-12-conjugated linoleic acid reduces leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 287: 377-382 (2001)
  50. Inoue N, Nagao K, Hirata J, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 323: 679-684 (2004)
  51. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 43: 1271-1278 (1994)
  52. Changhua L, Jindong Y, Defa L, Lidan Z, Shiyan Q, Jianjun X. Conjugated linoleic acid attenuates the production and gene expression of proinflammatory cytokines in weaned pigs challenged with lipopolysaccharide. *J. Nutr.* 135: 239-244 (2005)
  53. Loscher CE, Draper E, Leavy O, Kelleher D, Mills KH, Roche HM. Conjugated linoleic acid suppresses NF- $\kappa$ B activation and IL-12 production in dendritic cells through ERK-mediated IL-10 induction. *J. Immunol.* (Baltimore, Md.: 1950), 175: 4990-4998 (2005)
  54. Degrace P, Demizieux L, Gresti J, Chardigny JM, Sebedio JL, Clouet P. Hepatic steatosis is not due to impaired fatty acid oxidation capacities in C57BL/6J mice fed the conjugated *trans*-10,*cis*-12-isomer of linoleic acid. *J. Nutr.* 134: 861-867 (2004)
  55. Park Y, Albright KJ, Storkson JM, Liu W, Cook ME, Pariza MW. Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid. *Lipids* 34: 235-241 (1999)
  56. Watkins BA, Shen CL, McMurtry JP, Xu H, Bain SD, Allen KG, Seifert MF. Dietary lipids modulate bone prostaglandin E2 production, insulin-like growth factor-I concentration and formation rate in chicks. *J. Nutr.* 127: 1084-1091 (1997)
  57. Berge GM, Ruyter B, Asgard T. Conjugated linoleic acid in diets for juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*): effects on fish performance, proximate composition, fatty acid and mineral content. *Aquaculture* 237: 365-380 (2004)
  58. Thiel-Cooper RL, Parrish FC, Jr, Sparks JC, Wiegand BR, Ewan RC. Conjugated linoleic acid changes swine performance and carcass composition. *J. Anim. Sci.* 79: 1821-1828 (2001)
  59. Demaree SR, Gilbert CD, Mersmann HJ, Smith SB. Conjugated linoleic acid differentially modified fatty acid composition in subcellular fractions of muscle and adipose tissue but not adiposity of postweaning pigs. *J. Nutr.* 132: 3272-3279 (2002)
  60. Hur SJ, Park Y. Effect of conjugated linoleic acid on bone formation and rheumatoid arthritis. *Eur. J. Pharmacol.* 568: 16-24 (2007)
  61. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 1118-1125 (2004)
  62. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmundsen O. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J. Nutr.* 135: 778-784 (2005)
  63. Doyle L, Jewell C, Mullen A, Nugent AP, Roche HM, Cashman KD. Effect of dietary supplementation with conjugated linoleic acid on markers of calcium and bone metabolism in healthy adult men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 59: 432-440 (2005)
  64. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2: 35-43 (2006)
  65. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 80: 147-157 (1971)
  66. Nelson-Dooley C, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA. Novel treatments for obesity and osteoporosis: Targeting apoptotic pathways in adipocytes. *Curr. Med. Chem.* 12:2215-2225 (2005)
  67. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr. Opin. Rheumatol.* 20: 429-434 (2008)
  68. Nuttall ME, Gimble JM. Is there a therapeutic opportunity to either prevent or treat osteopenic disorders by inhibiting marrow adipogenesis? *Bone* 27: 177-184 (2000)
  69. Robey PG, Bianco P. Cellular mechanisms of age-related bone loss. p 642 In: *The aging skeleton*. Bilezikian JP, Glowacki J, Rosen CJ (eds.). Academic Press, Orlando, FL, USA (1999)
  70. Chen JL, Hunt P, McElvain M, Black T, Kaufman S, Choi ES. Osteoblast precursor cells are found in CD34+ cells from human bone marrow. *Stem Cells* 15: 368-377 (1997)
  71. Majors AK, Boehm CA, Nitto H, Midura RJ, Muschler GF. Characterization of human bone marrow stromal cells with respect to osteoblastic differentiation. *J. Orthop. Res.* 15: 546-557 (1997)
  72. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR $\gamma$ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J. Biol. Chem.* 276:37731-37734 (2001)
  73. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y, Okuno A, Murakami K, Sekihara H, Hasegawa G, Naito M, Toyoshima Y, Tanaka S, Shiota K, Kitamura T, Fujita T, Ezaki O, Aizawa S, Nagai R, Tobe K, Kumura S, Kadowaki T. PPAR $\gamma$  mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol. Cell* 4: 597-609 (1999)
  74. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, Spiegelman BM, Mortensen RM. PPAR $\gamma$  is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol. Cell* 4:611-617 (1999)
  75. Bernlohr DA, Simpson MA, Hertz AV, Banaszak LJ. Intracel-

- lular lipid-binding proteins and their genes. *Annu. Rev. Nutr.* 17: 277-303 (1997)
76. Harada H, Tagashira S, Fujiwara M, Ogawa S, Katsumata T, Yamaguchi A, Komori T, Nakatsuka M. Cbfa1 isoforms exert functional differences in osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 274: 6972-6978 (1999)
  77. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 89: 755-764 (1997)
  78. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 89: 747-754 (1997)
  79. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova O, Lipschitz DA, Manolagas SC, Jilka RL. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPAR $\gamma$ 2. *J. Cell Biochem.* 74: 357-371 (1999)
  80. Jackson SM, Demer LL. Peroxisome proliferator-activated receptor activators modulate the osteoblastic maturation of MC3T3-E1 preosteoblasts. *FEBS Lett.* 471: 119-24 (2000)
  81. Joen MJ, Kim JA, Kwon SH, Kim SW, Park KS, Park SW, Kim SY, Shin CS. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts. *J. Biol. Chem.* 278: 23270-23277 (2003)
  82. Granlund L, Juver LK, Pedersen JI, Nebb HI. *Trans10*, *cis12*-conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPAR $\gamma$  modulator. *J. Lipid. Res.* 44: 1441-1452 (2003)
  83. Kang K, Liu W, Albright KJ, Park Y, Pariza MW. *trans10*, *cis12* CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR  $\gamma$  expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 303: 795-799 (2003)
  84. Watkins BA, Lippman HE, Le Bouteiller L, Li Y, Seifer MF. Bioactive fatty acids: role in bone biology and bone cell function. *Prog. Lipid Res.* 40: 125-148 (2001)
  85. Cusack S, Jewell C, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid on the viability and metabolism of human osteoblast-like cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 72: 29-39 (2005)
  86. Watkins BA, Shen CL, McMurtry JP, Xu H, Bain SD, Allen KG, Seifert MF. Dietary lipids modulate bone prostaglandin E2 production, insulin-like growth factor-I concentration and formation rate in chicks. *J. Nutr.* 127: 1084-1091 (1997).
  87. Rahman MM, Bhattacharya A, Fernandes G. Conjugated linoleic acid inhibits osteoclast differentiation of RAW264.7 cells by modulating RANKL signaling. *J. Lipid Res.* 47: 1739-1748 (2006)
  88. Rahman MM, Bhattacharya A, Banu J, Fernandes G. Conjugated linoleic acid protects against age-associated bone loss in C57BL/6 female mice. *J Nutr Biochem.* 18: 467-474 (2007).
  89. Kelly O, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid on calcium absorption and bone metabolism and composition in adult ovariectomised rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 71: 295-301 (2004)
  90. Heaney RP. Calcium. Vol. II, pp. 1325-1338. In: Principles of bone biology. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds). Academic Press, Orlando, FL, USA (2002)
  91. National Institutes of Health. Optimal Calcium Intake: NIH Consensus Statement. Bethesda, MD, USA (1994)
  92. Jewell C, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid and medium-chain fatty acids on transepithelial calcium transport in human intestinal-like Caco-2 cells. *Br. J. Nutr.* 89: 639-647 (2003)
  93. Murphy EF, Jewell C, Hooiveld GJ, Muller M, Cashman KD. Conjugated linoleic acid enhances transepithelial calcium transport in human intestinal-like Caco-2 cells: an insight into molecular changes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 74: 295-301 (2006)
  94. Roche HM, Terres AM, Black IB, Gibney MJ, Kelleher D. Fatty acids and epithelial permeability: effect of conjugated linoleic acid in Caco-2 cells. *Gut* 48: 797-802 (2001)
  95. Jewell C, Cusack S, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid on transepithelial calcium transport and mediators of paracellular permeability in human intestinal-like Caco-2 cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 72: 163-171 (2005)
  96. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Biological activities of conjugated fatty acids: conjugated eicosadienoic (conj. 20:2 $\Delta$ (c11,t13/t12,c14)), eicosatrienoic (conj. 20:3 $\Delta$ (c8,t12,c14)), and heneicosadienoic (conj. 21:2 $\Delta$ (c12,t14/c13, t15)) acids and other metabolites of conjugated linoleic acid. *Biochim. Biophys. Acta.* 1687: 120-129 (2005)
  97. Park Y, Pariza MW. The effects of dietary conjugated non-adekadienoic acid on body composition in mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 1533: 171-174 (2001)
  98. Scimeca JA. Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association.* 36: 391-395 (1998)
  99. Belury MA. Conjugated linoleic acids in type 2 diabetes mellitus: implications and potential mechanisms. Vol. 2, pp 302-315. In: Advances in conjugated linoleic acid research. Sebedio JL, Christie WW, Adlof R. (Eds.). AOCS, Champaign, IL, USA (2003)
  100. Eyjolfson V, Spriet LL, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid improves insulin sensitivity in young, sedentary humans. *Med. Sci. Sport. Exer.* 36: 814-820 (2004)
  101. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, Cui L, Yu M, Combatisaris T, Galuska D, Bauman DE, Barbano DM, Charron MJ, Zierath JR, Houseknecht KL. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid improved glucose tolerance,

- skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes*. 50: 1149-1157 (2001)
102. 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. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 27: 840-847 (2003)
  103. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br. J. Nutr.* 88: 243-251 (2002)
  104. Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, Astrup A. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 606-612 (2006)
  105. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans-metabolic effects. *Lipids*. 36: 773-781 (2001)
  106. Tricon S, Yaqoob P. Conjugated linoleic acid and human health: a critical evaluation of the evidence. *Curr. Opin. Clin. Nutr.* 9: 105-110 (2006)
  107. Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 887-895 (2004)
  108. Riserus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment with dietary *trans10cis12* conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 25: 1516-1521 (2002)
  109. O'Hagan S, Menzel A. A subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*. 41: 1749-1760 (2003)
  110. Wargent E, Sennitt MV, Stocker C, Mayes AE, Brown L, O'dowd J, Wang S, Einerhand AWC, Mohede I, Arch JRS, Cawthorne MA. Prolonged treatment of genetically obese mice with conjugated linoleic acid improves glucose tolerance and lowers plasma insulin concentration: possible involvement of PPAR activation. *Lipids Health Dis.* 4: 3 (2005)
  111. Poirier H, Rouault C, Clement L, Niot I, Monnot MC, Guerre-Millo M, Besnard P. Hyperinsulinaemia triggered by dietary conjugated linoleic acid is associated with a decrease in leptin and adiponectin plasma levels and pancreatic beta cell hyperplasia in the mouse. *Diabetologia*. 48: 1059-1065 (2005)
  112. Basu S, Riserus U, Turpeinen A, Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in men with abdominal obesity. *Clin. Sci. (London, England: 1979)*, 99: 511-516 (2000)
  113. Smedman A, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Vessby B. Conjugated linoleic acid increased C-reactive protein in human subjects. *Br. J. Nutr.* 94: 791-795 (2005)
  114. Taylor JS, Williams SR, Rhys R, James P, Frenneaux MP. Conjugated linoleic acid impairs endothelial function. *Arterioscl. Throm. Vas.* 26: 307-312 (2006)
  115. Ramakers JD, Plat J, Sebedio JL, Mensink RP. Effects of the individual isomers *cis-9,trans-11* vs. *trans-10,cis-12* of conjugated linoleic acid (CLA) on inflammation parameters in moderately overweight subjects with LDL-phenotype B. *Lipids*. 40: 909-918 (2005)