

Biochemiczne mechanizmy prozdrowotnego oddziaływania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na stan zdrowia człowieka*

*Paweł M. Pisulewski, Konrad Achremowicz,
Renata B. Kostogryś, Magdalena Franczyk*

*Katedra Żywienia Człowieka
Akademia Rolnicza im. H. Kołłątaja w Krakowie
ul. Balicka 122, 30-149 Kraków
e-mail: rrpisule@cyf-kr.edu.pl*

Słowa kluczowe: choroby cywilizacyjne, wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-6 i n-3, sprzężony kwas linolowy (CLA), właściwości przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i przeciwnowotworowe

Wstęp

W strukturze produktów spożywczych oferowanych na rynku żywności funkcjonalnej [34] dominują produkty o obniżonej zawartości tłuszczu oraz wzbogacone w wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT). Jest to wyrazem rosnącej świadomości żywieniowej producentów i konsumentów żywności, zwłaszcza w odniesieniu do relacji pomiędzy spożyciem tłuszczu i stanem zdrowia ludzi. Zgodnie z aktualnymi poglądami [77, 78] zarówno poziom spożycia tłuszczu, jak i jego skład mogą być czynnikami ryzyka wielu schorzeń cywilizacyjnych, m.in. otyłości, chorób układu krążenia, nowotworowych (m.in. raka jelita grubego i piersi), a także upośledzenia funkcji układu odpornościowego. Poziom spożycia tłuszczu jest mniej istotny w porównaniu z efektem jego składu: względnym udziałem kwasów tłuszczowych nasyconych, jedno- i wielonienasyconych [51].

* Publikacja finansowana przez Komitet Badań Naukowych (Projekt badawczy nr 3P06T 029 24). Niniejszy materiał jest również dokumentem Centrum Doskonałości „Pro Human – nowa filozofia żywienia zwierząt dla zdrowia człowieka” IFiZZ PAN w Jabłonie.

Ogólnie, kwasy tłuszczowe jedno- i wielonienasycone charakteryzuje korzystne oddziaływanie prozdrowotne na organizm człowieka, wyrażające się zdolnością zapobiegania rozwojowi wspomnianych chorób. Natomiast spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych i kwasów o konfiguracji *trans* [4, 21, 22, 66], jest postrzegane jako czynnik ryzyka. We wspomnianym raporcie [78] szczególną uwagę zwrócono na konieczność zachowania optymalnego udziału kwasów tłuszczowych serii *n-6* do serii *n-3* w racji pokarmowej człowieka. Ponieważ organizm człowieka nie dysponuje układami enzymatycznymi zdolnymi do syntezy WKT (serii *n-3* i *n-6*), jedynym źródłem tych związków jest racja pokarmowa. Podstawowe WKT z serii *n-6* to kwas linolowy (LA; C18:2*n-6*), będący prekursorem kwasu arachidonowego (AA; C20:4*n-6*), a z serii *n-3* kwas α -linolenowy (ALA; C18:3*n-3*), będący prekursorem kwasu eikozapentaenowego (EPA; C20:5*n-3*) i dokozaheksaenowego (DHA; C22:6*n-3*). Spośród wspomnianych WKT, AA i EPA są prekursorami tzw. hormonów tkankowych (eikozanoidów), a DHA, jako składnik komórek mózgu, siatkówki oka i plemników, warunkuje ich działanie fizjologiczne. Odpowiednia podaż DHA w racjach pokarmowych kobiet ciężarnych (okres płodowy życia człowieka) i niemowląt jest szczególnie ważna, ponieważ warunkuje rozwój centralnego systemu nerwowego w tych krytycznych okresach i, co za tym idzie, prawidłowy rozwój młodego organizmu [22]. Te zalecenia zostały już uwzględnione przez niektórych producentów odżywek dla niemowląt, którzy do składu tych mieszanek wprowadzają kwasy AA i DHA (www.nutricia.com.pl).

W niniejszym opracowaniu zwrócono również uwagę na nowopoznane WKT, a mianowicie sprzężony kwas linolowy (ang. *conjugated linoleic acids* – CLA). CLA to w istocie termin zbiorczy obejmujący grupę dienowych izomerów pozycyjnych i geometrycznych kwasu linolowego (C18:2*n-6*). Omawiane izomery występują przede wszystkim w tłuszczu mleka i mięsa przeżuwaczy, z dominującym udziałem izomeru *cis-9, trans-11* (odpowiednio 70–90% i 60–85%), noszącego potoczną nazwę kwasu żwaczowego. Związek ten jest produktem pośrednim procesu bakteryjnej biohydrogenacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (linolowego i linolenowego), zachodzącej w żwaczu zwierząt przeżuwających [36]. W żywieniu człowieka głównym źródłem CLA jest przede wszystkim mleko i jego przetwory [43]. Potwierdza to istotna dodatnia korelacja ($r +0,42$) między spożyciem tłuszczu mleka i udziałem izomeru *cis-9, trans-11* w tkance tłuszczowej człowieka [35]. Jednocześnie, najnowsze prace dotyczące tego zagadnienia wskazują na istnienie endogennej szlaki syntezy izomeru *cis-9, trans-11* z kwasu wakcenowego (11-*trans*-oktadekanoowego), obecnego w racji pokarmowej ludzi [1]. Podobnie jak WKT *n-3*, CLA może być ważnym składnikiem mleka kobiet. Wskazuje na to znaczący udział izomeru *cis-9, trans-11* w tłuszczu tego mleka ($3,64 \pm 0,93 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$). Natomiast zawartość tego izomeru w tłuszczu wybranych odżywek dla niemowląt wynosiła jedynie $1,35 \pm 0,81 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ [50].

Poniżej omówiono potencjalną rolę WKT *n-3* oraz CLA jako czynników żywieniowych zapobiegających rozwojowi wybranych chorób cywilizacyjnych. Ponieważ w świetle współczesnych poglądów chroniczny stan zapalny odgrywa istotną rolę w etiologii miażdżycy [52, 63, 82] oraz chorób nowotworowych [23], w niniejszym opracowaniu omówiono jako pierwsze przeciwzapalne oddziaływanie WKT *n-3* i CLA, a następnie przeciwmiażdżycowe i przeciwnowotworowe właściwości tych związków.

Właściwości przeciwzapalne WKT *n-3* i CLA

WKT *n-3*

W licznych doświadczeniach z udziałem zwierząt i ludzi na diecie z kwasami EPA i DHA lub z olejami rybnymi obserwowano przede wszystkim spadek syntezy prozapalnych cytokin IL-1 (ang. *interleukine-1*), IL-6 (ang. *interleukine-6*) i TNF- α (ang. *tumor necrosis factor- α*) przez monocyty i makrofagi, a także spadek syntezy prozapalnych eikozanoidów, pochodnych kwasu arachidonowego (AA; *n-6*). WKT *n-3* są bowiem inhibitorami oksydacji arachidonianu przez cyklooksigenazę, a ponadto same mogą być substratami cyklooksigenazy i lipooksygenazy [11, 12, 27, 80]. Podawanie WKT *n-3* oraz olejów rybnych modulowało także odpowiedź immunologiczną typu komórkowego (tj. limfocytów T). Obserwowano bowiem spadek proliferacji limfocytów T [12], a także spadek aktywności limfocytów NK (ang. *natural killers*) [12, 70]. WKT *n-3* diety nie modulowały natomiast odpowiedzi humoralnej (tj. limfocytów B) [11].

W krytycznym podejściu do wyników powyższych badań wskazuje się często na możliwe ujemne skutki obniżenia naturalnej odporności organizmu na drodze żywieniowej, tj. zwiększonego spożycia WKT *n-3* przez ludzi zdrowych. Natomiast terapeutyczne wykorzystanie WKT *n-3* w żywieniu ludzi cierpiących na schorzenia o podłożu zapalnym jest w pełni uzasadnione [27, 70].

CLA

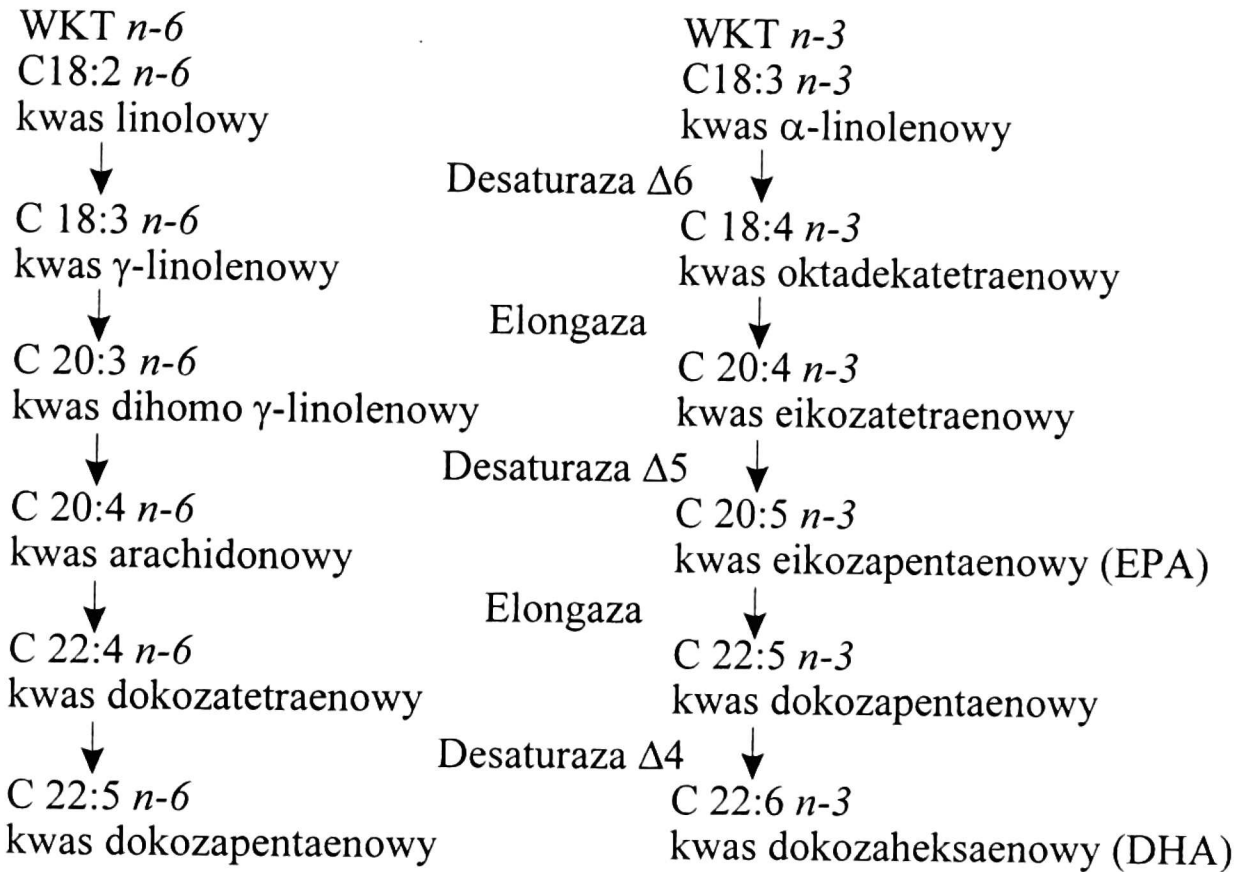
Przeciwzapalne właściwości CLA obserwowano po raz pierwszy u zwierząt laboratoryjnych [61]. Główne efekty podawania izomerów CLA szczurom to spadek produkcji prozapalnych cytokin (IL-6 i TNF- α) przez makrofagi w reakcji na antygen; nie obserwowano natomiast zmian w produkcji IL-1 i PG₂ przez te komórki [72]. W reakcji na antygen limfocyty śledziony, uzyskane od myszy żywionych CLA, wykazywały zwiększoną zdolność do proliferacji i produkcji IL-2, lecz nie stwierdzono zmian w produkcji IL-1, komórek NK ani też PG₂ [31]. W podobnych badaniach [79] izomer *cis-9*, *trans-11* zwiększał produkcję TNF- α przez limfocyty śledziony w obecności antygeny.

Ponadto, izomery *cis*-9, *trans*-11 i *trans*-10, *cis*-12 synergistycznie modulowały odpowiedź immunologiczną typu komórkowego, obniżając wartość stosunku subpopulacji limfocytów pomocniczych do cytotoksycznych ($\text{TCD4}^+/\text{TCD8}^+$), a izomer *trans*-10, *cis*-12 modulował odpowiedź humoralną, wyrażoną zwiększoną produkcją przeciwciał w klasie IgA i IgM. Warto też przytoczyć wyniki najnowszych badań [15], z których jednoznacznie wynika, że komórki układu odpornościowego, izolowane z krwi świń żywionych izomerami CLA i indukowane przez antygen, charakteryzowała obniżona produkcja prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6 i TNF- α).

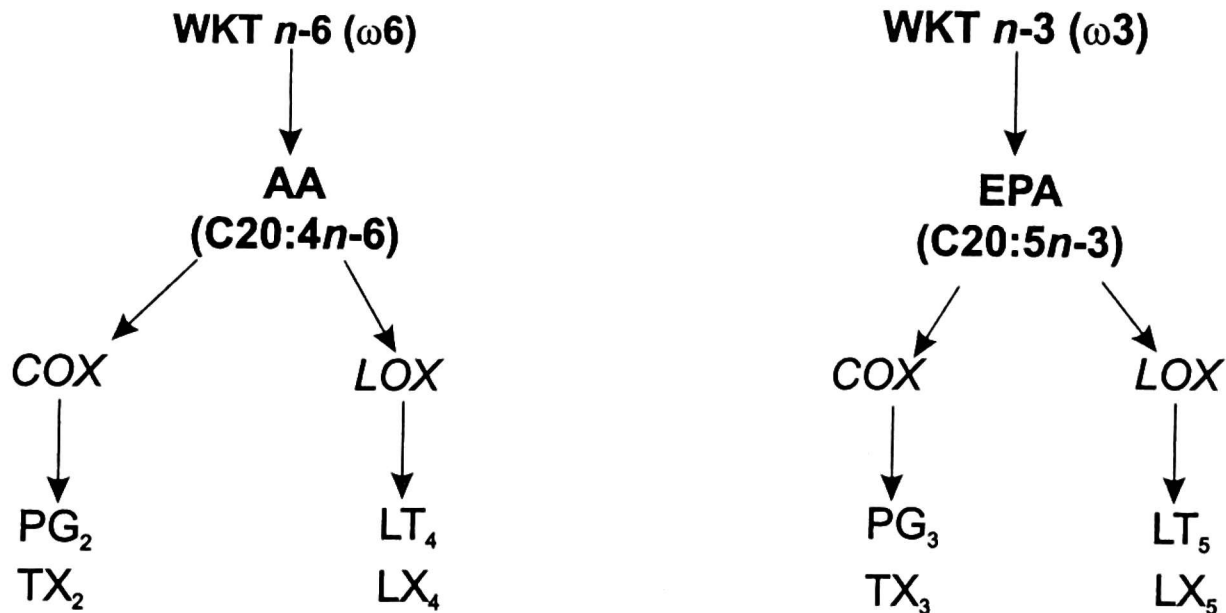
We wczesnych doświadczeniach z udziałem ludzi, podawanie mieszanin izomerów *cis*-9, *trans*-11 i *trans*-10, *cis*-12, różniących się ich względnym udziałem (odpowiednio 80:20 lub 50:50), przyniosło przeciwne reakcje immunologiczne typu komórkowego. Pierwsza z badanych mieszanin stymulowała proliferację limfocytów T, natomiast druga tę reakcję hamowała [54]. Natomiast w najnowszej pracy z tego zakresu [71], efektem podawania wspomnianych izomerów były identyczne przeciwzapalne reakcje komórkowe, tj. spadek proliferacji limfocytów T. Nie stwierdzono także wpływu tych izomerów na produkcję cytokin ani też białka C-reaktywnego. Podobnie jak w przypadku przeciwzapalnych efektów WKT *n*-3, podawanie CLA mające na celu osłabienie naturalnych reakcji odpornościowych jest wskazane jedynie w przypadkach chorób rozwijających się na tle chronicznych stanów zapalnych.

Mechanizmy przeciwzapalnego oddziaływania WKT *n*-3 i CLA

W próbach wyjaśnienia przedmiotowych mechanizmów zwrócono uwagę na skład spożywanego tłuszczu, przede wszystkim udział WKT *n*-6 i WKT *n*-3 oraz CLA, jako bezpośredni czynnik regulujący przebieg reakcji zapalnej [11, 76]. W tym kontekście przewaga AA (*n*-6) w fosfolipidach błon komórek układu odpornościowego (monocytach, makrofagach, granulocytach obojętnochłonnych i limfocytach) wzmaga przebieg procesu zapalnego, natomiast przewaga DHA i EPA (*n*-3) i CLA w tych komórkach hamuje tę reakcję [11, 12, 27, 80]. Podłożem wspomnianych przeciwzapalnych efektów WKT *n*-3 i CLA są głównie przesunięcia w typie syntetyzowanych eikozanoidów. Ogólnie, kwas arachidonowy (AA; *n*-6) i eikozapentaenowy (EPA; *n*-3) są prekursorami hormonów tkankowych (tzw. eikozanoidów), powstających w kaskadach reakcji cyklooksygenazy i lipooksygenazy (rys. 1 i 2). Jednocześnie pochodne AA, tj. prostaglandyny (PG_2), tromboksany (TX_2) i leukotrieny (LT_4), wykazują działanie prozapalne, natomiast pochodnym EPA (PG_3 , TX_3 i LT_5) przypisuje się właściwości przeciwne [12, 80]. Zatem, w wyniku substytucji AA (*n*-6), będącego prekursorem prozapalnych eikozanoidów (PG_2 , TX_2 i LT_4) przez WKT *n*-3, a także hamowania aktywności fosfolipazy (A_2) oraz cyklooksygenazy komórki układu odpornościowego produkują eikozanoidy o właściwościach przeciwzapalnych (PG_3 , TX_3 i LT_5). Izomery CLA hamują wytwarzanie prozapalnych eikozanoidów na drodze analogicznych mechanizmów [5]. Warto tu również wspomnieć, że prozapalne



Rysunek 1. Szlaki metaboliczne WKT *n*-6 i WKT *n*-3



Rysunek 2. Kwasy arachidowy (AA *n*-6) i kwas eikozapentaenowy (EPA *n*-3) jako prekursorzy syntezy eikozanoidów z udziałem cyklooksygenazy (COX; PG – prostaglandyny, TX – tromboksany) oraz lipooksygenazy (LOX; LT – leukotrieny, LX – lipoksyny)

pochodne arachidonianu, poprzez swe efekty hemodynamiczne, są odpowiedzialne za klasyczne objawy zapalenia, tj. zaczerwienienie, obrzęk, podwyższoną temperaturę, ból i upośledzenie funkcji.

Aktualnie postulowane są również inne, pośrednie mechanizmy przeciwzapalnego oddziaływania WKT *n-3* i CLA na komórki układu odpornościowego. Związki te są bowiem, bądź inhibitorami „prozapalnego” czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*), bądź aktywatorami „przeciwzapalnych” czynników transkrypcyjnych PPAR- α (ang. *peroxysome proliferator-activated receptor- α*) i PPAR- γ (ang. *peroxysome proliferator-activated receptor- γ*). W tej roli hamują ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α), cyklooksygenazy COX2 (indukowanej w reakcji zapalnej), białek adhezyjnych (m.in. ICAM-1 – ang. *intracellular adhesion molecule 1*, VCAM-1 – ang. *vascular cell adhesion molecule 1*), syntazy tlenku azotu (iNOS) oraz metaloproteinaz (MMP – ang. *matrix metalloproteinases*) [11, 76]. Wymienione czynniki są prozapalnymi mediatorami miejscowej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej. Ich specyficzna rola w procesach rozwoju miażdżycy i tkanek nowotworowych została przedstawiona poniżej.

Właściwości przeciwmiażdżycowe WKT *n-3* i CLA

WKT *n-3*

Schorzenia układu krążenia stanowią dominujący typ chorób cywilizacyjnych. Występują one z reguły na tle wadliwego żywienia i braku aktywności fizycznej, głównych czynników rozwoju tzw. zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny (ang. *metabolic syndrome*) charakteryzuje jednoczesne występowanie: (1) otyłości (brzuszej), (2) aterogenego profilu lipoprotein krwi, (3) nadciśnienia tętniczego, (4) glikemii i insulinooporności. W tym kontekście zespół metaboliczny jest obecnie postrzegany jako zbiorowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń i chorób układu krążenia. Wspomniany wadliwy sposób żywienia to m.in. wysokie spożycie tłuszczu, w tym nasyconych kwasów tłuszczowych (wraz z towarzyszącym cholesterolem) i kwasów o konfiguracji *trans*, związane z reguły z niskim spożyciem WKT (*n-6* i *n-3*). Efekty tego sposobu żywienia to m.in. wzrost poziomu cholesterolu całkowitego i jego aterogenicznej frakcji LDL, spadek poziomu cholesterolu frakcji HDL (efekt kwasów o konfiguracji *trans*) oraz wzrost poziomu triacylgliceroli we krwi, niezależnego czynnika ryzyka miażdżycy [77, 78]. Warto również wspomnieć o istotnych powiązaniach pomiędzy spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych i kwasów tłuszczowych o konfiguracji *trans* a wzrostem poziomu wskaźników ustrojowego stanu zapalnego, m.in. IL-1, IL-6 i TNF- α [49] oraz wskaźników dysfunkcji śródbłonna, m.in. śródbłonkowych białek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 [45, 46]. W prze-

ciwieństwie do efektów fizjologicznych tych kwasów tłuszczowych, spożycie kwasów jedno- i wielonienasyconych ($n-6$ i $n-3$) przynosi efekty pożądane, tj. spadek poziomu cholesterolu ogólnego, cholesterolu frakcji LDL oraz triacylgliceroli [41]. Spośród WKT wyjątkowo szerokim spektrum fizjologicznego oddziaływania na organizm człowieka charakteryzują się WKT $n-3$, a ich spożycie obniża ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego [20, 76]. Kwasy te, niezależnie od wspomnianego korzystnego wpływu na profil lipidowy krwi, obniżają również ekspresję wspomnianych czynników stanu zapalnego [45] i dysfunkcji śródbłonna oraz zapobiegają nadciśnieniu, a także glikemii i insulinooporności [66, 78].

CLA

Współczesne badania wskazują jednoznacznie na zdolność CLA do zapobiegania chorobom układu krążenia poprzez łagodzenie niektórych objawów zespołu metabolicznego. Wykazano bowiem, że CLA ograniczał udział tkanki tłuszczowej i tym samym otyłość u ludzi [6, 26]. Omawiane związki mogą również wpływać na udział lipoprotein typu VLDL, LDL i HDL w profilu lipidowym krwi człowieka [53]. Jednak spośród znanych izomerów CLA *cis-9*, *trans-11* kształtował profil przeciwaterogenny (tj. zmniejszał wartość stosunku LDL:HDL), a izomer *trans-10*, *cis-12*, działał przeciwnie, w kierunku profilu aterogennego (tj. zwiększonej wartości stosunku LDL:HDL), w badaniach z udziałem chomików [73] i ludzi [71]. Przeprowadzono również badania, z udziałem szczurów z genetycznie uwarunkowaną otyłością (*fa/fa*), wskazujące na możliwość wykorzystania CLA w zapobieganiu objawom cukrzycy insulinozależnej-II typu [30]. Jednak w żywieniu ludzi, efekty CLA budzą wątpliwości. Wbrew oczekiwaniom mieszanina izomerów *cis-9*, *trans-11* i *trans-10*, *cis-12*, wywoływała glikemię i zwiększała stopień insulinooporności u osób z cukrzycą insulinozależną [48]. Efekty te przypisywano do niedawna jedynie izomerowi *trans-10*, *cis-12* [58, 59]. Jednak podobnym oddziaływaniem na organizm otyłych ludzi charakteryzuje się również izomer *cis-9*, *trans-11* [60].

Mechanizmy przeciwmiażdżycowego oddziaływania WKT $n-3$ i CLA

Rozwój genomiki żywieniowej rzucił nowe światło na rolę tłuszczu (w tym wielonienasyconych kwasów tłuszczowych) w rozwoju tkanki tłuszczowej i otyłości, będących pierwotnymi czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego. Zgodnie z wcześniejszymi sugestiami [20], omawiane związki, będąc ligandami czynnika transkrypcyjnego PPAR- α stymulują ekspresję genów odpowiedzialnych m.in. za procesy katabolizmu tłuszczów, a mianowicie β -oksydację kwasów tłuszczowych w wątrobie. Będąc również ligandami czynnika transkrypcyjnego SREBP-1 (ang. *sterol*

regulatory element binding protein-1), hamują ekspresję genów enzymów odpowiedzialnych za procesy lipogenezy tj. syntezy kwasów tłuszczowych, triacylgliceroli, a także potencjalnie aterogennego cholesterolu w tkance tłuszczowej i wątrobie [27, 37, 76]. Powyższy mechanizm tłumaczy, przynajmniej częściowo, hipocholesterolemiczne efekty WKT *n-3* i CLA.

W charakterystyce zespołu metabolicznego jako zbiorowego czynnika ryzyka miażdżycy zwraca się obecnie szczególną uwagę na funkcje śródbłonna tętnic; upośledzenie tych funkcji jest bowiem kluczowym czynnikiem wspomnianego ryzyka [7, 63]. Wymienione składowe zespołu metabolicznego, tj. hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, glikemia i insulinooporność, poprzez indukowanie dysfunkcji śródbłonna, prowadzą do wzrostu jego przepuszczalności i adhezyjności dla komórek układu odpornościowego (monocytów, makrofagów, limfocytów T), co ułatwia infiltrację przestrzeni podśródbłonkowej naczyń przez te komórki. Głównym mechanizmem decydującym o dysfunkcji śródbłonna jest tu obniżona podaż tlenu azotu (NO) i upośledzenie, zależnego od podaży NO rozkurczu naczyń, prowadzące do nadciśnienia i wczesnych zmian zapalnych. Istotną rolę w tych procesach odgrywa poziom stresu oksydacyjnego, a mianowicie stopień eliminacji NO przez aniony rodnika wodoronadtlenkowego (O_2^-) i synteza wysoce reaktywnego nadtlenoazotynu ($O=N-OO^-$) [28, 39]. W tym kontekście dysfunkcja śródbłonna indukowana chronicznie przez czynniki ryzyka miażdżycy, może być postrzegana jako przewlekły proces zapalny, będący wynikiem interakcji pomiędzy komórkami uszkodzonego śródbłonna i wspomnianymi komórkami układu odpornościowego, w powstającej blaszce miażdżycowej [16, 63, 76, 82]. Zatem, podobnie jak w przypadku stanu zapalnego jako reakcji ogólnej, mechanizmy hamowania odpowiedzi zapalnej śródbłonna przez WKT *n-3* i CLA mogą wynikać bezpośrednio z substytucji prozapalnego arachidonianu (AA) w fosfolipidach błon komórek układu odpornościowego i komórek śródbłonna. Pośrednio, właściwości przeciwzapalne WKT *n-3* i CLA, wynikające z ich roli ligandów czynników transkrypcyjnych, tj. NF- κ B oraz PPAR- α i PPAR- γ [3], polegają na hamowaniu ekspresji prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α) oraz śródbłonkowych białek adhezyjnych uczestniczących w procesie aterogenezy (m.in. ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 – ang. *monocyte chemoattractant protein 1*), a także ligandów białek adhezyjnych (tzw. integryn) na komórkach monocytów, makrofagów i limfocytów. Warto też wspomnieć, że cytokiny prozapalne (szczególnie IL-6) indukują syntezę białka C-reaktywnego w wątrobie, będącego wskaźnikiem ogólnoustrojowego procesu zapalnego [17, 18, 80]. Hamowanie syntezy tych cytokin przez WKT *n-3* i CLA, zmniejsza ekspresję białek adhezyjnych na komórkach śródbłonna i integryn na powierzchni monocytów i limfocytów, co ogranicza przyleganie tych ostatnich do śródbłonna i zmniejsza infiltrację ściany naczynia. W efekcie, zapobiega rozwojowi lokalnej, naczyniowej reakcji zapalnej i powstawaniu blaszki miażdżycowej [76, 81, 82]. Nie ulega dziś wątpliwości, że dysfunkcja śródbłonna jest kluczowym czynnikiem rozwoju miażdżycy naczyń [18, 19, 52], a poziom śródbłonkowych

białek adhezyjnych i białka C-reaktywnego są bardziej miarodajnymi czynnikami ryzyka miażdżycy aniżeli cholesterol frakcji LDL [45, 68].

W podejmowanych próbach wyjaśnienia zdolności WKT *n-3* do zapobiegania glikemii i insulinooporności, zwraca się uwagę na ich zdolność do aktywacji czynnika transkrypcyjnego PPAR- γ , odgrywającego istotną rolę w zapobieganiu cukrzycy II typu. Czynnikiem ten wywołuje bowiem ekspresję genów odpowiedzialnych m.in. za poziom białek nośnikowych glukozy (GLUT1, GLUT4) w błonach komórek tkanki tłuszczowej [24, 55].

Właściwości przeciwnowotworowe WKT *n-3* i CLA

WKT *n-3*

Choroby nowotworowe są drugim co do liczebności przypadków typem chorób cywilizacyjnych. Podobnie jak choroby układu krążenia, niektóre typy raka (głównie przewodu pokarmowego: jamy ustnej, przełyku, żołądka, okrężnicy i odbytnicy) mogą rozwijać się na tle wadliwego żywienia (wysokiego spożycia tłuszczu i niskiego spożycia owoców i warzyw) oraz otyłości, wynikającej z braku aktywności fizycznej [8, 25]. Mniej ewidentne zależności obserwuje się w przypadku raka piersi i prostaty, których występowanie ma dodatkowo podłoże hormonalne [44, 47]. Postulowana rola WKT jako czynnika prewencji chorób nowotworowych nie jest jednoznaczna. Po pierwsze w badaniach nad rakiem piersi i prostaty sugerowano rakotwórcze właściwości kwasu linolowego [62], których nie potwierdzono [83]. Natomiast kwasy ALA, EPA i DHA (*n-3*) hamowały rozwój raka piersi i prostaty w badaniach na modelach zwierzęcych [32, 62]. Te ostatnie obserwacje zostały potwierdzone w nowszych badaniach na zwierzętach [29]. W najnowszych badaniach epidemiologicznych, z udziałem ~50 000 mężczyzn, wykazano, że wraz ze wzrostem spożycia LA (*n-6*) rośnie ryzyko raka prostaty, natomiast wzrost spożycia EPA i DHA (*n-3*) obniża ryzyko tego nowotworu [44].

CLA

Przeciwnowotworowe efekty CLA zidentyfikowano po raz pierwszy w ekstraktach uzyskanych ze smażonego mięsa wołowego [56, 57], a następnie potwierdzono je w różnych warunkach doświadczalnych u zwierząt modelowych [42]. Omawiane izomery hamują również rozwój nowotworów u człowieka. W badaniach wykonanych na liniach komórek nowotworowych stwierdzono cytostatyczny i cytotoksyczny efekt CLA w stosunku do komórek raka sutka, czerniaka złośliwego i jelita grubego [65], a także komórek raka płuc [64]. Interesujące wyniki uzyskano w badaniach na myszach z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID) inokulowanych

podskórnymi ludzkimi komórkami raka sutka. CLA w diecie myszy hamował rozwój nowotworu (masę i objętość) i zapobiegał jego przerzutom m.in. do płuc i szpiku kostnego [74]. W analogicznym doświadczeniu myszy inokulowano ludzkimi komórkami raka prostaty. Podobnie jak poprzednio, obserwowano zahamowanie rozwoju nowotworu i jego przerzutów do płuc [14]. W kontekście przedstawionych prac i na podstawie badań epidemiologicznych sugeruje się, że spożycie CLA może być czynnikiem decydującym o pożądanej ujemnej zależności pomiędzy poziomem spożycia mleka (tłuszczu mleka jako źródła izomeru *cis-9, trans-11*) i występowaniem raka piersi u kobiet w Finlandii [40]. Tej sugestii nie potwierdzono jednak w późniejszych badaniach holenderskich [75]. Zagadnienie to jest jednak o tyle otwarte, że CLA poprzez swe ewidentne właściwości przeciwestrogenne może faktycznie hamować rozwój komórek raka piersi [69].

Mechanizmy przeciwnowotworowego oddziaływania WKT *n-3* i CLA

Wydaje się, że przeciwnowotworowe oddziaływanie WKT *n-3* i CLA, tj. hamowanie rozwoju i przerzutów raka, głównie w badaniach na modelach zwierzęcych, można wyjaśnić co najmniej kilkoma możliwymi, lecz nadal wątpliwymi mechanizmami [2, 5, 23, 29, 42, 76].

Po pierwsze, omawiane związki mogą hamować proliferację komórek nowotworowych (m.in. gruczołu mlekowego) na drodze ingerencji w przebieg cyklu komórkowego, a mianowicie hamowanie ekspresji cyklin A i D, odpowiedzialnych za przejście komórki z fazy G do fazy S w czasie cyklu życiowego komórki. Mogą również indukować proces apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Istotnie, izomery CLA inicjowały ten ostatni proces w komórkach nowotworowych gruczołu mlekowego, wątroby, okrężnicy i tkanki tłuszczowej. W tym kontekście zwraca się uwagę na potencjalną rolę białka p53, krytycznego czynnika konwersji fazy G do fazy S, inicjującego jednocześnie proces apoptozy [5, 29].

Po drugie, dyskutowany jest mechanizm, którego podłożem są przeciwzapalne właściwości WKT *n-3* i CLA. Podobnie jak w przypadku aterogenezy, wskazuje się tu na bezpośrednią zdolność tych związków do substytucji arachidonianu (AA) w komórkach nowotworowych i komórkach układu odpornościowego obecnych w ognisku nowotworowym. Prowadzi to do obniżenia syntezy prozapalnych pochodnych cyklooksygenazy (COX2) i lipooksygenazy [5, 29]. Istotne znaczenie substytucji AA przez WKT *n-3* i CLA może polegać również na wspomnianych lokalnych zmianach hemodynamicznych. Ponadto, na zahamowaniu rozwoju unaczynienia tkanki nowotworowej (angiogenezy), które jest krytycznym warunkiem jej wzrostu. W tym kontekście, prozapalne pochodne arachidonianu, jako substratu cyklooksygenazy i lipooksygenazy, stymulują proces angiogenezy tkanki nowotworowej, a pochodne WKT *n-3* i CLA, jako substraty tych enzymów, tego efektu nie wywołują [29].

Po trzecie, omawiany mechanizm może mieć charakter pośredni. Ogólnie, WKT *n-3* i CLA, będąc ligandami czynników transkrypcyjnych, głównie NF- κ B i PPAR- γ , hamują ekspresję prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α) oraz cyklooksygenazy (COX2) w komórkach nowotworowych [5, 29]. W tym kontekście zwraca się przede wszystkim uwagę na rolę czynnika transkrypcyjnego NF- κ B obecnego w tych komórkach, a spośród wspomnianych cytokin na rolę TNF- α , który wbrew swej nazwie, jest kluczowym czynnikiem rozwoju tkanki nowotworowej [23, 67]. Wspomniany czynnik NF- κ B, zarówno w komórkach nowotworowych, jak również w komórkach układu odpornościowego obecnych w ognisku nowotworowym, jest dziś uważany za ogniwo łączące stan zapalny z rakiem [2]. W tym kontekście warto podkreślić, że obniżona ekspresja TNF- α jest równoznaczna z zahamowaniem wzrostu komórek nowotworowych, a obniżenie ekspresji COX2 przywraca komórkom nowotworowym zdolność do apoptozy [2, 29]. W przypadku drugiego wspomnianego czynnika transkrypcyjnego (PPAR- γ), wskazuje się na przeciwnowotworowe właściwości jego ligandów (izomerów CLA) obserwowane w przypadkach raka piersi, okrężnicy i prostaty [5].

Aktualne zalecenia żywieniowe dotyczące spożycia tłuszczu i kwasów tłuszczowych

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi spożycia tłuszczu i kwasów tłuszczowych [78] udział energii tłuszczu w racji pokarmowej waha się w zakresie 15–30%. W tym udział kwasów nasyconych nie powinien przekraczać 10%, a udział WKT winien wynosić 6–10%. Ponadto, udział WKT serii *n-6* i *n-3* powinien wynosić odpowiednio 5–8% i 1–2%. Udział jednonienasyconych kwasów tłuszczowych wynika z różnicy pomiędzy całkowitą energią tłuszczu w racji pokarmowej i energią pochodzącą z kwasów tłuszczowych nasyconych, wielonienasyconych i kwasów o konfiguracji *trans*. Wartość energetyczna tych ostatnich nie powinna przekraczać 1%. Zagadnienie optymalnego udziału WKT i stosunku kwasów *n-6:n-3* w racji pokarmowej człowieka jest jednak zagadnieniem otwartym. Na przykład, zaskakująco niskie wartości udziału kwasu linolowego (*n-6*) i α -linolenowego (*n-3*), odpowiednio 2 i 0.7% energii racji pokarmowej (łącznie minimum 500 mg na dzień), zaleca ISSFAL [33]. Warto też podkreślić, że w żywieniu człowieka istotny jest poziom spożycia wspomnianych izomerów (EPA i DHA), a nie ich metabolicznego prekursora (ALA; *n-6*). Stwierdzono bowiem ograniczoną zdolność mężczyzn do syntezy tych związków z ALA [10]. Natomiast kobiety w znacznie większym stopniu wykorzystują ALA do syntezy EPA i DHA, co ma prawdopodobnie związek z koniecznością pokrycia zapotrzebowania płodu i noworodka na te niezbędne WKT [9]. Niemniej ważna jest przyswajalność WKT z produktów spożywczych. Na przykład, położenie EPA w pozycji *sn-2* w cząsteczkach triacylgliceroli diety myszy laboratoryjnych decyduje o aktywności fagocytarnej monocytów i granulocytów zasadowofilnych [38]. Ponadto przyswajalność WKT jest

większa, gdy znajdują się one w strukturze fosfolipidów (np. żółtka jaja), a nie tłuszczów (triacylgliceroli) diety [13].

Literatura

- [1] Adlof R.O., Duval S., Emken E.A. 2000. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in humans. *Lipids* 35: 131–135.
- [2] Balkwill F., Coussens L.M. 2004. An inflammatory link. *Nature* 431: 405–406.
- [3] Baranowski M., Górski J. 2003. Rola receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyzomów (PPAR) w fizjologii i patologii serca. *Czynniki Ryzyka* 4/02–1/03: 40–48.
- [4] Bartnikowska E., Obiedziński M. 1997. Unsaturated trans fatty acids – nutritional problem? *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 6/47(3): 4–24.
- [5] Belury M.A. 2002. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J. Nutr.* 132: 2995–2998.
- [6] Blankson H., Stakkestad J.A., Fagertun H., Thom E., Wadstein J., Gudmundsen O. 2000. Conjugated linoleic acid reduced body fat mass in overweight and obese humans. *J. Nutr.* 130: 2943–2948.
- [7] Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. 2003. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 168–175.
- [8] Bray G.A. 2002. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J. Nutr.* 132: 3451S–3455S.
- [9] Burdge G.C., Jones A.E., Wootton S.A. 2002. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α -linoleic acid metabolism in young men. *Brit. J. Nutr.* 88: 355–363.
- [10] Burdge G.C., Wootton S.A. 2002. Conversion of α -linoleic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Brit. J. Nutr.* 88: 411–420.
- [11] Calder P.C. 2002. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc. Nutr. Soc.* 61: 345–358.
- [12] Calder P.C., Yaqoob P., Thies F., Wallace F.A., Miles E.A. 2002. Fatty acid and lymphocyte function. *Brit. J. Nutr.* 87, Suppl. 1: S31–S48.
- [13] Carnielli V.P., Verlato G., Pederzini F., Luijendijk I., Boerlage A., Pedrotti D., Sauer P.J. 1998. Intestinal absorption of long chain polyunsaturated fatty acids in pre-term infants fed breast milk or formula. *Am. J. Clin. Nutr.* 67: 97–103.
- [14] Cesano A., Visonneau S., Scimeca J.A. 1998. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res.* 18: 833–838.
- [15] Changhua L., Jindong Y., Defa L., Lidan Z., Shiyan Q., Jianjun X. 2005. Conjugated linoleic acid attenuates the production and gene expression of proinflammatory cytokines in weaned pigs challenged with lipopolysaccharide. *J. Nutr.* 135: 239–244.
- [16] Chłopicki S, Gryglewski RJ. 2004. Endothelial secretory function and atherothrombosis. W: „The Eicosanoids”, wyd. P. Curtis-Prior (John Wiley and Sons, Ltd), rozdział 23: 267–276.
- [17] Chłopicki S, Gryglewski RJ. 2004. Dysfunkcja śródbłonna w cukrzycy – przyczyna rozwoju atherothrombosis. W: „Cukrzyca i serce”, red. K. Kawecka-Jaszcz, M. Tendera, D. Czarnecka (Via Medica) rozdział 1: 1–19.
- [18] Chłopicki S. 2003. Śródbłonek w farmakoterapii atherothrombosis. *Kardiologia Polska* 59 (supl II): 62–69.

- [19] Christon R.A. 2003. Mechanisms of action of dietary fatty acids in regulating the activation of vascular endothelial cells during atherogenesis. *Nutr. Rev.* 61(8): 272–279.
- [20] Clarke S.D. 2001. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J. Nutr.* 131: 1129–1132.
- [21] Colandre M.E., Diez R.S., Bernal C.A. 2003. Metabolic effects of trans fatty acids in an experimental dietary model. *Brit. J Nutr.* 89: 631–638.
- [22] Connor W.E. 2000. Importance of *n-3* fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 171S–175S.
- [23] Coussens L.M., Werb Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature* 420: 860–867.
- [24] Delarue J., LeFoll C., Corporeau C., Lucas D. 2004. *n-3* long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod. Nutr. Dev.* 44: 289–299.
- [25] Friedenreich Ch.M., Orenstein M.R. 2002. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J. Nutr.* 132: 3456S–3464S.
- [26] Gaullier J.M., Halse J., Hoye K., Kristiansen K., Fagertun H., Vik H., Gudmundsen O. 2004. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 1118–1125.
- [27] Grimm H., Mayer K., Mayser P., Eigenbrodt E. 2002. Regulatory potential of *n-3* fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Brit. J Nutr.* 87, Suppl. 1: S59–S67.
- [28] Guzik T.J., Adamek-Guzik T., Jopek A., Korbut R. 2004. Patomechanizmy dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w miażdżycy. *Czynniki Ryzyka* 1–2/04: 8–22.
- [29] Hardman W.E. 2002. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *J Nutr.* 132: 3508S–3512S.
- [30] Hausknecht K.L., van den Heuvel J.P., Moya-Camarena S.Y., Portocarrero C.P., Peck L.W., Nickel L.W., Belury K.P. 1998. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty *fa/fa* rat. *Bioch. Biophys. Res. Comm.* 244: 678–682.
- [31] Hayek M.G., Han S.N., Wu D. 1999. Dietary conjugated linoleic acid influences the immune response of young and old C57BL/6NCrIBR mice. *J. Nutr.* 129: 32–38.
- [32] Ip C. 1997. Review of the effects of trans fatty acids, oleic acid, *n-3* polyunsaturated fatty acids, and conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (suppl): 1523S–1529S.
- [33] ISSFAL 2004. Report of the Sub-Committee on Recommendations for Intake of Polyunsaturated Fatty Acids in Healthy Adults. Internet: <http://issfal.org.uk/adequateintakes.htm>.
- [34] Jeznach M. 2003. Stan i perspektywy rozwoju rynku żywności funkcjonalnej. Wydawnictwo SGGW. Warszawa: 16–42.
- [35] Jiang J., Wolk A., Vessby B. 1999. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 21–27.
- [36] Kepler C.R., Hirons K.P., McNeill J.J. 1966. Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J. Biol. Chem.* 241: 1350–1354.
- [37] Kersten S. 2002. Effects of fatty acids on gene expression: role of peroxisome proliferator-activated receptor α , liver X receptor α and sterol regulatory element binding protein -1c. *Proc. Nutr. Soc.* 61: 371–374.
- [38] Kew S., Gibbons E.S., Thies F., Mc Neil G.P., Quinlan P.T., Calder P.C. 2003. The effect of feeding structured triacylglycerols enriched in eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids on murine splenocyte fatty acid composition and leucocyte phagocytosis. *Brit. J. Nutr.* 90: 1071–1080.

- [39] Kitamoto S., Egashira K. 2004. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr. Drug Targ. Cardiovasc. & Haemat. Disord.* 4: 13–22.
- [40] Knekt P., Jarvinen R., Seppanen R. 1996. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br. J. Canc.* 73: 687–691.
- [41] Kris-Etherton P.M., Hecker K.D., Binkoski A.E. 2004. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutr. Rev.* 62(11): 414–426.
- [42] Kritchevsky D. 2000. Antimutagenic and some other effects of conjugated linoleic acid. *Brit. J. Nutr.* 83: 459–465.
- [43] Lawson R.E., Moss A.R., Givens D.I. 2001. The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: a review. *Nutr. Res. Rev.* 14: 153–172.
- [44] Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Michaud D.S., Augustsson K., Colditz G.C., Willett W.C., Giovannucci E.L. 2004. Dietary intake of *n*-3 and *n*-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 204–216.
- [45] Lopez-Garcia E., Schulze M.B., Manson J.E., Meigs J.B., Albert Ch.M., Rifai N., Willett W.C., Hu F.B. 2004. Consumption of (*n*-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J. Nutr.* 134: 1806–1811.
- [46] Lopez-Garcia E., Schulze M.B., Meigs J.B., Manson J.E., Rifai N., Stampfer M.J., Willett W.C., Hu F.B. 2005. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J. Nutr.* 135: 562–566.
- [47] Lovegrove J. A. 2002. Obesity, body fat distribution and breast cancer. *Nutr. Res. Rev.* 15: 389–412.
- [48] Maloney F., Yeow T-P., Mullen A., Nolan J.J., Roche H.M. 2004. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 887–895.
- [49] Mozaffarian D., Rimm E.B., King I.B., Lawler R.L., McDonald G.B., Levy W.C. 2004. Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 1521–1525.
- [50] McGuire M.K., Park Y.S., Behere R.A., Harrison L.Y., Shultz T.D., McGuire M.A. 1997. Conjugated linoleic acid concentrations of human milk and infant formula. *Nutr. Res.* 17(8): 1277–1283.
- [51] Müller H., Lindman A.S., Brantsaeter A.L., Pedersen J.I. 2003. The serum LDL/HDL cholesterol ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet of women. *J. Nutr.* 133: 78–83.
- [52] Naruszewicz M. 2000. Miazdzyca – przewlekły stan zapalny śródbłonna tętnic. *Czynniki Ryzyka Supl.* 7: 9–10.
- [53] Noone E.J., Roche H.M., Nugent A.P., Gibney M.J. 2002. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Brit. J. Nutr.* 88: 243–251.
- [54] Nugent A.P., Noone E.J., Gibney M.J. 2001. Conjugated linoleic acid affects Th-1 derived but not Th-2 derived cytokines in healthy human volunteers. *Proc. Nutr. Soc.* 60: 147A.
- [55] Nugent C., Prins J.B., Whitehead J.P., Wewntworth J.M., Chatterjee V. Krishna K., O'Rahilly S. 2001. Arachidonic acid stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by increasing GLUT1 and GLUT4 levels at the plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 276: 9149–9157.
- [56] Pariza M.W., Ashoor S.H., Chu F.S. 1979. Effects of temperature and time on mutagen formation in pan-fried hamburger. *Cancer Lett.* 7: 63–69.
- [57] Pariza M.W., Hargraves W.A. 1985. A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Carcinogenesis* 6: 591–593.

- [58] Riserus U., Arner P., Brismar K., Vessby B. 2002. Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese man with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 25: 1516–1521.
- [59] Riserus U., Vessby B., Arnlov J., Basu S. 2004a. Effects of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese man. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 279–283.
- [60] Riserus U., Smedman A., Basu S., Vessby B. 2004b. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: The Swedish experience. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 1146S–1148S.
- [61] Roche H.M., Noone E., Nugent A. 2001. Conjugated linoleic acid: a novel therapeutic nutrient? *Nutr. Res. Rev.* 14: 173–187.
- [62] Rose D. P. 1997. Dietary fatty acids and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (suppl): 998S–1003S.
- [63] Ross R. 1999. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340: 115–126.
- [64] Schonberg S., Krokan H.E. 1995. The inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives (CLA) of linoleic acid on the growth of human tumor cell lines is in part due to increased lipid peroxidation. *Anticancer Res.* 15: 1241–1246.
- [65] Schulz T.D, Chew B.P, Seaman W.R. 1992. Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and beta-carotene on the in vitro growth of human cancer cells. *Cancer Lett.* 63: 125–133.
- [66] Simopoulos A.P. 1999. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 70 (suppl): 560S–569S.
- [67] Suganuma M., Okabe S., Kurusu M., Iida N., Ohshima S., Saeki Y., Kishimoto T., Fujiki H. 2002. Discrete roles of cytokines, TNF- α , IL-1, IL-6, in tumor promotion and cell transformation. *Inter. J. Oncol.* 20: 131–136.
- [68] Suk H.J., Ridker P.M., Cook N.R., Zee R.Y.L. 2005. Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels. *Atherosclerosis* 178: 139–145.
- [69] Tanmahasamut P., Liu J., Hendry L.B., Sidell N. 2004. Conjugated linoleic acid blocks estrogen signaling in human breast cancer cells. *J. Nutr.* 134: 674–680.
- [70] Thies F., Nebe-von-Caron G., Powell J.R., Yaqoob P., Newsholme E.A., Calder P.C. 2001. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain *n*-3 or *n*-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subject aged >55y. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 539–548.
- [71] Tricon S., Burdge G.C., Kew S., Banerjee T., Russell J.J., Grimble R.F., Williams Ch.M., Calder P.C. Yaqoob P. 2004. Effects of *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 1626–1633.
- [72] Turek J.J., Yong L., Schoenlein I.A., Allen K.G.D., Watkins B.A. 1998. Modulation of macrophage cytokine production by conjugated linoleic acids is influenced by the dietary *n*-6:*n*-3 fatty acid ratio. *J. Nutr. Biochem.* 9: 258–266.
- [73] Valeille K., Gripois D., Blouquit M-F., Souidi M., Riottot M., Bouthegourd J-Ch., Serougne C., Martin J.Ch. 2004. Lipid atherogenic risk markers can be more favourably influenced by the *cis*-9, *trans*-11-octadecadienoate isomer than a conjugated linoleic acid mixture or fish oil in hamsters. *Brit. J. Nutr.* 91: 191–199.
- [74] Visonneau S., Cesano A., Tepper S.A. 1997. Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adenocarcinoma cells in SCID mice. *Anticancer Res.* 17: 969–973.
- [75] Voorrips L.E., Brants H.A.M., Kardinaal A.F.M., Hiddink G.J., van den Brandt P.A., Goldbohm R.A. 2002. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 873–882.

- [76] Wahle K.W.J., Rotondo D., Heys S.D. 2003. Polyunsaturated fatty acids and gene expression in mammalian systems. *Proc. Nutr. Soc.* 62: 349–360.
- [77] WHO 2004. Food and health in Europe: a new basis for action. WHO. Copenhagen: 7–73.
- [78] WHO/FAO 2003. Diet nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO. Geneva: 4–101.
- [79] Yamasaki M., Chujo H., Hirao A., Koyanagi N., Okamoto T., Tojo N., Oishi A., Iwata T., Yamauchi-Sato Y., Yamamoto T., Tsutsumi K., Tachibana H., Yamada K. 2003. Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes is modulated in C57BL/6J mice by dietary *cis-9, trans-11* and *trans-10, cis-12* conjugated linoleic acid. *J.Nutr.* 133: 784–788.
- [80] Yaqoob P. 2004. Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications. *Proc. Nutr. Soc.* 63: 89–104.
- [81] Zapolska-Downar D. 2000. Dysfunkcja komórek śródbłonna jako jeden z czynników patogenetycznych miażdżycy. Normalizujący wpływ niektórych leków. *Czynniki Ryzyka* 4/00: 5–15.
- [82] Zapolska-Downar D. 2004. Mononuclear cell recruitment and inflammation in atherosclerosis. *Vasc. Dis. Prev.* 1: 41–51.
- [83] Zock P.L., Katan M.B. 1998. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am. J Clin. Nutr.* 68: 142–153.

Biochemical mechanisms of health-related effects of polyunsaturated fatty acids on human health

Key words: civilization diseases, polyunsaturated fatty acids (*n-6, n-3*), conjugated linoleic acid (CLA), health-related properties (anti-inflammatory, anti-atherogenic, anti-carcinogenic)

Summary

Effects of dietary fat on the incidence of major civilization diseases, e.g. obesity, cardiovascular diseases and cancers were presented. It was emphasised that the absolute amount of fat consumed is less important than is the type of fat, i.e. relative share of saturated (SFA), monounsaturated (MUFA), and polyunsaturated (PUFA) fatty acids. Health-related beneficial effects of MUFA and PUFA were underlined, including the importance of the ratio of *n-6* : *n-3* PUFA. Major health-related effects of PUFA and also CLA (mainly resulting from animal studies) were described. In order to elucidate the mechanisms of PUFA and CLA action, anti-inflammatory properties of these compounds were analysed. Moreover, the prevention of chronic inflammation by PUFA and CLA was considered to be the major mechanism of their anti-atherogenic and anti-carcinogenic effects. Finally, the current nutritional guidelines related to fat and PUFA consumption were summarized.