

Received: 08.01.2020
Accepted: 24.07.2020
Published: 03.11.2020

Rola kwasów linolowego i α -linolenowego oraz ich metabolitów w utrzymywaniu przewlekłego stanu zapalnego i rozwoju raka jelita grubego

The role of linoleic and α -linolenic acids and their metabolites in maintaining chronic inflammation and developing colorectal cancer

Katarzyna Walkiewicz¹, Karolina Janion², Monika Gętek-Paszek³,
Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu

²Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych, Katedra Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Wydział Nauk o Zdrowiu, Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

Streszczenie:

Od wielu lat dokumentuje się znaczenie stylu życia, zwłaszcza czynników dietetycznych w rozwoju nowotworów złośliwych. Obserwacje te potwierdzono w licznych badaniach epidemiologicznych i eksperymentalnych. Jednak, mimo wielu doniesień, także przeciwstawnych, szczegółowa rola kwasów tłuszczowych i ich metabolitów w nowotworzeniu nie została jednoznacznie ustalona. Nadal badane jest m.in. znaczenie kwasu linolowego, należącego do grupy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6. Ze względu na różnorodność raportów naukowych autorzy starają się krytycznie zanalizować wiadomości na temat proponowanej roli kwasu linolowego w rozwoju raka jelita grubego, wyciągając z nich praktyczne wnioski. Możliwość zmiany stylu życia, w tym nawyków żywieniowych, oraz ich rzeczywisty wpływ na rozwój nowotworów złośliwych, jest bardzo ważnym obszarem badań i może mieć wpływ na epidemiologię. W oparciu o dostępne obecnie dane można sformułować zalecenia dietetyczne wskazujące na zbilansowanie udziału w diecie poszczególnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zaleca się, by u osób dorosłych udział LA wynosił 4% wartości energetycznej diety, natomiast udział kwasu α -linolenowego 0,5% wartości energetycznej diety. W celu dostarczenia odpowiedniej ilości kwasów dokosaheksaenowego i eikozapentaenowego, rekomenduje się, by w racjach pokarmowych uwzględnić co najmniej 2 porcje ryb w tygodniu, w tym 1 porcję ryby tłustej.

Słowa kluczowe:

kwas linolowy, kwas α -linolenowy, rak jelita grubego

Summary:

For many years it has been postulated the role of dietary factors, in particular the consumption of fatty acids, in the development of cancer. It has been confirmed in numerous epidemiological observations, as well as the experimental studies on cell lines. Despite numerous studies the role of various fatty acids and their metabolites, has not been clearly established. Among others there are still under investigation on the importance of linoleic acid, belonging to the group of polyunsaturated omega-6. Because of the diversity of scientific reports authors of this publication are trying to make a critical synthesis analysis of current knowledge of the postulated role of linoleic acid in development of colon cancer. And they also attempt to draw practical conclusions from them. The ability to modify their lifestyle, including dietary habits, and their real impact on the development of malignancies is a very important area of research, and can have an impact on the cancer

Keywords:	epidemiology. Based on currently available data, dietary recommendations can be made for individual polyunsaturated fatty acid. It is recommended that in adults the LA share was 4% of the energy value of the diet, while the α -linolenic acid share was 0.5% of the energy value of the diet. In addition, in order to provide the right amount of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, it is recommended to include at least 2 portions of fish per week, including 1 portion of oily fish.
Keywords:	linolenic acid, α-linolenic acid, colorectal cancer
GICID	01.3001.0014.4864
DOI:	10.5604/01.3001.0014.4864
Word count:	4 275
Tables:	–
Figures:	1
References:	44

Adres autorki: dr n.med. Katarzyna Walkiewicz, Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu, al. Legionów 10, 41-902 Bytom, e-mail: kk.walkiewicz@gmail.com

Wykaz skrótów: **AA** – kwas arachidonowy (arachidonic acid); **ALA** – kwas α -linolenowy (α -linolenic acid); **COX** – cyklooksigenaza (cyclooxygenase); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **DGLA** – kwas dihomo- γ -linolenowy (dihomo- γ -linolenic acid); **DHA** – kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid); **DPA** – kwas dokozapentaenowy (docosapentaenoic acid); **EPA** – kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid); **GLA** – kwas γ -linolenowy (γ -linolenic acid); **HETE** – kwasy hydroksyeikozatetraenowe; **4-HNE** – 4-hydroksynonenal (4-hydroxynonenal); **HODE** – kwasy hydroksyoktadekadienowe; **IL** – interleukina (interleukin); **LA** – kwas linolowy (linolenic acid); **LT** – leukotrieny; **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości (low density lipoprotein); **MDA** – dialdehyd malonowy (malondialdehyde); **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **NNKT** – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe; **PG** – prostaglandyny; **PGI** – prostacykliny; **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acid); **SDA** – kwas stearydonowy (stearidonic acid); **TGF- β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β); **TXA** – tromboksany.

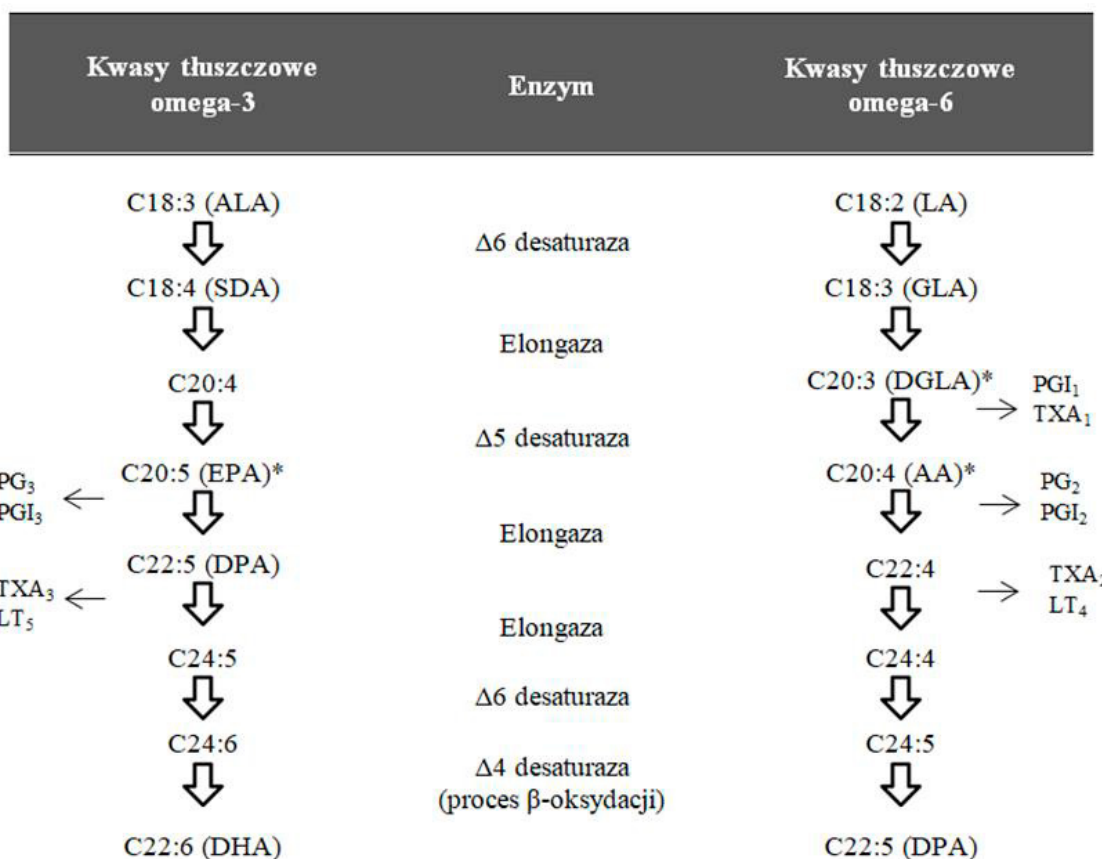
WPROWADZENIE

Niewłaściwy styl życia prowadzący do zaburzeń metabolicznych ma istotne znaczenie w nowotworzeniu. Szczególnie negatywną rolę diety bogatej w tłuszcz udowodniono w serii badań nad korelacją epidemiologiczną tych czynników, jak również w pionierskich pracach na modelach zwierzęcych przeprowadzonych już w latach 40. XX w. [20, 24, 26, 28]. Jednak wyniki węższych badań analizujących wpływ spożycia nienasyconych kwasów tłuszczowych na rozwój nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego były zróżnicowane [16], co spowodowało dalsze analizy z wyodrębnieniem roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (polyunsaturated fatty acid) n-3 PUFA (omega-3 PUFA) oraz n-6 PUFA (omega-6 PUFA). Ścieżki metaboliczne wewnątrzustrojowych przemian tych dwóch grup kwasów początkowo są wspólne, jednak ostatecznie prowadzą do powstawania metabolitów o często przeciwnych funkcjach w organizmie człowieka. Dlatego wysunięto wniosek, że do utrzymania homeostazy najważniejsza wydaje się odpowiednia proporcja podaży PUFA n-6 a PUFA n-3 w diecie [23]. Współczesna dieta społeczeństw zachodnich charakteryzuje się zaburzeniem tej proporcji, która wynosi około 16:1, a utrzymanie korzystnej relacji (2-3/1) wiąże się także ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego,

wyciszeniem procesów zapalnych i spadkiem indeksu proliferacji komórkowej [33].

Omawiane wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-6 i n-3 nie mogą być syntetyzowane wewnątrzustrojowo. Głównym przedstawicielem grupy n-6 są kwas linolowy (LA) i n-3 kwas α -linolenowy (ALA). Dotychczas stwierdzono m.in., że LA jest związany ze wzrostem liczby wolnych rodników tlenowych powodujących dysfunkcję mitochondriów i aktywację szlaku kaspaz [22, 25, 39]. Szacuje się, że współlistnienie procesów zapalnych i zaburzeń równowagi oksydoredukcyjnej może być podłożem aż 1/3 wszystkich nowotworów złośliwych [12].

W celu oceny obecnego stanu wiedzy dotyczącego roli wymienionych kwasów tłuszczowych w patogenezie nowotworów złośliwych, a zwłaszcza raka jelita grubego, dokonano przeglądu baz medycznych PubMed, Google Scholar i Web of Science. Bazy zostały przeszukane za pomocą następujących połączeń haseł MeSH: „Lineoleic acid”, „Unsaturated fatty acids”, „ α -linolenic acid” i „Carcinogenesis”, „Colorectal cancer” oraz „Dietary risk factors”, dla publikacji oryginalnych z zakresu badań epidemiologicznych i klinicznych, polsko- lub anglojęzycznych, publikowanych w ostatnich 15 latach. Jednak ze względu na to,



Ryc. 1. Schemat przemian metabolicznych PUFA (opracowano wg [20, 22]; zmodyfikowano); *prekursory eikozanoidów

że omawiana tematyka była już wcześniej przedmiotem zainteresowań badaczy, powołano się również na wybrane, starsze publikacje. Analizę danych uzyskanych tą metodą przedstawiono w dalszej części artykułu, po omówieniu fizjologii przemian wybranych kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka.

KWAS LINOLEWY, KWAS ALFA LINOLENOWY I ICH METABOLITY

Kwasy tłuszczowe z grup n-6 i n-3 należą do PUFA. Podział na dwie klasy ma podłoże strukturalne i opiera się na lokalizacji pierwszego podwójnego wiązania, licząc od końca metylowego łańcucha węglowego kwasu tłuszczowego. ALA i LA nie są syntetyzowane w organizmie człowieka, dlatego nazywane są niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (NNKT), muszą być dostarczane egzogennie, z diety. Jednak organizm człowieka jest zdolny do ich przebudowy, za pomocą desaturaz (odpowiadają za wprowadzenie wiązania podwójnego do łańcucha węglowego) i elongaz (odpowiadają za wydłużenie łańcucha węglowodorowego o dwa atomy C) [20]. Źródłem obu tych kwasów są oleje roślinne; ALA jest przede wszystkim w oleju lnianym, jego mniejsze ilości znajdują się także w oleju sojowym oraz rzepakowym. Natomiast LA w większych ilościach

występuje w oleju kukurydzianym, słonecznikowym oraz sojowym, w mniejszych – w oleju rzepakowym [22]. Jednak zasadnicze znaczenie w fizjologii i patofizjologii mają metabolity ALA i LA: kwas γ-linolenowy (GLA), kwas dihomogamma-linolenowy (DGLA), kwas arachidonowy (AA) i metabolity ALA, takie jak: stearydon (SDA), kwas dokozapentaenowy (DPA), eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). EPA i DHA to tłuszcze pochodzące głównie z ryb morskich. Ich zawartość jest uzależniona od wielu czynników, m.in. od gatunku ryb, pory roku czy akwenu połowu [22]. Prekursorami eikozanoidów wśród PUFA są AA, DGLA i EPA (ryc. 1). Biologicznie czynne są także kwasy hydroksyeikozatetraenowe (HETE) i hydroksyoktadekadienowe (HODE). Pierwszy to metabolit AA, drugi to metabolit LA. Podejrzewa się je również o udział w procesach zapalnych, łuszczycy, miażdżycy tętnic i chorobach nowotworowych. Metabolity mogą stymulować proliferację komórek nowotworowych i hamować ich apoptozę. 12-HETE odgrywa również pewną rolę w formowaniu przerzutów nowotworowych i promuje angiogenezę [7]. Charakteryzuje się podobnymi właściwościami jak końcowe produkty peroksydacji lipidów, w tym wysoce mutageny dialdehyd malonowy (MDA) oraz bardzo toksyczny 4-hydroksynonenal (4-HNE) [13]. W patofizjologii zapalenia wyróżnia się trzy fazy: inicjacji, rozwoju i wygaszania. W ubiegłym wieku

główny kierunek badań koncentrował się na identyfikowaniu markerów wczesnej fazy zapalenia. Natomiast osiągnięcia ostatniej dekady coraz istotniej wskazywały, że końcowa faza zapalenia (wygaszanie) nie jest procesem biernym, jak uważano wcześniej, lecz czynnym, w którym znaczącą rolę odgrywają tzw. wyspecjalizowane mediatory prowygaszeniowe (specialized proresolving mediators – SPM) będące pochodnymi kwasów omega-3 i -6. Należą do nich lipoksyny pochodzące od kwasu arachidonowego (AA; omega-6), rezolwiny pochodzące od kwasu eikozapentaenowego (EPA; omega-3) i dokozaheksaenowego (DHA; omega-3), protektyny i marezyny pochodzące od kwasu dokozaheksaenowego (DHA; omega-3), oksylipiny pochodzące od kwasu dokozapentaenowego (DPA; omega-6). Mediatory SPM działają przeciwzapalnie na zasadzie aktywnego udziału w fazie wygaszania reakcji zapalnej [1, 28, 38].

Metabolity LA i ALA mogą mieć zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki zdrowotne, np. GLA, EPA i DHA mają udokumentowany korzystny wpływ na zdrowie człowieka, w przeciwieństwie do AA. W patofizjologii szczególne znaczenie ma to, że nadmierna podaż kwasów n-6 hamuje kompetycyjnie aktywność enzymów zaangażowanych w metabolizm kwasów n-3, co prowadzi do akumulacji metabolitów n-6. Eikozanoidowe metabolity AA, zwłaszcza: prostaglandyny (PG) serii 2, prostacykliny (PGI) serii 2, tromboksan (TXA) serii 2, leukotrieny (LT) serii 4, hydrokyskwasy tłuszczowe i lipoksyny odpowiadają za kaskadę zapalną leżącą u podłoża rozwoju wielu schorzeń cywilizacyjnych [22, 35].

Według danych statystycznych szacowane średnie dzienne spożycie LA wynosi 12–17 g, podczas gdy spożycie ALA wynosi dziesięciokrotnie mniej. Tymczasem optymalnie zbilansowana dieta powinna zawierać odpowiednio 4,5 g LA i 1 g ALA [33]. W związku z tym, że omawiane kwaso-tłuszczowe mają takie same szlaki metaboliczne bardzo ważne jest zachowanie w diecie odpowiedniego stosunku ilości ich spożycia. Przyczynami zaburzenia tej relacji są m.in. zmniejszenie spożycia ryb i wzrost spożycia tłuszczów roślinnych [14, 15].

Już w 1994 r. De Lorgeril i wsp. wykazali, że dieta bogata w ALA i uboga w tłuszcze nasycone, cholesterol i LA zmniejszyła liczbę zdarzeń wieńcowych [8]. Simopolous wskazała, że stosunek 4:1 związany był z około 70% spadkiem śmiertelności, gdy zastosowano go w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych [34]. Badania Zhao i Zampelasa wykazały, że stosunek n-6 do n-3 między 1-2:1 może mieć działanie przeciwzapalne, zmniejszając ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i obniżając stężenie cholesterolu LDL w surowicy [43, 44]. Ferrucci i wsp. badali związek między poziomem n-3 PUFA na czczo a markerami zapalnymi we krwi 1123 osób w wieku 20–98 lat mieszkających w lokalnej społeczności we Włoszech. Zawartość we krwi n-3 była niezależnie związana z niższymi poziomami markerów zapalnych (IL-6, IL-1, TNF- α , białkiem C-reaktywnym (CRP) i wyższymi poziomami markerów zapalnych (IL-6R, IL-10, transformującym czynnikiem wzrostu β (TGF- β)) we krwi, niezależnie od czynników

zakłócających, takich jak: styl życia, dieta, leki i suplementy diety oraz używki. Niższa podaż PUFA n-6 z dietą była związana z dużym stężeniem IL-1 i niskim TGF- β we krwi [10]. W metaanalizie oceniającej wpływ podaży n-3 PUFA na aktywność cytokin zapalnych u chorych z rozpoznaniem rakiem jelita grubego również wykazano korzyści z suplementacji oleju rybiego (0,2 g/kg), szczególnie w okresie okołoperacyjnym, a wyższy poziom suplementacji (0,6 g/kg) okazał się korzystny u tych chorych w trakcie leczenia systemowego [24]. Inne badanie wykazało silną odwrotną zależność między stosunkiem PUFA n-6 do n-3 i stężeniem IL-10 we krwi. Autorzy badania wnioskują, że kwasy tłuszczowe PUFA n-3 mają korzystny efekt kliniczny u pacjentów dotkniętych chorobami charakteryzującymi się aktywnym procesem zapalnym [4, 10, 34]. Stosunek 2–3:1 spożycia kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 do n-3 powodował zahamowanie aktywności procesu zapalnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek 5:1 w diecie miał korzystny wpływ na redukcję zaostrzeń u pacjentów z astmą oskrzelową, a jego zwiększenie do 10:1 odwracało to działanie [4]. Z przytoczonych badań można wysunąć wniosek, że niższy stosunek podaży w diecie kwasów tłuszczowych n-6 do n-3 jest pożądany, by lepiej kontrolować ryzyko rozwoju wielu chorób przewlekłych, szczególnie o istotnej w etiopatogenezie komponentie zapalnej [34].

Podsumowując, prawdopodobny mechanizm tłumaczący wpływ zwiększonej podaży LA na rozwój schorzeń cywilizacyjnych, powstawanie przewlekłego stanu zapalnego, jest związany m.in. z:

- Zwiększonym wydzielaniem eikozanoidów – metabolitów AA: PGE₂, TXA₂ i LT₄. Związki te wykazują m.in. właściwości prozapalne, proagregacyjne, chemotaktyczne i immunomodulujące.
- Zaburzeniem równowagi oksydoredukcyjnej – produktem preroksydacji lipidów: MDA, 4-HNE. Związki te wykazują m.in. właściwości mutagenne i toksyczne [12, 13, 14].

KWAS LINOŁOWY I α -LINOŁENOWY A RAK JELITA GRUBEGO

Relacja między spożyciem kwasów tłuszczowych a nowotworzeniem jest badana od lat. Obserwacje dotyczyły zarówno zależności ilościowych, jak i jakościowych wskazując m.in. na ochronne działanie PUFA. W prowadzonych badaniach populacyjnych stwierdzono m.in., że niekorzystny wpływ zdrowotny jest związany z dysproporcją podaży w diecie tłuszczów zwierzęcych (wysoka podaż) a olejów rybnych (niska podaż) [40]. Ponadto większe spożycie olejów rybnych wiązało się z działaniem ochronnym (110 mg/dzień w porównaniu z 30 mg/dzień, $p < 0,001$) [11]. Obserwacje te zgadzają się z doniesieniami, że oleje rybne mogą działać podobnie do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w hamowaniu biosyntezy PGE₂ [40]. W innych badaniach kohortowych badacze informowali o statystycznie istotnym wpływie enzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2) na ryzyko raka jelita grubego wśród pacjentów z wysoką podażą PUFA n-6 w diecie. Enzym COX-2 istnieje w kilku postaciach funkcjonalnych, które są

kodowane przez geny o różnym polimorfizmie. Najważniejszy jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (-765G >C) w regionie promotora COX [5]. Substratem enzymu COX są nienasycone kwasy tłuszczowe: DGLA, ALA, EPA i AA. Są pierwszymi uwalnianymi z błony komórkowej z udziałem fosfolipazy A2 i w mniejszym stopniu fosfolipazy C i D. Fosfolipaza A2 uwalnia z fosfolipidów błony komórkowej nienasycone kwasy tłuszczowe i 1-acylo-fosfolipid, fosfolipaza A1 uwalnia tylko nasycone kwasy tłuszczowe [5]. Rola COX-2 w karcynogenezie okrężnicy została podkreślona już w 1991 r., kiedy Thun opublikował wyniki badania wskazując, że ryzyko raka jelita grubego było zmniejszone u pacjentów, którzy regularnie przyjmowali NLPZ [37]. NLPZ hamowały metabolizm AA i syntezę PG odpowiedzialnych za rozwój i podtrzymywanie procesu zapalnego, prowadzące do nowotworzenia [5, 18, 19]. Ponadto we współcześnie przeprowadzonym badaniu na modelu mysim wykazano, że podawanie monoklonalnego przeciwciała anty-PGE2 hamowało progresję gruczolakoraka jelita grubego [33].

Łącząc dane potwierdzające wpływ diety na rozwój raka z danymi molekularnymi dotyczącymi analizy mutacji, obserwowano, np. występowanie ujemnej korelacji między spożyciem większej ilości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych a ryzykiem rozwoju raka jelita grubego u osób bez stwierdzonej mutacji w genie *KRAS* [3, 19, 25]. Jednocześnie u chorych, z potwierdzoną mutacją w tym genie nadmierne spożycie LA było dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju raka [6]. Natomiast wyniki badania przeprowadzonego wśród 531 pacjentów z rakiem jelita grubego wykazały, że spożycie LA nie jest związane z dodatkowym ryzykiem rozwoju raka u osób, nosicieli mutacji w genach: *APC* i *MLH1* [6, 32]. Inni badacze zaobserwowali, że spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych jest dodatnio skorelowane ze zwiększonym ryzykiem raka okrężnicy u osób z mutacją *APC*, jednak w badaniach nie uwzględniono podziału na jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe [32].

Istotną analizę przeprowadzili Guliani i wsp., oznaczając zawartość różnych kwasów tłuszczowych w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej wśród 52 pacjentów z rakiem okrężnicy i 50 pacjentów z nienowotworową chorobą zapalną. U pacjentów z rakiem okrężnicy zaobserwowano znacznie wyższy poziom nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, GLA, DGLA i AA, w tkance podskórnej. Ta grupa wykazywała również wyższą koncentrację ALA i LA w tkance podskórnej w porównaniu do tkanki trzewnej [11]. Podobne badanie w populacji azjatyckiej przeprowadzili Yang i wsp. stwierdzając, że w badanej tkance pochodzącej z wycinków raka jelita grubego poziom PUFA n-6 był niższy, niż w próbkach prawidłowej tkanki, a dla PUFA n-3 stwierdzano odwrotną zależność [41].

Natomiast Shimomoto i wsp. badali wpływ glukozy i LA na rozwój raka jelita grubego, przeprowadzając badanie na

modelu zwierzęcym. Podzielono grupę badaną na cztery podgrupy w zależności od podaży glukozy i LA w diecie: 1 – grupę kontrolną, 2 – 15% LA w diecie, 3 – dieta bogata w glukozę (10% glukozy) i 4 – 15% LA w diecie i 10% glukozy. Wyniki wykazały, że na rozwój raka jelita grubego u gryzoni najbardziej wpływa dieta z łączną dużą zawartością LA i glukozy (podgrupa 4). W tej podgrupie także znamienne najwyższe były takie wskaźniki jak masa ciała, glikemia na czczo i stężenie insuliny w surowicy krwi [33].

Poza obserwacjami populacyjnymi obecnie znaczną rolę przypisuje się badaniom molekularnym, w tym prowadzonym na liniach komórkowych, których wyniki nie są jednak jednoznaczne.

W badaniach na liniach komórkowych ludzkiego raka jelita grubego wykazano m.in., że duże, pozafizjologiczne stężenia kwasów tłuszczowych GLA, AA, EPA i DHA we krwi niszczy komórki rakowe, a takiego działania nie obserwowano dla LA i ALA. Ponadto stwierdzono hamowanie proliferacji komórek rakowych po poddaniu hodowli działaniu kwasów n-3, a nie obserwowano tego dla kwasów tłuszczowych n-6 [39]. W innym eksperymencie chińscy badacze zaobserwowali, że przeciwnowotworowa aktywność LA jest obecna w stężeniu we krwi ≥ 300 mmol/l, a przy niższych stężeniach (100–200 mmol/l) zaobserwowano działanie przeciwnawrotne, tj. promujące proliferację. Prawdopodobnie wynika to z wpływu LA na indukcję stresu oksydacyjnego, gdzie przekroczenie wartości progowej powoduje apoptozę komórki [9]. Podobne obserwacje opisali Mormile i wsp. sugerując, że prokancerogenna aktywność LA może być związana ze zwiększonym wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych, co powoduje dysfunkcję mitochondriów i kaskadę mutacji materiału genetycznego [25].

PODSUMOWANIE

Zaburzenie równowagi spożycia z dietą nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i -6 jest jednym z istotnych czynników zaburzeń metabolicznych prowadzących m.in. do powstawania przewlekłego stanu zapalnego, co w dalszych etapach patogenezы może sprzyjać nowotworzeniu. Jednak rola poszczególnych kwasów tłuszczowych i ich metabolitów nie została dotąd jednoznacznie określona. Stąd zasadne wydaje się prowadzenie dalszych badań w tym kierunku. W oparciu o dostępne obecnie dane można sformułować zalecenia dietetyczne sprzyjające odpowiedniemu zbilansowaniu każdej z grup NNKT. Zaleca się, by u osób dorosłych udział LA wynosił 4% wartości energetycznej diety, natomiast udział ALA 0,5% wartości energetycznej diety. W celu dostarczenia odpowiedniej ilości DHA i EPA rekomenduje się, by w racjach pokarmowych uwzględniać co najmniej 2 porcje ryb w tygodniu, w tym 1 porcję tłustej ryby morskiej. Uważa się, że korzyści zdrowotne wynikające ze spożycia ryb w takiej ilości przewyższają możliwe ryzyko dostarczenia do organizmu substancji o szkodliwym działaniu, w tym metali ciężkich.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdolmaleki F., Kovanen P.T., Mardani R., Gheibi-Hayat S.M., Bo S., Sahebkar A.: Resolvins: Emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2020; 58: 82–91
- [2] Bautista D., Obrador A., Moreno V., Cabeza E., Canet R., Benito E., Bosh X., Costa J.: Ki-ras mutation modifies the protective effect of dietary monounsaturated fat and calcium on sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1997; 6: 57–61
- [3] Brink M., Weijenberg M.P., De Goeij A.F., Schouten L.J., Koedijk F.D., Roemen G.M., Lentjes M.H., De Bruïne A.P., Goldbohm R.A., Van Den Brandt P.A.: Fat and K-ras mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 1619–1628
- [4] Broughton K.S., Johnson C.S., Pace B.K., Liebman M., Kleppinger K.M.: Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 65: 1011–1017
- [5] Burdan F., Chałas A., Szumiło J.: Cyclooxygenase and prostanooids – biological implications. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 129–141
- [6] Caygil C.P., Charlett A., Hill M.J.: Fat, fish, fish oil and cancer. *Br. J. Cancer*, 1996; 74: 159–164
- [7] Cichosz G., Czczot H.: Rzekomo zdrowe tłuszcze roślinne. *Pol. Merk. Lek.* 2011; 31: 184–239
- [8] de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J.L., Guidollet J., Touboul P., Delay J.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 1994; 343: 1454–1459
- [9] Diergaarde B., van Geloof W.L., van Muijen G.N., Kok F.J., Kampman E.: Dietary factors and the occurrence of truncating APC mutations in sporadic colon carcinomas: A Dutch population-based study. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 283–290
- [10] Ferruci L., Cherubini A., Bandinelli S., Bartali B., Corsi A., Lauretani F., Martin A., Andres-Lacueva C., Senin U., Guralnik J.M.: Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 439–446
- [11] Giuliani A., Ferrara F., Scimò M., Angelico F., Olivieri L., Basso L.: Adipose tissue fatty acid composition and colon cancer: A case-control study. *Eur. J. Nutr.*, 2014; 53: 1029–1037
- [12] Hanse-Petrik M.B., McEntee M.F., Jull B., Shi H., Zemel M.B., Whelan J.: Prostaglandin E2 protects intestinal tumors from non-steroidal anti-inflammatory drug-induced regression in ApcMin/+ mice. *Cancer Res.*, 2002; 62: 403–408
- [13] Janion K., Copija A., Walkiewicz K., Nowakowska-Zajdel E.: Rak jelita grubego u osób starszych – znaczenie peroksydacji lipidów w procesach nowotworzenia. *Post. Diet. Geriat. Gerontol.*, 2016; 4: 48–52
- [14] Jelińska M.: Kwasy tłuszczowe – czynniki modyfikujące procesy nowotworowe. *Biul. Wyd. Farm. AMW*, 2005; 1: 1–9
- [15] Jelińska M., Tokarz A., Brzóška J.: Tłuszcze diety a zawartość HETE i HODE w mikrosomach wątrobowych szczurów. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2010; 3: 330–335
- [16] Koh W.P., Yuan J.M., van der Berg D., Lee H.P., Yu M.C.: Interaction between cyclooxygenase-2 gene polymorphism and dietary n-6 polyunsaturated fatty acids on colon cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Br. J. Cancer*, 2004; 90: 1760–1764
- [17] Levi F., Pasche C., Lucchini F., Vecchia C.L.: Macronutrients and colorectal cancer: A Swiss case-control study. *Ann. Oncol.*, 2002; 13: 369–373
- [18] Lu X.F., He G.Q., Yu H.N., Ma Q., Shen S.R., Das U.N.: Colorectal cancer cell growth inhibition by linoleic acid is related to fatty acid composition changes. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, 2010; 11: 923–930
- [19] Lu X., Yu H., Ma Q., Shen S., Das, U.N.: Linoleic acid suppresses colorectal cancer cell growth by inducing oxidant stress and mitochondrial dysfunction. *Lipids Health Dis.*, 2010; 9: 106
- [20] Łacheta D., Olejarz W., Włodarczyk M., Nowicka G.: Wpływ kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i eikozapentaenowego (EPA) na regulację funkcji komórek śródbłonna naczyniowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2019; 73: 467–475
- [21] Ma Y., Yang Y., Wang F., Zhang P., Shi C., Zou Y., Qin H.: Obesity and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*, 2013; 8: e53916
- [22] Marciniak-Łukasiak K.: Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3. *Żywn. Nauka Tech. Jakość*, 2011; 6: 24–35
- [23] Matsuoka T., Adair J.E., Lih F.B., Hsi L.C., Rubino M., Eling T.E., Tomer K.B., Yashiro M., Hirakawa K., Olden K., Roberts J.D.: Elevated dietary linoleic acid increases gastric carcinoma cell invasion and metastasis in mice. *Br. J. Cancer*, 2010; 103: 1182–1191
- [24] Mocellin M.C., Camargo C.Q., Nunes E.A., Fiates G.M., Trindade E.B.: A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin. Nutr.*, 2016; 35: 359–369
- [25] Mormile R., Vittori G., De Michele M., Squarcia U., Quani F.: Linoleic acid and colorectal cancer cell growth suppression: is the deregulation of mitochondrial survival the key factor? *Int. J. Colorectal Dis.*, 2012; 27: 1383–1384
- [26] Muc-Wierżgoń M., Nowakowska-Zajdel E., Dziegielewska-Gęsiak S., Kokot T., Klakla K., Fatyga E., Grochowska-Niedworok E., Waniczek D., Wierżgoń J.: Specific metabolic biomarkers as risk and prognostic factors in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 9759–9774
- [27] Nishioka N., Matsuoka T., Yashiro M., Hirakawa K., Olden K., Roberts J.D.: Linoleic acid enhances angiogenesis through suppression of angiostatin induced by plasminogen activator inhibitor 1. *Br. J. Cancer*, 2011; 105: 1750–1758
- [28] Nowak J.Z.: Przeciwwzapalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 115–132
- [29] Nowakowska-Zajdel E., Mazurek U., Ziółko E., Niedworok E., Fatyga E., Kokot T., Muc-Wierżgoń M.: Analysis of expression profile of gene encoding proteins of signal cascades activated by insulin-like growth factors in colorectal cancer. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2011; 24: 781–787
- [30] Papafili A., Hill M.R., Brull D.J., McAnulty R.J., Marshall R.P., Humphries S.E., Laurent G.J.: Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: Evidence of role in acute-phase inflammatory response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1631–1636

- [31] Riboli E.: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Plans and progress. *J. Nutr.*, 2001; 131: 170S–175S
- [32] Schloss I., Kidd M.S., Tichelaar H.Y., Young G.O., O’Keefe S.J.: Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured West Coast fishermen. *S. Afr. Med. J.*, 1997; 87: 152–158
- [33] Shimomoto T., Luo Y., Ohmori H., Chihara Y., Fujii K., Sasahira T., Denda A., Kuniyasu H.: Advanced glycation end products (AGE) induce the receptor for AGE in the colonic mucosa of azoxymethane-injected Fischer 344 rats fed with a high-linoleic acid and high-glucose diet. *J. Gastroenterol.*, 2012; 47: 1073–1083
- [34] Simopoulos A.P.: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: The epidemiological evidence. *Environ. Health Prev. Med.*, 2002; 6: 203–209
- [35] Simopoulos A.P.: Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991; 54: 438–463
- [36] Simopoulos A.P.: The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med.*, 2008; 233: 674–688
- [37] Thun M.J., Namboordi M.M., Heath C.W.Jr.: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 1593–1596
- [38] Wang W., Yang H., Johnson D., Gensler C., Decker E., Zhang G.: Chemistry and biology of ω -3 PUFA peroxidation-derived compounds. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2017; 132: 84–91
- [39] Weijenberg M.P., Lüchtenborg M., De Goeij A.F., Brink M., van Muijen G.N., deBruine A.P., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A.: Dietary fat and risk of colon and rectal cancer with aberrant MLH1 expression, APC or KRAS genes. *Cancer Causes Control.*, 2007; 18: 865–879
- [40] Whelan J., McEntee M.F.: Dietary (n-6) PUFA and intestinal tumorigenesis. *J. Nutr.*, 2004; 134: 3421S–3426S
- [41] Yang B., Ren X.L., Fu Y.Q., Gao I.L., Li D.: Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: A meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer*, 2014; 14: 105
- [42] Yang K., Li H., Dong J., Dong Y., Wang C.Z.: Expression profile of polyunsaturated fatty acids in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2015; 21: 2405–2412
- [43] Zampelas A., Paschos G., Rallidis L., Yiannakouris N.: Linoleic acid to alpha-linolenic acid ratio. From clinical trials to inflammatory markers of coronary artery disease. *World Rev. Nutr. Diet.*, 2003; 92: 92–108
- [44] Zhao G., Etherton T.D., Martin K.R., West S.G., Gillies P.J., Kris-Etherton P.M.: Dietary α -linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J. Nutr.*, 2004; 134: 2991–2997

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.