

## Rola tłuszczów w chorobach onkologicznych

### *The role of dietary lipids in the advanced stadium of cancer*

Eleonora Mess<sup>1</sup>, Maciej Ornat<sup>2</sup>, Renata Sławomirska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Onkologii i Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe Promocji Zdrowia i Profilaktyki Chorób oraz Studenckie Koło Naukowe Geriatrii przy Katedrze i Klinice Geriatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup>Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku we Wrocławiu

### Streszczenie

Składniki żywności mogą wpływać na częstość występowania oraz przebieg niektórych schorzeń. Związek pomiędzy spożyciem tłuszczów a zapadalnością na nowotwory zaobserwowano m.in. w przypadku raka: piersi, jajników, prostaty, jelit oraz trzustki. Działanie lipidów na organizm człowieka determinuje ich skład tłuszczowy. W badaniach zaobserwowano przeciwnowotworowe działanie tłuszczów składających się w większości z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych należących do szeregu n-3. Tłuszcze wielonienasycone szeregu n-6 w przeprowadzanych badaniach wykazywały aktywność pronowotworową. Działanie, wpływ na występowanie oraz rozwój tłuszczów trans powstałych na skutek procesów technologicznych, tłuszczów nasyconych oraz jednonienasyconych nie znajdują dokładnego wyjaśnienia w badaniach. Niezależnie od składu kwasów tłuszczowych lipidy wpływają znacząco na wchłanianie z przewodu pokarmowego witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, które również wykazują zdolność do modulowania procesu nowotworzenia. Należy pamiętać, że w procesach termicznych, którym poddajemy tłuszcze, bardzo często powstają substancje o działaniu toksycznym oraz rakotwórczym.

**Słowa kluczowe:** nowotwory, żywienie, tłuszcze, leczenie onkologiczne.

### Abstract

Components of the diet can influence the process of cancerogenesis and the course of some diseases. A connection between fat intake and cancer morbidity was revealed in many cases, i.e. mammary, ovarian, colorectal, and pancreatic cancers. The impact of lipids on the human body is determined by their fatty composition. Researchers have observed antineoplastic activity of omega-3 fatty acids. In contrast to that, omega-6 fatty acids have pro-neoplastic activity. The mechanism and influence of trans-unsaturated fatty acids from technological processes on cancerogenesis are still unclear. Independently of the composition of fatty acids, lipids significantly influence the reabsorption of fat-soluble vitamins, correlation of which with process of tumourigenesis has been shown many times by different researchers. It is worth remembering that during some thermal processes that we use to prepare food some toxic and carcinogenic substances can occur.

**Key words:** cancer, diet, fat acids, oncological treatment.

Adres do korespondencji

dr Eleonora Mess, Zakład Onkologii i Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, ul. Barla 5, 51-618 Wrocław, e-mail: eleonora.mess@umed.wroc.pl

### WSTĘP

Tłuszcze zawarte w pożywieniu są źródłem energii dla komórek organizmu – 1 g dostarcza 9 kcal energii [1]. Połowa wytworzonej energii wykorzystywana jest w czasie przemian metabolicznych, natomiast pozostała część zamieniana jest na ciepło [2].

Dieta pacjentów z chorobami nowotworowymi powinna być wysokoenergetyczna oraz wysokobiałkowa ze względu na nadmierny katabolizm związany z przebiegiem procesu chorobowego. Tłuszcze zapewniają stosunkowo dużą podaż energii w przeliczeniu na jednostkę masy (9 kcal/1 g), jednak zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia dietetycznego w chorobach nowotworowych zaleca się, aby nie

więcej niż 30% pozyskiwanej energii z pokarmów pochodziło z tłuszczów [3]. Dieta pacjenta chorującego onkologicznie powinna być lekkostrawna, co związane jest z zaburzeniami funkcjonowania układu pokarmowego w przebiegu choroby nowotworowej. W związku z ciężkostrawnością tłuszczów celowa jest kontrola ich zawartości w pokarmach oraz obróbka termiczna takimi metodami, jak: gotowanie, gotowanie na parze, pieczenie w folii, pieczenie na ruszcie [3]. Niezmiernie ważna jest odpowiednia podaż witamin i składników mineralnych. Należy mieć na uwadze, że witaminy rozpuszczalne w tłuszczach: A, D, E oraz K, w celu dostatecznej absorpcji z przewodu pokarmowego wymagają odpowiedniej podaży lipidów w pokarmach, dlatego ich ściśle ograniczanie w diecie jest przeciwwskazane [3]. Wyróżniamy liczne klasy lipidów, których wpływ na organizm człowieka może być diametralnie odmienny. W niniejszej pracy podjęto próbę opisanie zasadniczych różnic oraz roli poszczególnych klas lipidów w chorobie nowotworowej.

Podaż energii powinna wynosić ok. 25–35 kcal/kg m.c./dobę. Bardzo wyniszczeni chorzy powinni otrzymywać 35–45 kcal/dobę przy podaży białka rzędu 2–3 g/kg m.c./dobę [4].

Właściwe odżywianie pacjentów chorujących na choroby nowotworowe sprzyja lepszemu samopoczuciu, dostarcza odpowiedniej ilości energii, pozwala na utrzymanie prawidłowej masy ciała, zapobiegając kacheksji, przekłada się na lepszą tolerancję leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia, radioterapia), zmniejsza ryzyko infekcji oraz pozwala na szybszy powrót do zdrowia [5].

Zgodnie z definicją nowotwór jest nieprawidłową masą tkankową charakteryzującą się nadmiernym wzrostem, nieskoordynowanym z normalnymi tkankami i postępującym nawet po usunięciu jego przyczyny [6]. Choroby nowotworowe stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce, tuż za chorobami układu sercowo-naczyniowego [6]. Zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce jest mniejsza niż w Europie, jednak umieralność z powodu tych schorzeń jest większa [7].

Istnieje wiele czynników ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, przy czym każdy z nich w innym stopniu wpływa na rozwój choroby rozrostowej. Przypuszcza się, że dieta ma związek z niemal 33% nowotworów. Wśród innych czynników ryzyka można wymienić alkohol, siedzący tryb życia, starzenie się organizmu, czynniki genetyczne, zanieczyszczenia środowiska, czynniki ekonomiczne (praca), płeć oraz czynniki związane z ochroną zdrowia (zakażenia, badania obrazowe z użyciem promieniowania jonizującego, leki) [6]. Przypuszcza się, że sposób żywienia może mieć związek z występowaniem przynajmniej 18 typów nowotworów [8]. Udowodniono istotny wpływ diety na zachorowal-

ność na raka jelita grubego, raka przełyku, raka żołądka, nowotwory jamy ustnej, raka nerki, wątroby oraz pęcherzyka żółciowego [9].

Proces kancerogenezy jest bardzo złożony oraz skomplikowany. Wyróżnia się następujące etapy: inicjację, promocję oraz progresję. Proces kancerogenezy rozpoczyna się w momencie, gdy system naprawczy DNA komórki nie wykryje mutacji DNA (inicjacja) lub gdy komórka o zmienionym kodzie genetycznym nie ulegnie apoptozie. Kolejnym etapem nowotworzenia jest promocja komórek o zmienionym kodzie genetycznym oraz akumulacja dalszych mutacji. Naprawa zmian genetycznych na etapach inicjacji oraz promocji daje możliwość całkowitego wyleczenia. Ostatnim etapem kancerogenezy, a zarazem najgroźniejszym dla całego organizmu, jest progresja. Dalsze zmiany obejmują wzrost masy [10].

Składniki występujące w żywności mogą wpływać na przebieg choroby nowotworowej oraz łagodzić negatywne skutki leczenia onkologicznego. Substancjami bioaktywnymi, które wpływają m.in. na przebieg procesów metabolicznych w organizmie człowieka, są lipidy. Niniejsza praca ma na celu ocenę wpływu tłuszczów na przebieg choroby nowotworowej oraz stan zdrowia u schyłku życia pacjentów onkologicznych.

## TŁUSZCZE NASYCONY

Głównymi przedstawicielami tłuszczów nasyconych (*saturated fatty acids* – SFA) są kwasy: masłowy, laurynowy, mirystynowy, palmitynowy oraz stearynowy. Występują one odpowiednio w takich produktach, jak: olej kokosowy, tłuszcze mleka, mięsa, masło i masło kakaowe [11]. Zawartość tłuszczów nasyconych jest inna w poszczególnych grupach produktów. W mięsie i jego przetworach SFA mieści się w granicach 0,28–23,74 g/100 g produktu. Przetwory mleczne oraz mleko zawierają od 0,05 g/100 g (serwatka płynna) do 25,04 g/100 g (serek typu *fromage* naturalny). Więcej nasyconych kwasów tłuszczowych niż w mleku (0,32–14,33 g/100 g) znajduje się w serach podpuszczkowych dojrzewających (10,33–20,65 g/100 g). Produkty te zawierają znacznie więcej SFA niż jaja kurze (3 g/100 g). Najmniej istotnym źródłem nasyconych kwasów tłuszczowych są warzywa i owoce – nie mają znaczenia klinicznego. Wśród nasion i orzechów zawartość SFA jest bardzo różna, są one przede wszystkim źródłem jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. To pochodzenie tłuszczu (roślinne bądź zwierzęce) determinuje rodzaj i ilość zawartych w nim SFA. Tłuszcze zwierzęce zawierają ich znacząco większe ilości niż tłuszcze roślinne. Masło ekstra zawiera 54,72 g, smalec 46,54 g, słonina 27,60 g na 100 g produktu [12].

W Kanadzie przeprowadzone zostało badanie mające na celu znalezienie zależności pomiędzy spożyciem poszczególnych kwasów tłuszczowych a wystąpieniem raka trzustki. Analiza wyników wykazała, że zwiększona podaż SFA wraz z dietą (konkretnie kwasu palmitynowego oraz stearynowego) wiązała się ze zmniejszoną zachorowalnością na ten nowotwór. Zapadalność była mniejsza o ok. 30% w porównaniu z grupą kontrolną. Zjawisko to związane jest z faktem zmniejszenia wydzielania cholecystokininy (CCK) przez te związki. Uważa się, że CCK wpływa na powstanie oraz rozwój raka trzustki poprzez stymulację rozrostu komórek zrakowatych trzustki [13].

Należy mieć na uwadze, iż nie zawsze spożycie tłuszczów nasyconych wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Inne, niezależne zespoły badaczy wykazały, że spożycie czerwonego oraz przetworzonego mięsa może wpływać na zwiększoną zapadalność na raka jajnika [14, 15]. Jednak rola nasyconych kwasów tłuszczowych w rozwoju raka jajnika pozostaje niejasna, a przeprowadzona metaanaliza wydaje się nie potwierdzać związku między spożyciem czerwonego mięsa a zachorowalnością [14, 16].

Również w nowotworach jelita grubego zauważono zwiększoną zachorowalność wśród osób spożywających większą ilość tłuszczów zwierzęcych [17]. Zaobserwowano, że wzrostowi ryzyka zachorowania na raka jelita grubego towarzyszyło zwiększone spożycie kwasu mirystynowego oraz laurynowego. Dotychczas przeprowadzone badania nie wykazały związku między spożyciem kwasów palmitynowego i stearynowego a występowaniem tego typu nowotworu [18].

Kwas masłowy to związek należący do SFA. Wchodzi w skład m.in. masła oraz tłuszczu mlecznego. Należy on do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [11]. Związek ten wykazuje właściwości antyproliferacyjne oraz ma zdolność do indukowania apoptozy komórek nowotworowych. Wpływa również na komórki zmienione nowotworowo, stymulując ich różnicowanie. Właściwości kwasu masłowego mają istotne znaczenie w profilaktyce oraz leczeniu nowotworów. Pozytywne działanie tego związku zaobserwowano w stosunku do nowotworów wątroby, jelita grubego oraz gruczołu piersiowego [18–22]. Kwas masłowy, działając na komórki nowotworowe na poziomie jądrowym, wpływa na DNA i może inaktywować bądź regulować ekspresję ich genów. Działanie to związane jest z możliwością wywoływania przez ten związek hipermetylacji histonów oraz DNA, co hamuje dalszy rozwój komórek nowotworowych. Aktywność ta dotyczy głównie rozwoju nowotworów okrężnicy, gdyż właśnie w tym odcinku przewodu pokarmo-

wego kwas masłowy występuje w największych ilościach [23].

Innym kwasem o krótkim łańcuchu węglowym, który wpływa na rozwój komórek nowotworowych, jest kwas propionowy. Związek ten, podobnie jak kwas masłowy, wykazuje zdolność do hamowania proliferacji komórek. Uważa się, że działanie to związane jest z hamowaniem aktywności enzymu dekarboksylazy ornityny – kluczowego enzymu w syntezie poliamin, będących związkami wpływającymi na syntezę DNA komórek zmienionych nowotworowo [24, 25].

Kolejnym nasyconym kwasem tłuszczowym, który w badaniach wykazywał wpływ na rozwój komórek nowotworowych, jest kwas 13-metylotetradekanowy. Związek ten możemy znaleźć przede wszystkim w tłuszczu mlecznym. Wykazano, że kwas 13-metylotetradekanowy hamował rozwój nowotworów wątroby oraz prostaty [22].

Rola, jaką odgrywają w organizmie nasycone kwasy tłuszczowe, jest bardzo istotna dla pacjentów onkologicznych i nie ogranicza się jedynie do profilaktyki nowotworów. Tłuszcze nasycone są istotne ze względu na swoje właściwości odżywcze dla komórek jelita oraz całego organizmu. Krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe (SCFA), których głównymi przedstawicielami są wspomniane wcześniej kwasy masłowy, octowy oraz propionowy, są niezbędne do zapewnienia prawidłowego odżywienia pacjentów onkologicznych. Są one także konieczne do prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego, gdyż stanowią główne źródło energii dla kolonocytów i stymulują ich wzrost i różnicowanie. Krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe przyspieszają procesy gojenia oraz regeneracji nabłonka jelitowego, poprawiają jego integralność, strukturę oraz polepszają funkcjonowanie. Działanie to jest szczególnie istotne dla pacjentów, u których na skutek leczenia onkologicznego (stosowane leki, chemioterapia, radioterapia) doszło do uszkodzenia nabłonka jelitowego, skutkującego zmniejszeniem wchłaniania substancji odżywczych i mogącego prowadzić do niedożywienia, co istotnie pogarsza rokowanie chorego [21, 26]. Krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe są obecne w dużych ilościach w krowim mleku – jego zawartość wynosi ok. 0,5% całej puli lipidów.

Tłuszcze nasycone, w szczególności zawierające krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, stanowią dobrze przyswajalne źródło energii. Trawienie tych związków przebiega w odmienny sposób niż tłuszczów zawierających długołańcuchowe nienasycone kwasy tłuszczowe [1]. Nie wymagają one emulgacji z żółcią oraz nie są wbudowywane w chylomikrony oraz lipoproteiny. Po dostaniu się do enterocytów przechodzą bezpośrednio do naczyń włosowatych i są szybko rozdysponowywane w licznych procesach

sach energetycznych, co sprawia, że stanowią dobre źródło energii dla pacjentów onkologicznych. Wskazane są szczególnie u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym oraz z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego wywołanymi chorobą nowotworową, takimi jak zmniejszone wydzielanie żółci i enzymów trawiennych oraz zaburzenia perystaltyki jelit. Aby zminimalizować stopień utraty masy ciała, zaleca się wzbogacanie diety pacjentów w produkty o dużej zawartości łatwo wchłanianych nasyconych kwasów tłuszczowych [1, 6].

## TŁUSZCZE JEDNONIENASYCONE

Głównymi przedstawicielami jednonienasyconych kwasów tłuszczowych w żywności są kwas oleinowy oraz kwas palmitooleinowy, który występuje w wielu produktach spożywczych w małych ilościach [1]. Kwasy tłuszczowe jednonienasycone (MUFA) charakteryzują się niższą temperaturą topnienia niż lipidy zawierające SF, co sprawia, że można je spotkać przede wszystkim w tłuszczach płynnych [27]. Do źródeł pokarmowych tłuszczów jednonienasyconych można zaliczyć tłuszcze roślinne, takie jak oliwa z oliwek (70,12 g/100 g) oraz olej rzepakowy tłoczony na zimno (61,02 g/100 g). Również w orzechach związki te występują w dużych ilościach. Na szczególną uwagę zasługuje ich zawartość w orzechach laskowych (48,8 g/100 g) oraz migdałach (33,65 g/100 g). Warzywa i owoce nie są dobrym źródłem tłuszczów jednonienasyconych (zawartość 0,0–0,33 g/100 g). Jednakże należy zwrócić uwagę na zawartość omawianych kwasów w awokado, jest ona o wiele wyższa niż w pozostałych owocach (11,51 g/100 g) [12].

Wpływ jednonienasyconych kwasów tłuszczowych na rozwój nowotworów nie jest do końca udowodniony, a wyniki przeprowadzanych badań często są ze sobą sprzeczne. Niektóre zespoły badawcze sugerują, że kwasy tłuszczowe jednonienasycone zmniejszają wartość molekularnych markerów związanych z kancerogenezą: obniżają peroksydację lipidów oraz stres oksydacyjny. Uważa się, że MUFA oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe szeregu n-3 mogą wpływać na zmniejszenie ryzyka rozwoju takich nowotworów, jak rak piersi, prostaty czy jelita grubego [28].

W opozycji do powyższych informacji są dane, które wskazują na pronowotworowe działania MUFA, szczególnie kwasu oleinowego, w stosunku do nowotworów gruczołu piersiowego. Związek ten w badaniach stymulował proliferację komórek zmienionych nowotworowo. Zaobserwowano również jego negatywne działanie w stosunku do kwasu palmitynowego, należącego do nasyconych

kwasów tłuszczowych. Kwas oleinowy chronił komórki nowotworowe przed antyproliferacyjnym działaniem tego związku [29].

W przeprowadzonych badaniach kohortowych zaobserwowano zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem jednonienasyconych kwasów tłuszczowych w osoczu a zwiększonym ryzykiem raka żołądka. Dotyczyło to przede wszystkim głównego przedstawiciela MUFA – kwasu oleinowego. Badacze stwierdzili jednak, że zwiększone ryzyko rozwoju raka oraz obserwowany zwiększony stosunek kwasów tłuszczowych jednonienasyconych do nienasyconych nie wynika ze spożycia MUFA z dietą, a zjawisko to związane jest z enzymatyczną desaturacją kwasu stearynowego i powstawaniem kwasu oleinowego [30]. Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie podwójnych nienasyconych wiązań w cząsteczce kwasu stearynowego jest desaturaza stearyno-CoA (SCD), na której działanie znaczący wpływ może mieć dieta. Zaobserwowano zwiększoną aktywność SCD u ludzi z chorobami nowotworowymi. Uważa się, że jednonienasycone kwasy tłuszczowe pełnią funkcję mediatora w transdukcji sygnałów oraz różnicowaniu komórek. Zahamowanie ekspresji desaturazy stearyno-CoA zmniejszało inwazyjność nowotworu, proliferację komórek oraz wzrost guza [30].

Stosunek MUFA do SFA może ulegać podwyższeniu przy zwiększonym spożyciu alkoholu. Oliwa z oliwek, bogata w jednonienasycone kwasy tłuszczowe, przeciwdziała wzrostowi stosunku kwasów tłuszczowych jednonienasyconych do nasyconych w osoczu. Dokładny patomechanizm powodujący zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworu (żołądka, gruczołu piersiowego) przy wysokim stosunku MUFA do SFA nie został jeszcze dokładnie zbadany [30–32].

## TŁUSZCZE WIELONIENASYCONE (W TYM NIEZBĘDNE NIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE)

Tłuszcze wielonienasycone to substancje w większości płynne. Organizm w przypadku wystąpienia niedostatecznej podaży z dietą FFA, może sam je syntetyzować. Niestety nie jest to możliwe w przypadku takich związków, jak kwas linolowy (LA) oraz  $\alpha$ -linolenowy (ALA), dlatego są one nazywane niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (EFA). Niektórzy badacze nazywają je również witaminą F [27]. Substancje te, syntetyzowane przez organizmy roślinne, są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka, ponieważ nie może on sam syntetyzować wiązań podwójnych w położeniu n-3 oraz n-6 łańcucha węglowego. Kwas linolowy oraz  $\alpha$ -linolenowy w procesie

elongacji oraz desaturacji zostają przekształcone do innych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, z których w dalszym przebiegu przemian metabolicznych powstają inne biologicznie czynne związki (tromboksany, leukotrieny, prostaglandyny oraz lipoksyny) [1, 33–35].

W przypadku, gdy w diecie zwierząt brakowało EFA, można było zaobserwować zmniejszenie ich płodności oraz spowolnienie tempa wzrostu. Objawy te zanikały, gdy do karmy badanych zwierząt dodano kwas linolowy,  $\alpha$ -linolenowy oraz kwas arachidonowy [33]. U ludzi z niedoborem EFA obserwuje się występowanie schorzeń systemowych. Może mieć to związek z rolą niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Związki te pełnią funkcję immunologiczną, wpływają na strukturę błon komórkowych. Do ich zadań należy zakotwiczenie białek związanych z błonami, jak również tworzenie ligandów dla receptorów znajdujących się na ich powierzchni [36].

Źródłami pokarmowymi LA oraz ALA są głównie produkty pochodzenia roślinnego. Kwas  $\alpha$ -linolenowy można znaleźć przede wszystkim w oleju lnianym, stanowi on ok. 50% wszystkich występujących w tym produkcie kwasów tłuszczowych. W mniejszej zawartości możemy go również znaleźć w takich produktach, jak olej rzepakowy tłoczony na zimno czy sojowy. Duża ilość kwasu  $\alpha$ -linolenowego występuje w nasionach lnu [12, 34].

Oleje jadalne stanowią również źródło kwasu linolowego (LA). Związek ten znajduje się m.in. w oleju krokoszowym, słonecznikowym, kukurydzianym, z pestek winogron, z zarodków pszennych, sojowym, arachidowym oraz bawełnianym. Również nasiona stanowią źródło pokarmowe LA dla człowieka (nasiona słonecznika, mak niebieski, pestki dyni). Tłuszcze zawarte w warzywach liściastych zawierają ok. 40–60% LA, jednak produkty te ze względu na małą zawartość tłuszczu ogółem nie stanowią wystarczającego źródła kwasu linolowego dla człowieka [12, 34].

Kwas linolowy jest prekursorem eikozanoidów o działaniu prozapalnym i alergicznym. Efekt immunologiczny wywołany przez kwas linolowy zależy od jego zawartości w diecie, czasu, w jakim na drodze przemian metabolicznych wyprodukowane zostają eikozanoidy, oraz od wrażliwości komórek docelowych na te związki. Substancje te wykazują również działanie prozakrzepowe oraz stymulują proliferację komórek i wzrost tkanki zmienionej nowotworowo [35, 37]. Ponadto kwas linolowy wpływa promująco na angiogenezę komórek nowotworowych, co przyspiesza rozwój guza, zwiększa jego objętość i prowadzi do powstania przerzutów. Skutkuje to bardzo często pogorszeniem stanu chorego oraz skróceniem życia [36].

Kwas  $\alpha$ -linolenowy w przebiegu przemian metabolicznych zostaje przekształcony do kwasu eiko-

zapentaenowego (EPA). W dalszym ciągu z EPA powstaje kwas dokozaheksaenowy (DHA) [37]. Należy zaznaczyć, że zdolność organizmu człowieka do syntezy EPA oraz DHA z kwasu  $\alpha$ -linolenowego jest ograniczona i maleje wraz z wiekiem. Jest to związane ze stopniowym zmniejszaniem się podczas życia człowieka aktywności  $\delta$ -6-desaturazy, związku będącego jednym z ważniejszych czynników biorących udział w przemianach ALA [38]. Eikozanoidy pochodzące od tych związków, w przeciwieństwie od powstających z AA, działają przeciwzapalnie, antyagregacyjnie, a co najważniejsze – przyczyniają się do spowolnienia, a nawet zahamowania procesu nowotworzenia [37]. Związki te prowadzą do uszkodzenia DNA w komórkach nowotworowych m.in. podczas ich cyklu rozwojowego. Dzieje się tak za sprawą produktów utleniania lipidów [36]. Ustalono jednak, że eikozanoidy powstałe na drodze przemian metabolicznych z kwasu  $\alpha$ -linolenowego wykazują mniejszą aktywność biologiczną niż substancje powstałe na skutek syntezy ze związków należących do szeregu n-6 (kwasu arachidonowego) [35]. Zmniejszenie zachorowalności pod wpływem ALA, DHA oraz EPA zaobserwowano w stosunku do raka żołądka, trzustki, jelita grubego, płuc, gruczołu piersiowego oraz gruczołu krokowego [39].

W przemianach kwasu linolowego oraz  $\alpha$ -linolenowego biorą udział te same enzymy, co sprawia, że dochodzi do współzawodnictwa pomiędzy omawianymi kwasami. W związku z tym zwiększona podaż wraz z dietą LA może się przyczynić do zwiększenia produkcji kwasu arachidonowego oraz zmniejszenia syntezy DHA i EPA [37]. Zauważono, że z 4–5 g kwasu  $\alpha$ -linolenowego powstaje w wyniku rywalizacji o enzymy oraz strat energetycznych, do których dochodzi w procesie elongacji [34]. Zwiększenie podaży wraz z dietą kwasów tłuszczowych należących do szeregu n-6 skutkuje zmniejszeniem syntezy EPA i DHA. W takim przypadku tylko 5% dostarczonego z pożywieniem ALA ulega przemianie do innych biologicznie czynnych związków [40]. Zaobserwowano, że zbyt wysokie spożycie kwasu linolowego oraz arachidonowego, któremu towarzyszy niedostateczna podaż ALA i innych związków należących do szeregu n-3, może skutkować nasileniem procesu kancerogenezy. Dotyczyć to może m.in. nowotworów jelita grubego [39]. Uważa się, że nadmierna podaż kwasu linolowego prowadzi do zwiększenia ryzyka powstania nowotworów: prostaty, jelita grubego oraz gruczołu piersiowego [36].

Stany Zjednoczone są krajem, w którym 35% dziennego zapotrzebowania energetycznego jest zaspokajane przez tłuszcze. W Grecji natomiast ponad 40% energii pochodzi z tłuszczów. Mimo takiej różnicy w Stanach Zjednoczonych obserwuje się większą zapadalność na nowotwory sutka. Różnica ta wynika nie z ilości spożywanego tłuszczu, lecz

jego składu. Grecka dieta obfituje przede wszystkim w kwas oleinowy, amerykańska natomiast w kwasy tłuszczowe szeregu n-6, zwłaszcza w kwas linolowy [37]. O pronowotworowym działaniu tego związku świadczą również badania przeprowadzane na zwierzętach [41].

Przeprowadzono badania mające na celu ocenę wpływu poszczególnych kwasów tłuszczowych na rozwój indukowanych chemicznie nowotworów u szczurów. W przypadku stosowania diety o zawartości tłuszczu 23%, charakteryzującej się wysoką zawartością kwasu linolowego pochodzącego z oleju kukurydzianego oraz szafranowego, zaobserwowano nasilony rozwój guza nowotworowego. Przy stosowaniu diety o takiej samej ilości tłuszczu, ale o zmienionym składzie kwasów tłuszczowych (kwas oleinowy z oliwy z oliwek oraz nasycone kwasy tłuszczowe) odnotowano spadek progresji nowotworu [41].

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach, u których wywołano nowotwór sutka, zaobserwowano, że kwas linolowy przyczyniał się do wzrostu i rozwoju guza. W przypadku, gdy dietę zwierząt wzbogacano w EPA oraz DHA, zaobserwowano odwrotny efekt niż w przypadku LA. Naukowcy zaobserwowali również, że wzbogacanie diety zwierząt w ALA daje lepsze efekty niż podawanie EPA i DHA [41].

Kwas linolowy wpływa również na rozwój choroby nowotworowej poprzez podwyższenie stężenia kwasu  $\gamma$ -linolenowego w surowicy krwi. Związek ten występuje naturalnie m.in. w nasionach ogórecznika lekarskiego oraz wiesiołka. Zaobserwowano, że jego wysokie stężenie związane jest ze wzrostem ryzyka rozwoju raka prostaty oraz żołądka. Kwas  $\gamma$ -linolenowy może być syntetyzowany w organizmie na drodze przemian metabolicznych z kwasu linolowego przy udziale m.in.  $\delta$ -6-desaturazy [30].

Istnieją sugestie, że kwas  $\alpha$ -linolenowy może zmniejszać zachorowalność na nowotwory żołądka, trzustki, jelita grubego oraz płuc [39]. Jednak w opozycji do cytowanych danych stoją dane uzyskane przez inny zespół badaczy, którzy zaobserwowali zwiększoną zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w populacjach spożywających duże ilości ALA. Zwiększona zawartość kwasu  $\alpha$ -linolenowego przy zmniejszonej ilości LA w fosfolipidach błon komórkowych wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia raka prostaty. Podobną zależność postulowano również w stosunku do nowotworów gruczołu piersiowego, jelita grubego oraz żołądka [30, 41, 42].

Kwas linolowy oraz  $\alpha$ -linolenowy mogą wpływać na geny kodujące białka enzymatyczne biorące udział w lipogenezie oraz glikolizie. W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych zaobserwowano, że zarówno LA, jak i ALA zmniejszają

działanie desaturazy stearyno-CoA – związku, którego zwiększoną aktywność obserwuje się u ludzi z chorobami onkologicznymi [30, 43]. Jest to enzym odpowiedzialny za powstawanie wiązań podwójnych w cząsteczce kwasu stearynowego [32]. Ograniczenie aktywności tego związku w badaniach wiązało się ze zmniejszeniem inwazyjności nowotworu, redukcją proliferacji komórek oraz wzrostu guza [30].

## WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE SZEREGU N-6

Kwas linolowy oraz powstające z niego na drodze przemian metabolicznych kwasy: arachidonowy (AA),  $\gamma$ -linolenowy (GLA) oraz dihomogamma-linolenowy (DGLA) zaliczane są do kwasów n-6 [27]. Związkami z tej grupy o największym wpływie na powstawanie i rozwój nowotworów są kwasy arachidonowy oraz  $\gamma$ -linolenowy.

Produkty spożywcze zawierają niewielkie ilości kwasu arachidonowego. Najwięcej AA zawiera mięso i jego przetwory (m.in. wieprzowina wyróżnia się największą jego zawartością spośród innych mięs, wątróbka, podgardle, boczek), jednak w porównaniu z zawartością procentową innych kwasów tłuszczowych nie są to duże ilości. W związku z powyższymi danymi główne źródło AA dla organizmu człowieka stanowi zatem kwas linolowy, który na drodze przemian metabolicznych ulega przekształceniu do kwasu arachidonowego [1, 44].

Kwas arachidonowy należy do związków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Związek ten stanowi substrat do produkcji prostanoidów oraz leukotrienów [27]. Do prostanoidów zaliczamy prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) oraz tromboksany (TX). Substancje te powstają na szlaku przemian lipooksygenazy. Zarówno prostanoidy, jak i leukotrieny (LT) zaliczamy do eikozanoidów [27, 33, 37].

Eikozanoidy powstałe z AA nawet w małych ilościach wykazują wysoką aktywność [37, 45, 46]. Rodzaj wytwarzanych prostanoidów oraz leukotrienów zależy od zawartości oraz jakości kwasów tłuszczowych dostarczanych do organizmu wraz z pożywieniem. Skład diety znajduje swoje odzwierciedlenie w budowie fosfolipidów błon komórkowych, organelli wewnątrzkomórkowych, co ma istotny wpływ na ich płynność, przepuszczalność, strukturę oraz determinuje rodzaj syntetyzowanych eikozanoidów [35, 47]. Prostaglandyny  $E_2$ , wywodzące się ze szlaku przemian kwasu arachidonowego, mają bardzo niekorzystne działanie na organizm ludzki. Związki te stymulują procesy zapalne oraz działają immunosupresyjnie, a co najważniejsze – wykazano ich działanie pronowotworowe [37].

Tromboksany nasilają skurcz oraz zwiększają zapotrzebowanie na tlen naczyń i serca. Dzieje się tak za sprawą zwiększonego napływu  $\text{Ca}^{2+}$  do ich komórek. Substancja ta działa silnie wazokonstrykcyjnie oraz proagregacyjnie [37, 46].

Antagonistyczne działanie w stosunku do tromboksanów wykazują prostacykliny. Związki te, będące inhibitorami agregacji płytek, syntetyzowane są w ścianach naczyń śródbłonna [33, 37]. Działają one również wazodylatacyjnie. Rozluźniają mięśnie naczyń dzięki zdolności zwiększania poziomu cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan) w komórkach [37].

Prostenoidy oraz leukotrieny – pochodne kwasu arachidonowego, w wielu badaniach wykazywały powiązania z procesem nowotworzenia. W tkance nowotworowej obserwuje się zaburzoną, w porównaniu z tkankami zdrowymi, syntezę tych związków. W badaniach przeprowadzanych na modelach zwierzęcych zwrócono uwagę na wzmożony rozwój guzów w przypadku stosowania diety o zwiększonej zawartości kwasu linolowego (substrat do syntezy kwasu arachidonowego) [37]. Uważa się, że dieta o zwiększonej zawartości LA przyczynia się do zwiększonej produkcji  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ,  $\text{LTB}_4$  oraz  $\text{PGE}_2$ , które w negatywny sposób oddziaływały na nowotwór, zwiększając jego ekspansywność. Dotyczy to m.in. jelita grubego, prostaty oraz sutka [35, 37, 47].

Prostaglandyna  $\text{E}_2$ , będąca pochodną kwasu arachidonowego, odgrywa znaczącą rolę w chorobach nowotworowych. Jest to substancja o silnym działaniu immunosupresyjnym. Zwiększoną produkcją  $\text{PGE}_2$  charakteryzują się przede wszystkim zmiany nowotworowe w okrężnicy, sutkach, gruczole krokowym, głowie oraz szyi [37, 45]. Ponadto omawiana substancja działa przeciwzapalnie poprzez obniżenie działalności tzw. komórek *natural killers* (NK), stopnia proliferacji limfocytów, syntezy czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) oraz interleukin IL-2 i IL-1 $\beta$  [35].  $\text{PGE}_2$  odgrywa również znaczącą rolę w procesie tworzenia się nowych naczyń krwionośnych w obrębie zmian nowotworowych. Związek ten wpływa na proces angiogenezy drogą bezpośrednią oraz pośrednią.  $\text{PGE}_2$  wywiera wpływ na wydzielanie interleukiny 12 (IL-12), substancji pełniącej w organizmie funkcję inhibitora angiogenezy [36].

W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano różny wpływ kwasów tłuszczowych szeregu n-3 oraz n-6 na rozwój choroby nowotworowej, m.in. raka prostaty oraz raka gruczołu piersiowego. Związki z rodziny n-6 w przeciwieństwie do n-3 przyczyniały się do tworzenia przerzutów i promowały rozwój guza, n-3 natomiast spowalniały ten niekorzystny dla chorego proces [36, 39, 41–42]. Wnioski te znajdują również potwierdzenie w innych badaniach. Przypuszcza

się, że pronowotworowe działanie AA jest związane ze zwiększeniem przez ten związek ekspresji COX-2 (przemian na szlaku cyklooksygenazy) oraz ze zwiększoną syntezą  $\text{PGE}_2$  w komórkach okrężnicy. Jednakże można wysunąć wniosek, że dowody potwierdzające powiązanie kwasu arachidonowego ze wzrostem ryzyka nowotworów jelita grubego są niewystarczające [18].

W badaniu the *European Community Multicentre Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer of the Breast* (EURAMIC) analizowano m.in. zależność pomiędzy dietą a występowaniem nowotworu piersi u kobiet. Zaobserwowano, że zwiększone spożycie kwasów tłuszczowych szeregu n-6 zwiększa zachorowalność na nowotwory piersi [48].

Stosunek spożywanych wraz dietą kwasów tłuszczowych n-6 do n-3 w dużym stopniu może wpływać na proces kancerogenezy [41, 49]. Zaobserwowano, że wysoki stosunek n-6 : n-3 był związany z nasileniem procesów nowotworzenia m.in. w jelicie grubym [50, 51]. Aktualne zalecenia nie podają jednak, w jakich proporcjach należy spożywać n-6 i n-3. Uważa się, że powinno się dążyć do jak najmniejszego stosunku n-6 do n-3. W diecie współczesnego Europejczyka wynosi on ok. 20–30 : 1, choć prawidłowy stosunek podaży n-6 do n-3 powinien znajdować się na poziomie 4–5 : 1 [37, 43, 46]. Zaburzenie prawidłowego stosunku kwasów tłuszczowych w diecie współczesnego człowieka jest związane ze zwiększonym spożyciem takich tłuszczów, jak: olej słonecznikowy, z pestek winogron, kukurydziany, gdzie proporcje n-6 : n-3 wynoszą odpowiednio 335, 173,42 oraz 140,75. Najkorzystniejszy stosunek n-6 : n-3 spotyka się w olejach: lnianym (0,3), rybnym (0,44) oraz rzepakowym (1,88). W oliwie z oliwek oraz oleju sojowym proporcje te wynoszą odpowiednio 15,69 oraz 7,99 [37].

## WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE SZEREGU N-3

Do rodziny n-3 kwasów tłuszczowych zaliczamy omówiony już wcześniej kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA) [27]. Ich pozytywne oddziaływanie objawia się m.in. poprzez działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Substancje te chronią układ immunologiczny oraz wykazują działanie przeciwdepresyjne. Istotny jest również fakt, że kwasy należące do szeregu n-3 wykazywały w licznych badaniach działanie przeciwnowotworowe [34].

Źródłami pokarmowymi zarówno EPA, jak i DHA są przede wszystkim tłuste ryby morskie. Wśród ryb świeżych najwięcej kwasu EPA zawierają sardynki, związek ten stanowi 13,43% wszystkich kwasów tłuszczowych w produkcie, co jest równe zawartości

0,90 g/100 g. Mniejszą ilość kwasu eikozapentaenowego zawiera łosoś (0,71 g/100 g) oraz śledź (0,67 g/100 g) [44].

Organizm może w przypadku niedoborów syntetyzować kwasy EPA oraz DHA, 1 g tych związków powstaje z 3–4 g kwasu  $\alpha$ -linolenowego. Niestety na zmniejszenie wydajności enzymów biorących udział w tym procesie ma wpływ wiele czynników. Ich aktywność jest niska u osób starszych, z nadciśnieniem tętniczym, z cukrzycą czy stosujących leki przeciwzakrzepowe. Również niedobory składników mineralnych (magnez, cynk) oraz witamin ( $B_6$ ) hamują ich aktywność. Jednakże głównym czynnikiem zaburzającym syntezę kwasów EPA i DHA jest nadmierna zawartość kwasów należących do szeregów n-6 oraz sztucznych izomerów trans kwasów tłuszczowych w diecie [45].

Organizm może pozyskiwać kwas dokozaheksaenowy niezbędny do jego prawidłowego funkcjonowania z dwóch źródeł. Związek ten może zostać na drodze przemian metabolicznych syntetyzowany w organizmie z kwasu eikozapentaenowego lub być dostarczony z pożywieniem. Świeże ryby zawierające największe ilości omawianego związku to: łosoś (2,15 g/100 g), makrela (1,12 g/100 g) oraz pstrąg tęczowy (1,76 g/100 g). Przetwory rybne, takie jak makrela wędzona czy sardynki w oleju, zawierają w 100 g odpowiednio 1,70 g i 1,24 g kwasu dokozaheksaenowego [44].

Eikozanoidy będące pochodnymi kwasów EPA i DHA wykazują przeważnie antagonistyczne działanie lub o wiele słabszą aktywność niż eikozanoidy powstałe z kwasu arachidonowego [27, 37].

Spożycie tłuszczów zawierających wielonienasycone kwasy tłuszczowe szeregu n-3 wpływa na zmianę funkcji błon komórkowych. Związki te oddziałują na płynność, przepuszczalność jonów, ściśliwość, elastyczność oraz zachowanie faz błon komórkowych. Zmiany te w pośredni i bezpośredni sposób wpływają na przekazywanie sygnałów w komórkach, syntetyzowanie błon komórkowych czy modulację odpowiedzi immunologicznej [52].

Kwasy tłuszczowe należące do szeregu n-3 mogą hamować rozwój guzów nowotworowych oraz zmniejszać ryzyko zachorowania na niektóre typy nowotworów (m.in. prostaty, jelita grubego czy piersi) [15, 28, 41, 53]. Działanie takie potwierdzają m.in. badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych. U myszy z wszczepionym nowotworem jelita grubego karmionych olejem rybnym (źródło kwasów n-3) obserwowano hamowanie wzrostu komórek nowotworowych oraz zmniejszenie produkcji prostaglandyn. W przypadku zwierząt karmionych olejem krokoszym (źródło kwasów n-6) nie zaobserwowano wpływu diety na zmniejszenie nowotworu. Przypuszcza się, że przeciwnowotworowe działanie kwasów z rodziny n-3 może być związane

z ich hamującym wpływem na aktywność cyklooksygenazy [54].

Nowotwory jelita grubego są jednym z najczęściej spotykanych nowotworów zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [7]. Komórki okrężnicy są wrażliwe na działanie kwasów tłuszczowych, w szczególności na krótkołańcuchowy nasycony kwas masłowy oraz kwas eikozapentaenowy. Związki te są silnymi induktorami apoptoz w komórkach okrężnicy. Kwas dokozaheksaenowy działa również jako induktor apoptozy, jednakże aktywność ta jest słabsza, zależna od dawki i czasu. Należy też zaznaczyć, że w przypadku chorych, u których zdiagnozowano nowotwór jelita grubego, obserwuje się niskie spożycie EPA oraz spadek jego stężenia w osoczu, co może świadczyć o jego prewencyjnej roli w stosunku do tego typu nowotworów [18].

Kwasy tłuszczowe szeregu n-3 wykazały przeciwnowotworowe działanie również w innych badaniach przeprowadzanych na modelach zwierzęcych [41, 42, 49]. W jednym z badań podawano myszom z przeszczepionym nowotworem piersi sześć rodzajów diety różniących się pomiędzy sobą zawartością kwasów tłuszczowych. Każda dieta składała się z oleju kukurydzianego (n-6), oleju rybiego (n-3), kwasu linolowego w różnych proporcjach. Uzyskane wyniki wskazują, że kwasy szeregu n-3 hamują rozwój nowotworów nawet przy znacznej zawartości kwasu linolowego. Zaobserwowano, że diecie z dodatkiem oleju rybiego towarzyszy zmniejszenie wzrostu nowotworu, zależność ta jest tym większa, im więcej oleju rybiego zawierała mieszanka. Również stężenie TBARS było wyższe w diecie, w skład której wchodził olej rybi, poziom ten wzrastał wraz z jego zawartością w podawanej mieszance. Uważa się, że hamujący wpływ oleju rybiego ma związek z gromadzeniem się produktów peroksydacji lipidów w tkankach nowotworowych [55].

Badania składu kwasów tłuszczowych w tkance nowotworowej guza piersi w postaci inwazyjnej oraz łagodnej wykazały odwrotną korelację między wzrostem zawartości kwasów szeregu n-3 a inwazyjnością guza i zapadalnością. Wyniki te mogą świadczyć o protekcyjnym działaniu tych związków. Uważa się, że efekt ten może mieć związek z wpływem wywieranym przez kwasy tłuszczowe rodziny n-3 na receptory estrogenu oraz jego metabolizm [56].

Kwasy tłuszczowe szeregu n-3 przyczyniają się do zmniejszenia inwazyjności nowotworów także poprzez cytotoksyczne działanie na zmienione komórki. Dzieje się tak za sprawą związków powstających podczas utleniania kwasów n-3, które uszkadzają materiał genetyczny komórek nowotworowych [36]. Zaobserwowano również, że kwasy tłuszczowe szeregu n-3 mogą wywierać wpływ na ekspresję genów *BRCA1* oraz *BRCA2*, przez co mogą oddziaływać na



zmniejszenie ilości podziałów komórek nowotworowych [57].

Większość badań przeprowadzanych na modelach zwierzęcych potwierdza antynowotworową aktywność zarówno kwasu eikozapentaenowego, jak i dokozaheksaenowego. Zwiększanie apoptozy przez DHA i zmniejszenie proliferacji za sprawą EPA znacząco przyczynia się do zmniejszenia rozwoju oraz wzrostu tkanek nowotworu [58].

Badania przeprowadzane na zwierzętach dostarczają również informacji o wpływie kwasów EPA oraz DHA na występowanie przerzutów. Zarówno kwas eikozapentaenowy, jak i dokozaheksaenowy zmniejszają powstawianie przerzutów, jednak nie w tym samym stopniu. Kwasy szeregu n-3 obniżają poziom metaloproteaz oraz na zasadzie konkurencji zmniejszają ilość kwasu arachidonowego (obniża się poziom enzymów odpowiedzialnych za degradację zewnątrzkomórkowej macierzy). Kwas DHA prawdopodobnie może hamować przyłączanie się komórek zmienionych nowotworowo do komórek śródbłonna [36, 59].

W procesie powstawania przerzutów nowotworowych na zdrowe tkanki organizmu istotną rolę odgrywają naczynia krwionośne powstające w obrębie zmienionych struktur. Badania przeprowadzane na modelach zwierzęcych dostarczają dowodów na związek pomiędzy zawartością kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 a procesem angiogenezy. W przypadku myszy z przeszczepionym nowotworem sutka zaobserwowano, że podawanie diety zawierającej olej rybi wpływa na zmniejszenie zawartości czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego [60].

Wpływ diety na ryzyko rozwoju nowotworów badano w ogólnoeuropejskim kohortowym badaniu EPIC (*The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Wyniki wykazały, że spożycie kwasów tłuszczowych należących do szeregu n-3 wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na nowotwory prostaty wśród mężczyzn [61].

W czasie leczenia onkologicznego, radioterapii oraz chemioterapii, często dochodzi do pogorszenia się stanu chorego, co jest spowodowane agresywnością tych metod terapeutycznych. Obserwacje przeprowadzane na pacjentach z nowotworem płuc poddanych chemioterapii wskazują na pozytywny wpływ kwasów n-3 na stan pacjentów. U chorych otrzymujących kwasy n-3 zaobserwowano wzrost masy ciała, szczególnie w pierwszym i ostatnim okresie terapii. Odnotowano u nich również zmniejszenie stanu zapalnego (obniżenie CRP oraz IL-6) i zmniejszenie stresu oksydacyjnego. Uzyskane wyniki wskazują, że kwasy tłuszczowe należące do szeregu n-3 mogą odgrywać znaczącą rolę w leczeniu kacheksji [62]. Obiecujące wyniki uzyskiwano rów-

nież w leczeniu kacheksji nowotworowej spowodowanej przez raka trzustki [63].

## TŁUSZCZE TRANS

Nienasycone kwasy tłuszczowe mogą tworzyć różne typy izomerów geometrycznych: trans oraz cis. Rodzaj izomerii ma wpływ na ułożenie przestrzenne związków. Tłuszcze cis mają konsystencję płynną, znajdują się one głównie w olejach roślinnych. Związki o konfiguracji trans narzucają stały stan skupienia, ponieważ ich łańcuchy węglowe ściślej do siebie przylegają. W przemyśle spożywczym celowo zmienia się ułożenie łańcuchów węglowych przy wiązaniu podwójnym, aby uzyskać tłuszcze roślinne o stałej konsystencji [64].

Izomery trans (TFA) można podzielić na naturalne oraz powstające w przemyśle spożywczym. Naturalne izomery trans powstają na skutek biouwodornienia kwasów linolowego oraz  $\alpha$ -linolowego przez enzymy bakteryjne obecne w przewodzie pokarmowym przeżuwaczy [65]. Inną drogą powstawania naturalnych izomerów trans jest działanie  $\delta$ -9-desaturazy steroilo-CoA na kwas wakcenyowy. Proces ten ma miejsce w gruczole mlekowym zwierząt, stąd obecność TFA w mleku [64]. Zawartość naturalnych izomerów trans w żywności zależy od pory roku, dotyczy to mleka i jego przetworów, oraz gatunku mięsa [38, 65].

Sztuczne izomery trans powstają m.in. na skutek uwodornienia tłuszczów roślinnych, które ma zmienić ich stan skupienia z ciekłego na stały. Zawartość TFA w produktach przetworzonych (np. margarynach, żywności typu *fast food*, wyrobach cukierniczych, popcornie, zupach i sosach instant) może być bardzo wysoka (5–75% całkowitej zawartości tłuszczu w produkcie) [64].

Tłuszcze trans zawarte w diecie wykazują wpływ na rozwój nowotworów. Działanie to zależy od rodzaju tłuszczów. Izomery trans pochodzenia naturalnego wykazują odmienny wpływ na przebieg choroby nowotworowej niż sztuczne TFA [64].

W wielu badaniach wykazano szkodliwy wpływ sztucznych TFA na funkcjonowanie organizmu człowieka. Uważa się, że izomery trans pochodzenia przemysłowego mogą wpływać na proces proliferacji komórek zmienionych nowotworowo. Przypuszcza się, że właściwości te związane są ze zdolnością TFA do łatwego wbudowywania się w fosfolipidy błon komórkowych i modyfikacji ich właściwości [64].

Zależność pomiędzy zawartością w diecie izomerów trans a wystąpieniem nowotworu okrężnicy, prostaty oraz piersi u kobiet zaobserwowano m.in. w badaniu EURAMIC. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy kwasami tłuszczowymi trans pochodzenia przemysłowego a wystąpieniem nowotworu. Po-

dobne rezultaty uzyskano w badaniu TRANSAIR, które przeprowadzono w 2000 r. [47–48].

Z kolei wyniki badania EPIC (*The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) wskazały, że kwasy tłuszczowe trans redukują prawdopodobieństwo wykrycia raka prostaty w porównaniu z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi n-3, które to prawdopodobieństwo zwiększały [61]. W badaniach nad wpływem kwasów tłuszczowych na ryzyko rozwoju raka jelita grubego dowiedziono, że kwasy tłuszczowe trans znajdujące się w olejach roślinnych, pochodzące z ich uwodornienia, nie należą do czynników ryzyka rozwoju nowotworu [17].

### ZMIANY ZACHODZĄCE W TŁUSZCZACH PODCZAS ICH PRZECHOWYWANIA ORAZ OBRÓBKII TERMICZNEJ

Tłuszcze widoczne i niewidoczne mają znaczący wpływ na jakość sensoryczną produktów i potraw. Są one wykorzystywane w celu nadania określonym produktom pożądanych walorów smakowych oraz poprawy ich właściwości organoleptycznych. W gastronomii znalazły zastosowanie jako dodatek do potraw: zup, sałatek, surówek, przekąsek, ciast, deserów. Właściwości termiczne tłuszczu wykorzystuje się w takich procesach, jak smażenie, pieczenie czy duszenie z wcześniejszym obsmażaniem. Smażenie jest jedną z najczęściej wybieranych metod obróbki termicznej produktu. Proces ten przeprowadza się w temperaturze 130–220°C w cienkiej, średniej lub głębokiej warstwie wybranego tłuszczu. Smażenie wpływa na pogorszenie się strawności oraz wartości odżywczej potraw, dlatego istotne jest, aby wykorzystywany tłuszcz był najpierw odpowiednio rozgrzany. Chroni to przed wyciekaniem soków z produktu oraz zapobiega nadmiernemu pochłanianiu tłuszczu. Nie bez znaczenia jest także rodzaj tłuszczu oraz częstota jego wymiany [66].

Niestety na każdym etapie przetwarzania i przechowywania kwasy tłuszczowe ulegają niekorzystnym dla zdrowia przemianom, które mogą zachodzić pod wpływem wysokiej temperatury, tlenu, światła czy odczynu środowiska. W czasie przechowywania i obróbki termicznej, oprócz wytworzenia się toksycznych związków, dochodzi również do utraty EFE oraz zmniejszenia zawartości witamin znajdujących się zarówno w tłuszczu, jak i przetworzonym produkcie [1, 67].

W czasie takich procesów, jak smażenie czy pieczenie, dochodzi do istotnych strat witamin, z których najbardziej podatne na obróbkę termiczną są witaminy C, B<sub>1</sub> czy foliany. W czasie obróbki kulinarnej w obecności tlenu następuje również utlenianie niektórych związków. Do substancji, które bardzo

szybko ulegają temu procesowi, należą witaminy A, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> [67, 68].

Produkty przemian termicznych są aktywne biologicznie: mogą hamować aktywność enzymów, uszkadzać komórki, działać cytotoksycznie i atero-genie. Do takich związków należą monomery cykliczne oraz polimery cykliczne, powstające podczas nieodpowiedniej obróbki cieplnej zamrożonych produktów (smażenia). Wykazują działanie kancerogenne, mutagenne oraz wpływają na stan odżywienia pacjentów onkologicznych, wywołując zaburzenia żołądkowo-jelitowe [47, 69]. Oksysterole, będące utlenionymi pochodnymi cholesterolu oraz steroli roślinnych, mogą nasilać procesy nowotworowe. Działanie mutagenne oraz kancerogenne tych związków zostało wykazane zarówno w przypadku zwierząt, jak i ludzi. Przypuszcza się, że oksysterole biorą udział w powstawaniu nowotworów skóry oraz jelita grubego. Związki te wykazują również działanie immunosupresyjne [47].

Podczas peroksydacji lipidów dochodzi do powstania takich związków, jak akroleina czy aldehyd krotonowy, które powodują uszkodzenia DNA oraz mają wpływ na procesy proliferacji komórek. Właściwości tych związków wskazują na ich działanie mutagenne i kancerogenne [70]. Hydroksynadtlenki lipidowe, podobnie jak produkty peroksydacji lipidów, stymulują procesy proliferacji, szczególnie nasilone w przypadku komórek okrężnicy [71].

Badania kliniczne wykazały, że spożywanie żywności smażonej, a szczególnie poddanej obróbce na głębokim tłuszczu, zwiększało ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe u ludzi. Również wdychanie lotnych produktów utleniania lipidów, takich jak akroleina czy inne aldehydy, podczas przygotowywania posiłków może się przyczynić do zainicjowania procesu nowotworowego w tkance płucnej [71].

Zmiany zachodzące w tłuszczach podczas przechowywania czy obróbki kulinarnej wpływają niekorzystnie na stan odżywienia osób z chorobą nowotworową poprzez zmniejszenie strawności białka. Reagują one z białkami i aminokwasami i obniżają ich wartości odżywcze [72].

W celu obróbki termicznej należy wybierać te tłuszcze, które cechują się mniejszą zawartością wiązań nienasyconych, a przez to są bardziej stabilne termicznie. Oliwa z oliwek oraz olej rzepakowy w porównaniu z innymi tłuszczami pochodzenia roślinnego zawierają w swoim składzie duże ilości kwasu oleinowego, co sprawia, że ich podatność na utlenianie jest mniejsza. Oleju lnianego, z pestek winogron, słonecznikowego, sojowego i kukurydzianego nie należy poddawać obróbce termicznej ze względu na wysoką zawartość kwasów linołowego i linolenowego. Największą stabilnością oksydacyjną cechują się jednak tłuszcze zwierzę-

ce, gdyż nasycone kwasy tłuszczowe są znacznie mniej podatne na utlenianie. Bogate w substancje antyoksydacyjne są również oleje tłoczone na zimno, zawierają ich więcej niż oleje rafinowane, przez co zawartość w nich związków pochodzących z procesu utleniania lipidów jest mniejsza [47, 69].

## PODSUMOWANIE

Sposób żywienia może w znaczącym stopniu wpływać na ryzyko rozwoju nowotworów, stan pacjenta oraz przebieg choroby. Wiele prac wskazuje na potencjał kancerogeny licznych lipidów zawartych w pokarmach, zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych, tłuszczów trans, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-6 oraz tłuszczów poddawanych niewłaściwej obróbce termicznej. Brak jednoznacznych dowodów na rolę kwasów tłuszczowych w procesach kancerogenezy świadczy o tym, że zagadnienie to jest bardziej skomplikowane, aniżeli mogłoby się wydawać.

Tłuszcze pokarmowe poddawane są różnego rodzaju obróbce kulinarnej. Procesy technologiczne w znaczącym stopniu wpływają na ich wartość odżywczą. Procesy termiczne, takie jak pieczenie, duszenie z wcześniejszym obsmażaniem, a przede wszystkim smażenie, prowadzą do powstania szkodliwych dla zdrowia produktów peroksydacji lipidów. Związki te bardzo często wykazują działanie rakotwórcze. W czasie obróbki termicznej dochodzi również do strat witamin wrażliwych na działanie wysokiej temperatury. Zalecane techniki kulinarne dla pacjentów onkologicznych to: gotowanie tradycyjne, gotowanie na parze, duszenie bez obsmażania, grillowanie bez dodatku tłuszczu (w folii), pieczenie w worku, pergaminie. W celu poprawienia cech organoleptycznych potraw poleca się dodawanie tłuszczu do przygotowanego już dania. W sytuacjach, gdy choremu podaje się produkty smażone, pieczone lub duszone z obsmażaniem (w czasie chemioterapii czy radioterapii), należy dobrać odpowiedni tłuszcz do smażenia. Najmniejszą ilością zmian podczas smażenia charakteryzują się: oliwa z oliwek i olej rzepakowy. Do smażenia nie poleca się oleju lnianego, słonecznikowego, kukurydzianego, z pestek winogron oraz masła.

Błędem byłoby ograniczenie funkcji tłuszczów w krańcowym stadium choroby nowotworowej tylko do źródła energii oraz możliwości wpływu na przebieg procesu chorobowego. Istotną rolę tłuszczu w diecie jest wspomaganie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Tłuszcze pokarmowe stanowią ponadto bogate źródło energii dla organizmu, a zwłaszcza dla pacjentów chorych onkologicznie, często u schyłku życia, których zapotrzebowanie energetyczne

w związku z agresywnym procesem nowotworzenia oraz prowadzoną terapią paliatywno-objawową jest zwiększone. Ponadto do lipidów zaliczamy niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), których podaż jest konieczna ze względu na niemożność ich syntezy *in vivo* oraz ważną rolę jako substratów do syntezy aktywnych biologicznie substancji, takich jak prostaglandyny, prostacykliny, leukotrieny i inne.

Ze względu na znaczenie tłuszczów pokarmowych dla pacjenta onkologicznego u kresu życia należy zwrócić dużą uwagę na dietę chorego oraz zalecić odpowiednią podaż lipidów, unikając takich substancji, jak tłuszcze trans, wielonienasycone kwasy tłuszczowe szeregu n-6, a także nadmiernej podaży nasyconych kwasów tłuszczowych, a promując kwasy tłuszczowe pochodzenia roślinnego, zwłaszcza szeregu n-3. Przekazując zalecenia dietetyczne chorem onkologicznie w zaawansowanym stadium, należy zwrócić uwagę na właściwą obróbkę termiczną.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- Ziemiański S, Gawęcki J. Tłuszcze. W: Żywność człowieka, podstawy nauki o żywieniu. Gawęcki J. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2011; 181-203.
- Przybojewska B, Rafalski H. Kwasy tłuszczowe występujące w mleku a zdrowie człowieka. *Krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe SCFA*. *Przeegl Mlecz* 2003; 4: 148-151.
- Gertig H, Przysławski J. *Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- Kłęk S, Jankowski M, Kruszewski W i wsp. *Clinical nutrition in oncology: Polish recommendations*. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 172-188.
- Nutrition for the Person With Cancer During Treatment, American Cancer Society. Dostępne na: <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/staying-active/nutrition/nutrition-during-treatment/benefits.html> (dostęp: 21.12.2017).
- Jarosz M. *Praktyczny podręcznik dietetyki*. Instytut Żywności i Żywienia. Warszawa 2010.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie: Nowotwory złośliwe ogółem. Dostępne na: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/> (dostęp: 21.12.2017).
- Everitt A, Hilmer S, Brand-Miller J i wsp. *Dietary approaches that delay age-related diseases*. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 11-31.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie: Dieta. Dostępne na: <http://onkologia.org.pl/dieta/> (dostęp: 21.12.2017).
- Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie: Nowotwory – wprowadzenie. Dostępne na: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-wprowadzenie/> (dostęp: 21.12.2017).
- The European Food Information Council. *Blizsze spojrzenie na tłuszcze nasycone*. *Współczesna żywność*. Dostępne na:

- <http://www.eufic.org/article/pl/6/27/artid/Blizsze-spojrzenie-tluszcz-nasycone/> (dostęp: 21.12.2017).
12. Kunachowicz H, Nadolna I, Iwanow K i wsp. Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
  13. Nkondjock A, Krewski D, Johnson K i wsp. Specific fatty acid intake and the risk of pancreatic cancer in Canada. *Br J Cancer* 2005; 92: 971-977.
  14. Blank M, Wentzensen N, Murphy A i wsp. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2012; 106: 596-602.
  15. Zhang M, Yang Z, Binns C i wsp. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in China. *Br J Cancer* 2002; 86: 721-717.
  16. Wallin A, Orsini N, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: a dose-response analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2011; 104: 1196-1201.
  17. Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1564-1571.
  18. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P i wsp. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003; 27: 55-66.
  19. Żebrowska A, Bonczar G, Molik E. Właściwości prozdrowotne tłuszczu mlekowego. *Wiadomości Zootechniczne* 2009; 47: 19-23.
  20. German B, Dillard C. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 550-559.
  21. Kuczyńska B, Wasilewska A, Biczysko M i wsp. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizm działania, potencjalne zastosowanie kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Now Lek* 2011; 80: 299-304.
  22. Żegarska Z. Składniki tłuszczu mlekowego o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym. *Przegl Mlecz* 2005; 6: 4-6.
  23. Przybojewska B, Rafalski H. Kwasy tłuszczowe występujące w mleku a zdrowie człowieka. *Krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe SCFA*. *Przegl Mlecz* 2003; 4: 148-151.
  24. Schepbach W, Bartram H, Richter F. Role of Short-chain Fatty Acids in the Prevention of Colorectal Cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1077-1080.
  25. Godlewska J, Peczyńska-Czoch W. Poliaminy i ich udział we wzroście nowotworów. *Postepy Hig Med Dosw* 2002; 56: 756-777.
  26. Banasiewicz T, Borycka-Kiciak K, Dobrowolska-Zachwieja A i wsp. Kliniczne aspekty zastosowania kwasu masłowego w postępowaniu dietetycznym w chorobach jelit. *Przegl Gastroenterol* 2011; 6: 3-8.
  27. Żak I, Szoltysek-Bołdys I. Kwasy tłuszczowe i eikozanoidy. W: *Chemia medyczna*. Żak I. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 2001; 177-197.
  28. Lunn J, Theobald H. The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutrition Bulletin* 2006; 31: 178-224.
  29. Herdt S, Langelier Y, Prentki M. Oleate activates phosphatidylinositol 3-kinase and promotes proliferation and reduces apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cells, whereas palmitate has opposite effects. *Cancer Res* 2000; 60: 6353-6358.
  30. Chajés V, Jenab M, Romieu I i wsp. Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1304-1313.
  31. Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajés V i wsp. Plasma phospholipids fatty acid profiles and their association with foot intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 331-346.
  32. Paton C, Ntambi J. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 28-37.
  33. Murray R, Granner D, Rodwell V. *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
  34. Marciniak-Łukasiak K. Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3. *Żywn Nauka Technol Jakość* 2011; 6: 24-35.
  35. Krzysik M, Biernat J, Grajeta H. Wpływ składników odżywczych pożywienia na funkcjonowanie układu odpornościowego – część 1. Immunomodulujące działanie kwasów tłuszczowych pożywienia w organizmie człowieka. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 1055-1062.
  36. Sommer E, Sommer S, Skopińska-Różewska E. Nienasycone kwasy tłuszczowe a nowotworzenie. *Współcz Onkol* 2002; 6: 60-63.
  37. Jelińska M. Kwasy tłuszczowe – czynniki modyfikujące procesy nowotworowe. *Biul Wydz Farm UMW* 2005; 1: 1-9.
  38. Achremowicz K, Szary-Sworst K. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe czynnikiem poprawy stanu zdrowia człowieka. *Żywn Nauka Technol Jakość* 2005; 3: 23-35.
  39. Zalega J, Szostak-Węgierek D. Żywnienie w profilaktyce nowotworów. Część II. Składniki mineralne, witaminy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, probiotyki i prebiotyki. *Probl Hig Epidemiol* 2013; 94: 50-58.
  40. Kolanowski W. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 – znaczenie zdrowotne w obniżeniu ryzyka chorób cywilizacyjnych. *Bromat Chem Toksykol* 2007; 3: 229-237.
  41. Rose D. Dietary fatty acids and cancer. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 998-1003.
  42. Dwyer J. Human studies on the effects of fatty acids on cancer: summary, gaps and future research. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1581-1586.
  43. Simopoulos A. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560-569.
  44. Kunachowicz H, Nadolna I, Przygoda B i wsp. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
  45. Cichosz G. Oleje roślinne a zagrożenie nowotworami. *Przegl Mlecz* 2008; 6: 4-12.
  46. Materac E, Marczyński Z, Bodek K. Rola kwasów omega-3 i omega-6 w organizmie człowieka. *Bromat Chem Toksykol* 2013; 2: 225-233.
  47. Cichosz G, Czeczot H. Rzekomo zdrowe tłuszcze roślinne. *Pol Merk Lek* 2011; 31: 239-243.
  48. Bakker N, Veer P, Zock P i wsp. Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study. *Int J Cancer* 1997; 72: 587-591.
  49. Ip C. 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* 1997; 66: 1523-1529.
  50. Stern M, Butler L, Corral R. Polyunsaturated fatty acids, DNA repair single nucleotide polymorphisms and colorectal cancer in the Singapore Health Study. *J Nutrigenetics Nutrigenomics* 2009; 2: 924-631.
  51. Bartsch H, Nair J, Owen R. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2209-2218.
  52. Chapkin R, McMurray D, Davidson L i wsp. Bioactive dietary long chain fatty acids: emerging mechanisms of action. *Br J Nutr* 2008; 100: 1152-1152.
  53. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M i wsp. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2010; 129: 1718-1729.
  54. Boudreau M, Sohn K, Rhee S i wsp. Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways. *Cancer Res* 2001; 61: 1386-1391.

55. Gonzalez M, Schemmel R, Dugan L i wsp. Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation. *Lipids* 1993; 28: 827-832.
56. Maizes V. Reducing the risk of breast cancer nutritional strategies. *Explore* 2005; 1: 130-132.
57. Bernard-Gallon D, Vissac-Sabatier C, Antoine-Vincent D i wsp. Differential effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on BRCA1 and BRCA2 gen expression in breast cell lines. *Br J Cancer* 2002; 87: 281-289.
58. Calviello G, Palozza P, Piccioni E i wsp. Dietary supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid inhibits growth of morris hepatocarcinoma 3924A on rats: effects on proliferation and apoptosis. *Int J Cancer* 1998; 75: 699-705.
59. Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C i wsp. Inhibitory effects of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 activities. *Int J Cancer* 1997; 73: 607-612.
60. Mukutmoni-Norris M, Hubbard N, Erickson K. Modulation of Marine mammary tumor vasculature by dietary n-3 fatty acids in fish oil. *Cancer Lett* 2000; 150: 101-109.
61. Dahm Ch, Gorst-Rasmussen A, Crowe F i wsp. Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1354-1361.
62. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M i wsp. Effects of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutrition* 2012; 108: 327-333.
63. Arshad A, Al-Leswas D, Stephenson J i wsp. Potential applications of fish oils in n-3 fatty acids in the palliative treatment of advanced pancreatic cancer. *Br J Nutrition* 2011; 106: 795-800.
64. Cichosz G, Czeczot H. Kwasy tłuszczowe izomerii trans w diecie człowieka. *Bromat Chem Toksykol* 2012; 45: 181-190.
65. Białek A, Tokarz A. Sprężone dieny kwasu linolowego jako potencjalny czynnik prewencyjny w profilaktyce nowotworów piersi. *Post Hig Med Dosw* 2013; 67: 6-14.
66. Florowski T. Procesy cieplne w technologii gastronomicznej. W: Wybrane zagadnienia z technologii żywności. Mitek M, Słowiński M. Wydawnictwo SGGW, Warszawa 2006; 422-434.
67. Korczak J. Wybrane zagadnienia z technologii potraw. W: Żywnienie człowieka zdrowego i chorego. Grzymisławski M, Gawęcki J. Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2011; 434-460.
68. Różańska D, Rygulska-Ilof B, Ilof R. Wpływ procesów kulinarnych na zawartość wybranych witamin w żywności. Cz. I. Witamina C i foliany. *Bromat Chem Toksykol* 2013; 46: 241-249.
69. Cichosz G, Czeczot H. Stabilność oksydacyjna tłuszczów jadalnych – konsekwencje zdrowotne. *Bromat Chem Toksykol* 2011; 44: 50-60.
70. Przybyszewski M, Kasperczyk J, Stokłosa K i wsp. Uszkodzenia DNA powodowane przez produkty peroksydacji lipidów. *Post Hig Med Dosw* 2005; 59: 75-81.
71. Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 779-786.
72. Hęś M, Korczak J. Wpływ produktów utleniania lipidów na wartość odżywczą białka. *Nauka Przyr Technol* 2007; 1: 1-15.