

Received: 2014.01.20
Accepted: 2015.02.02
Published: 2015.07.27

Znaczenie kwasu γ -linolenowego w profilaktyce i terapii

The importance of γ -linolenic acid in the prevention and treatment

Małgorzata Białek, Jarosława Rutkowska

Zakład Analiz Instrumentalnych, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Etiologia schorzeń dietozależnych jest ściśle związana z czynnikami żywieniowymi. Szczególną rolę przypisuje się głównie ilości spożywanego tłuszczu oraz profilowi kwasów tłuszczowych, zarówno ilościowemu jak i jakościowemu. W profilaktyce i terapii tych chorób niezwykle istotną rolę odgrywa właściwa podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych, które mają szczególne znaczenie zdrowotne. Kwas γ -linolenowy (GLA), zawierający w łańcuchu węglowym aż trzy wiązania podwójne, zwany także kwasem *all cis* 6,9,12 – oktadekatrienowym, zaliczany jest do rodziny n-6 kwasów tłuszczowych. Pełni on w organizmie ludzkim ważne biologiczne funkcje, m.in. stanowi substrat do syntezy eikozanoidów, bierze udział w transporcie i utlenianiu cholesterolu, a także jest jednym ze składników lipidów błonowych. Jego niewystarczająca podaż w diecie lub upośledzona synteza jest przyczyną wielu schorzeń o podłożu zapalnym i degeneracyjnym. Bogatym źródłem tego kwasu są oleje roślinne, do niedawna wykorzystywane jedynie w medycynie ludowej. Współcześnie prowadzone badania, zarówno na modelach zwierzęcych jak i z udziałem ludzi, wskazują na ich potencjalne korzystne właściwości w zapobieganiu i wspomaganiu leczenia m.in.: atopowego zapalenia skóry, chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, nowotworów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.

Słowa kluczowe:

kwas γ -linolenowy • choroby dietozależne • atopowe zapalenie skóry • reumatoidalne zapalenie stawów • zespół suchego oka • oleje z nasion,

Summary

The etiology of diet-related disorders is closely associated with dietary factors. A special role is attributed to intake of fat and fatty acid profile, both quantitative and qualitative. For prevention and treatment of the abovementioned diseases a proper supply of unsaturated fatty acids plays a significant role, because of their particular importance to health. γ -Linolenic acid (GLA), with three double bonds in the carbon chain, also known as *all-cis* 6,9,12-octadecatrienoic acid, belongs to the n-6 family of fatty acids. It plays biologically important functions in the human body, such as being a substrate for eicosanoids synthesis, involvement in the transport and oxidation of cholesterol, and being one of the components of lipid membrane. Its inadequate dietary intake or impaired formation is the cause of many inflammatory and degenerative diseases. A rich source of this fatty acid is vegetable oils, until recently used mainly in folk medicine. Nowadays, studies conducted both in animal models and in humans suggest its health-promoting properties in the prevention and treatment of atopic dermatitis, cardiovascular diseases, diabetes, cancers and rheumatoid arthritis.

Keywords:

γ -linolenic acid • diet-related diseases • atopic dermatitis • rheumatoid arthritis • dry eye syndrome • seed oils

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1162991>

Word count: 5471
Tables: 2
Figures: 1
References: 81

Adres autorki: dr Małgorzata Białek, Zakład Analiz Instrumentalnych, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c, 02-787 Warszawa, malgorzata_bialek@sggw.pl

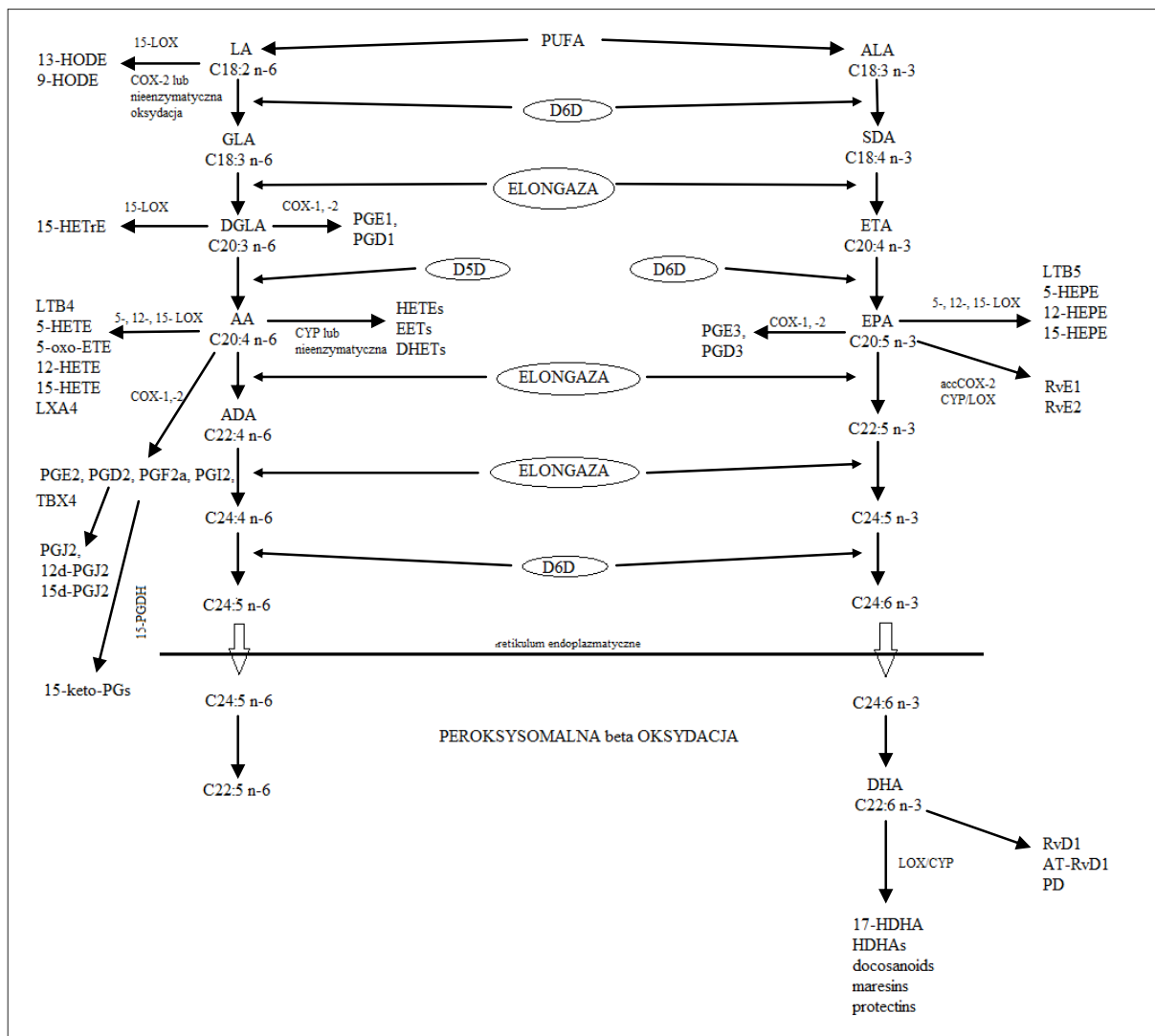
Wykaz skrótów:

15-HETE – kwas 15-hydroksyeikozatetraenowy; **15-HETrE** – kwasu 15-hydroksyeikozatrienu; **15-LOX** – 15-lipooksygenaza; **5-LOX** – 5-lipooksygenaza; **AA** – kwas arachidonowy (arachidonic acid); **ALA** – kwas alfa – linolenowy (alfa – linolenic acid); **ARA** – organizacja medyczna lekarzy, pracowników służby zdrowia i naukowców, zajmujących się reumatologią i chorobami reumatycznymi (American Rheumatism Association, obecnie American College of Rheumatology); **BHT** – butylohydroksytoluen; **cAMP** – cykliczny adenylozomonofosforan; **COX** – cyklooksygenaza; **CVD** – choroby układu krążenia; **DGLA** – kwas dihomogamma – linolenowy (dihomogamma – linolenic acid); **ECM** – macierz pozakomórkowa (extracellular matrix); **DHA** – kwas dokozahexaenowy; **DMBA-7,12** – dimetylobenz[a]antracen; **EPA** – kwas eikozapentaenowy; **GLA** – kwas gammalinolenowy (gammalinolenic acid); **HDL** – lipoproteiny o wysokiej gęstości (high density lipoprotein); **ICAM-1** – cząsteczka adhezji wewnątrzkomórkowej 1 (intracellular adhesion molecule 1); **IL-2** – interleukina -2; **LA** – kwas linolowy (linolenic acid); **LCPs** – długołańcuchowe polieny (long-chain polyenes); **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości (low density lipoprotein); **LLO** – triacyloglicerol zawierający dwie cząsteczki kwasu linolowego i jedną cząsteczkę kwasu oleinowego; **LLP** – triacyloglicerol zawierający dwie cząsteczki kwasu linolowego i jedną cząsteczkę kwasu palmitynowego; **LT-3** – leukotrieny serii 3; **LT-4** – leukotrieny serii 4; **MCP-1** – białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (monocyte chemoattractant molecule 1); **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor); **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **NNKT** – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe; **PGE₁** – prostaglandyna E₁; **PGE₂** – prostaglandyna E₂; **PMN** – neutrofile wielojądrowe (polymorphonuclear neutrophil); **PPAR α** – receptor aktywowany proliferatorami peroksygenów typu α ; **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe; **SDA** – kwas stearydonowy (stearidonic acid); **TBUT** – czas potrzebny do pojawienia się suchych miejsc na powierzchni rogówki podczas mrugania (tear break up film); **TBX₃** – tromboksan B₃; **TBX₄** – tromboksan B₄; **TEWL** – transepidermalna utrata wody (transepidermal water loss).

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość, cukrzyca oraz nowotwory są według WHO zaliczane do tzw. chorób dietozależnych, które mogą być spowodowane niedostatecznym lub nadmiernym spożyciem pewnych składników żywności oraz niezdolnością organizmu do ich wchłaniania i wykorzystania [22]. Schorzenia te są najpoważniejszymi problemami zdrowotnymi w społeczeństwach krajów rozwiniętych. Niezaprzeczalnie są związane z niekorzystnymi zmianami, jakie zaszły na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci w stylu życia i sposobie odżywiania tych populacji. Liczne czynniki środowiskowe, m.in. palenie tytoniu, mała aktywność fizyczna oraz nieracjonalne żywienie wyraźnie oddziałują na rozwój i przebieg wielu chorób. Badania nad rolą czynników dietetycznych w dynamice chorób związanych z żywieniem od lat kierują uwagę naukowców na grupę niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) z rodzin n-3 i n-6. Do grupy NNKT zali-

czane są wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA), które nie są wytwarzane w organizmie ludzkim, gdyż nie mają one zdolności wbudowywania wiązań podwójnych przy węglach 3 i 6 (licząc od grupy metylowej) łańcucha węglowego. Dlatego też za niezbędne uważa się kwasy linolowy (LA) (n-6) oraz α -linolenowy (ALA) (n-3). Jednak kwasy te należy traktować, jako swego rodzaju substraty [26], gdyż pełnia ich właściwości ujawnia się dopiero wówczas, gdy ulegają w organizmie ludzkim przemianom, których początkowym etapem jest naprzemienne wbudowywanie do ich łańcuchów wiązań podwójnych przez desaturazy oraz wydłużanie ich łańcuchów o dwa atomy węgla z udziałem elongaz. W wyniku tych przemian powstają kwasy tłuszczowe, które pełnią w organizmie człowieka ważne i zróżnicowane fizjologiczne funkcje, m.in. są substratem do biosyntezy eikozanoidów, biorą udział w transporcie i utlenianiu cholesterolu, a także są składnikami lipidów błonowych [1,51]. Szlak przemian prekursorowych kwasów tłuszczowych z rodzin n-3 i n-6 przedstawia ryc. 1.



Ryc. 1. Szlak przemian prekursorowych kwasów tłuszczowych z rodzin n-3 i n-6 [1,51]

KWAS γ -LINOLENOWY - GLA

Kwas γ -linolenowy (GLA) jest wielonienasyconym kwasem tłuszczowym, którego łańcuch jest zbudowany z 18 atomów węgla i zawiera w swojej strukturze 3 wiązania podwójne. Inne jego nazwy to kwas 18:3 n-6 lub kwas *all cis* 6,9,12-oktadekatrienowy. GLA powstaje w wyniku działania Δ -6 desaturazy i jest pierwszym produktem w przemianie kwasu linolowego do kwasu dihomu- γ -linolenowego (DGLA) oraz arachidonowego (AA). DGLA jest bezpośrednim prekursorem prostaglandyn serii 1 (PGE1), tromboksanów i leukotrienów serii 3 (odpowiednio: TBX3 i LT3), natomiast AA – prostaglandyn serii 2 (PGE2) oraz tromboksanów i leukotrienów serii 4 (TBX4 i LT4). Prostaglandyna E1 wiąże się z receptorami powierzchniowymi w mięśniach gładkich, zwiększając wewnątrzkomórkowy poziom cAMP. Przez konwersję do PGE1 kwas γ -linolenowy wykazuje działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne oraz potencjalną zdolność do obniżania stężenia lipidów [25].

DGLA może być przekształcany do PGE1 przez szlak cyklooksyzgenazy (COX) i/lub do 15-HETE (kwasu 15-hydroksy-8,11,13-eikozatetraenowego) przez szlak 15-lipooksyzgenazy (15-LOX). 15-HETE może hamować powstawanie pochodzących od kwasu arachidonowego prozapalnych produktów działania 5-lipooksyzgenazy (5-LOX) [33,51].

Zdolność organizmu do wytwarzania metabolitów szeregu n-3 i n-6 zależy od aktywności Δ -6 desaturazy, enzymu przekształcającego LA w GLA. Jest to enzym mikrosomalny, związany z błoną siateczki śródplazmatycznej, należący do grupy desaturaz acylo-CoA (niehemowych ferroprotein o strukturze trzeciorzędowej) [22,50]. Jego aktywność można oznaczyć przez pomiar ilości AA powstającego z LA w warunkach *in vitro* oraz przez wyznaczenie stosunku stężenia GLA do stężenia LA we krwi obwodowej lub tkankach (tzw. indeks Δ -6 desaturazy) [65,76].

Enzym Δ -6 desaturaza występuje u ludzi w niewielkich ilościach [45]. U człowieka największą ekspresję tego enzymu stwierdzono w wątrobie, mózgu (w neuronach i astrocytach), kardiomiocytach (w okresie niemowlęcym), komórkach miększu płuc oraz komórkach siatkówki. Zawartość Δ -6 desaturazy w wątrobie dorosłego człowieka jest 6-krotnie niższa w porównaniu z wątrobą płodu [22,81].

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że na aktywność tego enzymu wpływa gatunek, płeć oraz wiek [54]. Ponadto wykazano zmiany aktywności Δ -6 desaturazy pod wpływem czynników dietetycznych, hormonalnych oraz stanów patologicznych [17,24,57,76]. Hamująco na aktywność tego enzymu wpływa dieta wysokotłuszczowa [23,57], niskoenergetyczna, niskobiałkowa oraz z dużą zawartością nasyconych KT [65]. Na skutek zjawiska konkurencji o ten enzym, jakie istnieje między kwasami tłuszczowymi z rodzin n-3 i n-6, obniżoną aktywność Δ -6 desaturazy stwierdza się podczas wzbogacania diety w WKT [7]. Inhibitorami aktywności tego enzymu są także galusan propylu – powszechnie stosowany w produkcji żywności związek o właściwościach przeciwutleniających [65], izomery *trans* kwasów tłuszczowych, cholesterol, alkohol etylowy oraz wapń, cynk, witamina B₁₂ i kwas foliowy [46,64,76]. O miejsce wiązania z substratami konkurują nasycone kwasy tłuszczowe, nienasycone kwasy tłuszczowe o konfiguracji *trans* i cholesterol [14]. Obniżoną aktywność Δ -6 desaturazy stwierdzono ponadto u osób poddanych suplementacji sprzężonymi dienami kwasu linolowego (CLA) [71]. Natomiast zwiększoną aktywność Δ -6 desaturazy stwierdzono podczas stosowania diety niskotłuszczowej [23,57] oraz przy niedoborach kwasów z rodziny n-3, co wiązało się z nasiloną ekspresją mRNA dla tego enzymu [24]. Hormony, takie jak glikokortykosteroidy, mineralokortykosteroidy, glukagon, adrenalina, hormon adrenokortykotropowy osłabiają fizjologiczne funkcje Δ -6 desaturazy, jedynie insulina zwiększa jego aktywność. Związane jest to ze stymulacją procesu transkrypcji mRNA Δ -6 desaturazy przez insulinę oraz ze wzrostem zawartości cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) wewnątrz komórki pod wpływem pozostałych hormonów. W badaniu przeprowadzonym na szczurach z cukrzycą wywołaną alloxanem, wykazano znacznie osłabioną aktywność Δ -6 desaturazy w mikrosomach wątrobowych, która po podaniu insuliny została przywrócona. Po wcześniejszym podaniu zwierzętom aktywnomocyny D inhibitorem syntezy RNA, podanie insuliny nie wywołało takiego skutku. Dlatego sugeruje się, że insulina jest hormonem, który indukuje osłabioną w cukrzycy syntezę Δ -desaturazy, za pośrednictwem pobudzania transkrypcji jej mRNA [8].

Niektóre patologiczne stany organizmu są związane ze zmianami aktywności Δ -6 desaturazy. Zaliczyć do nich można infekcje wirusowe, zespół napięcia przedmiesiączkowego, wyprysk dziecięcy, reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwory, choroby układu ser-

cowo-naczyniowego, a także stany patologiczne mózgu i obwodowej tkanki nerwowej – schizofrenię, demencję starczą, chorobę Alzheimera [19,72].

Kwasy tłuszczowe są głównymi związkami w utrzymaniu prawidłowej struktury i funkcjonowania skóry. Warstwa rogowa naskórka (epidermy) zawiera 11% lipidów, w której występują: nieprzepuszczające wody glikolipidy, lipidy spoiwa międzykomórkowego (cement międzykomórkowy) oraz lipidy tworzące płaszcz hydrolipidowy skóry (NMF). Lipidy spoiwa międzykomórkowego łączą komórki warstwy rogowej naskórka, zapewniając jej spistość, zabezpieczając skórę przed możliwością przenikania obcych substancji z zewnątrz oraz stanowią barierę przed ubytkiem wody zapewniając skórze miękkość i elastyczność. Lipidy chroniące NMF tworzą razem z nim układ ciekłokrystaliczny, który pokrywa zrogowaciałe korneocyty (powstające z keratynocytów w procesie keratynizacji epidermy). Nienasycone wolne kwasy tłuszczowe występujące w NMF są m.in. odpowiedzialne za utrzymanie kwaśnego pH skóry (około 5,5) stanowiącego dodatkową barierę ochronną skóry [51,63].

Lipidy warstwy rogowej epidermy w 45% są reprezentowane przez ceramidy (należące do sfingolipidów), w których aż 74% ilościowego udziału stanowią NNKT. Zauważono, że ilość ceramidów w epidermie zmniejsza się z wiekiem powodując, że skóra staje się bardziej wrażliwa i szorstka [49,77]. Stwierdzono, że 12% ilościowego udziału NNKT stanowi kwas linolowy. Ponieważ keratynocyty – komórki nabłonkowe stanowiące 80% masy epidermy nie wytwarzają enzymów Δ -6 i Δ -5 desaturazy i nie zachodzi w skórze przemiana LA w GLA, do zachowania jej prawidłowego wyglądu i funkcji niezwykle ważną jest m.in. aplikacja NNKT na powierzchnię skóry [51].

ASPEKTY ŻYWIENIOWE GLA

W piśmiennictwie nie stwierdzono niedoborów spożycia kwasu GLA w diecie głównie z powodu dużej konsumpcji kwasu linolowego – prekursora rodziny kwasów n-6. Wykazano, że źródłami pokarmowymi kwasów z rodziny n-6 są oleje roślinne: sojowy (w USA) i słonecznikowy (w Europie) [7,80]. Jednak, jak już wykazano istnieją stany fizjologiczne głównie starzenie wpływające na ograniczoną aktywność enzymu Δ -6 desaturazy [25]. Należy zauważyć postępujący proces starzenia społeczeństw [21] i związane z tym pojawianie się różnych stanów patologicznych.

Pierwszymi zauważalnymi klinicznymi objawami niedoboru NNKT są zmiany skórne, m.in. w postaci atopowego zapalenia skóry, łuszczycy i trądziku [10]. Następnym niedoboru NNKT może być wystąpienie wielu chorób o podłożu zapalnym i degeneracyjnym, np. miażdżycy, chorób układu nerwowego oraz stanów zapalnych narządów ruchu. Zablockowanie przemiany LA w GLA w skórze może spowodować zarówno przejściowe pogorszenie wyglądu skóry (przyspieszenie powstawania zmarsz-

czek, keratozę), jak i poważne zmiany o charakterze atopowym czy łuszczycowym [49].

Wprawdzie spożycie olejów bogatych w GLA powoduje akumulacją DGLA w fosfolipidach tkankowych i triacylogliceroli, to jednak całkowita zawartość GLA w oleju może nie być wyłączną determinantą ich biologicznej skuteczności. Mimo że zawartość GLA w oleju z ogórecznika jest dwa razy większa od koncentracji tego związku w oleju wiesiołkowym, to skutki działania (synteza PGE1) są porównywalne dla obu olejów. Dlatego też istnieją przypuszczenia, że na biodostępność GLA może wpływać także stereoswoista struktura triacylogliceroli oraz komórkowa kinetyka fosfolipaz i acylotransferaz [19].

ŹRÓDŁA GLA W DIECIE

Najczęściej konsumowane oleje: rzepakowy, słonecznikowy i sojowy nie zawierają w składzie GLA [58]. Natomiast szczególnie cennymi surowcami roślinnymi do pozyskiwania olejów bogatych w GLA są nasiona:

- ogórecznika lekarskiego (*Borago officinalis*);
- wiesiołka dwuletniego (*Oenothera biennis*) i dziwnego (*Oenothera paradoxa*);
- konopii siewnych (*Cannabis sativa*);
- żmijowca zwyczajnego (*Echium vulgare*);
- czarnej porzeczki (*Ribes nigrum*) [29,41].

Wśród innych źródeł roślinnych wymieniane są także nasiona agrestu (*Ribes uva crispa*), czerwonej porzeczki, farbownika lekarskiego (*Anchusa officinalis*), ośmiatki gładkiej (*Cerinth glabra*) i nawrotu lekarskiego (*Lithospermum officinale*) [29,41]. Uważa się, że olej bogaty w GLA można również pozyskać z niektórych gatunków grzybów: *Mucor javanicus*, *Mucor racemosus*, *Thamnidium elagus* oraz *Mortierella isabelina* i *Mucor circinelloides* [29]. Sukcesem zakończyło się również wszczepienie genu Δ-6 – desturazy cyjanobakteryjnej do genomu tytoniu. Ekspresja genu przebiegła prawidłowo i ów transgeniczny tytoń wykazywał zdolność do akumulacji GLA. Obecnie trwają także badania nad skutecznością wytwarzania GLA przez mutanty *Mortierella ramanniana* [19]. Najbogatszym, znanym obecnie źródłem GLA, jest niebieskozielona alga spirulina, która może zawierać nawet do

30% tego kwasu [16]; jest składnikiem wielu suplementów diety [42].

Olej wiesiołkowy jest pozyskiwany z nasion wiesiołka dwuletniego (*Oenothera biennis*) i wiesiołka dziwnego (*Oenothera paradoxa*). Charakteryzuje się dużą zawartością NNKT – ponad 80%, z czego około 10% stanowi GLA, zaś 70% to kwas linolowy [5]. GLA w triacyloglicerolach tego oleju znajduje się w pozycji sn-3 [12,19], preferowanej przez lipazę trzustkową, co oprócz zawartości związków o charakterze antyoksydacyjnym (witaminy E i polifenoli) stanowi o dużej wartości odżywczej oleju wiesiołkowego [5]. Na podkreślenie zasługuje także niewielka zawartość kwasu palmitynowego (16:0) - 6,2%, oraz stały i charakterystyczny stosunek ilościowy między triacyloglicerolami LLP i LLO, który wynosi nie mniej niż 1,0 [66].

Korzystne właściwości oleju wiesiołkowego przyczyniły się do zwiększenia jego wykorzystania zarówno w profilaktyce, jak i terapii wielu schorzeń. Jednak badania wykazały, że spożywanie zwiększonych dawek oleju z wiesiołka może się stać potencjalną przyczyną nasilenia endogennych procesów utleniania nienasyconych lipidów. Dlatego zaleca się jednoczesne spożywanie zwiększonych ilości antyoksydantów, głównie polifenoli, tokoferoli, β-karotenu i selenu [44].

Olej ogórecznikowy charakteryzuje się żółtą barwą, z lekko zielonym odcieniem. Zawiera potas oraz wapń, połączone z kwasami mineralnymi. Zawartość GLA według różnych autorów waha się między 18 a 27% [73]. W triacyloglicerolach GLA znajduje się w pozycji sn-2 [19].

Olej z nasion żmijowca zawiera znaczące ilości (ponad 10% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych) czterech różnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: linolowego, α- linolenowego, stearydonowego oraz γ-linolenowego [68]. Charakteryzuje się przyjemnym zapachem, przez co może być używany do wzbogacania produktów spożywczych bez pogorszenia ich atrakcyjności sensorycznej [41]. 27 czerwca 2008 r. Komisja Europejska wydała decyzję, która zezwala na wprowadzanie do obrotu rafinowanego oleju żmijowca jako nowego składnika żywności. Może być stosowany m.in. w produktach na bazie mleka i jogurtach pitnych

Tabela 1. Zestawienie zawartości GLA w olejach z różnych surowców (wg [4,19,29,41])

Surowiec	Wiesiołek dwuletni <i>Oenothera biennis</i>	Ogórecznik lekarski <i>Borago officinalis</i>	Konopie siewne <i>Cannabis sativa</i>	Żmijowiec zwyczajny <i>Echium vulgare</i>	Czarna porzeczka <i>Ribes nigrum</i>	Porzeczka zwyczajna <i>Ribes rubrum</i>
Zawartość [g GLA/100g oleju]	7-10	18-26	4-6	9-12	12-20	7,4
Surowiec	Porzeczka agrest <i>Ribes uva crispa</i>	Farbownik lekarski <i>Anchusa officinalis</i>	Ośmiatka gładka <i>Cerinth glabra</i>	Nawrot lekarski <i>Lithospermum officinale</i>	Grzyby: <i>Mucor, Mortiella, Thamnidium</i>	alga spirulina
Zawartość [g GLA/100 g oleju]	19-20	16	13	18	23-26	do 30

podawanych w pojedynczych dawkach, przetworach z sera, płatkach śniadaniowych, tłuszczach do smarowania i sosach, żywności dietetycznej przeznaczonej do specjalnych celów medycznych, żywności przeznaczonej do spożywania w ramach diety o obniżonej wartości energetycznej, służącej obniżeniu masy [15].

Zestawienie zawartości GLA w różnych rodzajach olejów przedstawiono w tabeli 1.

ZASTOSOWANIE GLA W PROFILAKTYCE I TERAPII RÓŻNYCH SCHORZEŃ

Liczne doniesienia wskazują, że w niektórych schorzeniach mogą być podawane GLA. Dzięki syntezie w organizmie człowieka przeciwzapalnych eikozanoidów GLA jest użyteczny w zapobieganiu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry, alergii oraz łuszczycy. GLA ponadto rozszerza naczynia krwionośne, co pomaga zapobiegać nadciśnieniu, a także przez ograniczanie krzepliwości krwi pomaga przeciwdziałać atakom serca i innym schorzeniom związanym z chorobą niedokrwinną serca, np. udarom [13]. GLA przez zwiększanie aktywności palmitoilotransferazy karnitynowej i nasilenie peroksysomalnej β -oksydacji może także usprawniać procesy β -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie i tym samym ułatwiać redukcję masy ciała [31]. W odróżnieniu od krótkołańcuchowych KT, PUFA o długim łańcuchu nie wnikają do mitochondriów i nie są utleniane bez uprzedniego przekształcenia w acylokarbonylo-acylokarbonylo-CoA. Enzym palmitoilotransferaza karnitynowa I, znajdujący się po wewnętrznej stronie zewnętrznej błony mitochondrialnej, katalizuje przekształcenie długołańcuchowych acylo-CoA w acylokarbonylo-acylokarbonylo-CoA, która przenika do mitochondriów, przez co KT stają się dostępne dla enzymów β -oksydacji. W peroksysomach zachodzi zmodyfikowana postać β -oksydacji, a produktami jej są acetylo-CoA i H_2O_2 . Szlak nie jest bezpośrednio związany z fosforylacją i wytwarzaniem ATP, ale pomaga utlenić KT o bardzo długim łańcuchu (C20, C22). Jest on indukowany przez spożycie pokarmów o dużej zawartości tłuszczu, a także leki o działaniu hipolipemicznym. Niedobór wątrobowej palmitoilotransferazy karnitynowej jest przyczyną hipoglikemii i małego stężenia związków ketonowych w osoczu [48].

Jednym z sugerowanych mechanizmów takiego działania może być aktywacja receptora PPAR α (peroxisome proliferators-activated receptor α), który reguluje procesy związane z katabolizmem kwasów tłuszczowych [38].

Innymi schorzeniami, w leczeniu których pomocny wydaje się GLA, są m. in.: nowotwory, zespół suchego oka (zespół Sjögrena), alkoholizm i cukrzyca.

CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, cardiovascular diseases) są główną przyczyną zgonów w większości krajów rozwiniętych. W 2000 r. w Polsce były odpowiedzialne za 40% zgonów wśród mężczyzn i za 53%

zgonów wśród kobiet. Zgodnie z danymi WHO z 2003 r. w Polsce poziom umieralności przedwczesnej, w wieku 25-64 lat, z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego był około 2,5-krotnie wyższy niż w krajach UE [79]. Wiąże się to z rozpowszechnieniem czynników ryzyka tych chorób w populacji naszego kraju. Do najważniejszych czynników ryzyka występowania schorzeń układu krążenia należą: zwiększone stężenia cholesterolu i triacylogliceroli we krwi, nadciśnienie tętnicze oraz zwiększona agregacja płytek krwi. Wiele badań potwierdza znaczącą rolę lipidów (zarówno egzogennych jak i endogennych) w występowaniu tych nieprawidłowości, jednak wysoka zachorowalność na choroby układu krążenia oraz umieralność z ich powodu sprawia, że badania nad rolą lipidów w powstawaniu miażdżycy są wciąż intensywnie prowadzone. Wyniki badania NATPOL PLUS wskazują, że zaburzenia lipidowe występują u ponad połowy dorosłych Polaków [67].

Wykazano, że to nie całkowita zawartość tłuszczu w diecie, lecz rodzaj spożywanego tłuszczu decyduje o poziomie lipidów w surowicy krwi oraz że PUFA powodują obniżenie stężenia cholesterolu w surowicy. W profilaktyce miażdżycy główne znaczenie dietetyczne spośród PUFA mają NNKT z rodziny n-6. Ich działanie hipocholesterolemiczne jest związane przede wszystkim z obniżaniem stężenia cholesterolu frakcji LDL (low density lipoprotein – lipoprotein o niskiej gęstości). Lipidowy komponent LDL ulega w ścianie naczyń krwionośnych utlenieniu do wyjątkowo aterogennych nadtlenków, co powoduje, że LDL są głównym składnikiem ogniska miażdżycowego. Dieta bogata w NNKT z grupy n-6 modyfikuje zawartość kwasów tłuszczowych we frakcji LDL – obniża zawartość kwasów nasyconych a podnosi stężenie kwasu linolowego, który wolniej od arachidonowego ulega utlenieniu. Konsekwencją tych zmian może być przyspieszony katabolizm cząstek LDL.

W badaniach grupy kobiet (36–68 lat) 28-dniowa suplementacja kwasem GLA połączona z kwasami EPA i DHA (rodzina n-3) wpłynęła na znaczne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL we krwi pacjentek [43]. Wskazaniem do suplementacji kwasem GLA może być stwierdzone obniżanie zawartości GLA w fosfolipidach krwi i estrach cholesterolu u pacjentów leczonych statynami (atorwastatyna, simwastatyna, gemfibrozil) z powodu hipertrigliceridemii jak i hipercholesterolemii [53].

Wśród czynników przyspieszających rozwój miażdżycy wymienia się także ekspozycję środowiskową na metale ciężkie. Liczne badania wskazują na ich związek z peroksydacją lipidów. W badaniach Skocznińskiej i wsp. zbadano wpływ oleju wiesiołkowego na metabolizm lipidów oraz stężenie metali ciężkich we krwi. Po zastosowaniu suplementacji olejem z wiesiołka zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triacylogliceroli oraz wzrost stężenia frakcji HDL (high density lipoprotein – lipoprotein o wysokiej gęstości) cholesterolu we krwi. Zmniejszeniu uległy także stężenia ołowiu oraz kadmu we krwi badanych osób. Przypusz-

cza się, że obniżenie kadmu było związane ze wzrostem stężenia cynku we krwi, gdyż pierwiastki te wykazują między sobą antagonizm na poziomie wchłaniania w jelitach, transportu we krwi oraz kumulacji w nerkach i wątrobie, co jest związane z indukowaniem przez cynk syntezy metalotionein wiążących kadm w kompleksy, które są następnie eliminowane przez nerki [62].

GLA może być także doskonałym czynnikiem obniżającym ciśnienie krwi. Nadciśnienie jest związane z nieprawidłowościami w metabolizmie tkankowych kwasów tłuszczowych, przypuszczalnie z powodu obniżania aktywności Δ -6 desaturazy. Mechanizm działania GLA w tym schorzeniu może się wiązać ze zdolnością dostarczanego z dietą GLA do przywracania poziomów DGLA oraz AA w tkankach przez omijanie metabolicznego etapu Δ -6 desaturacji, który jest modulowany w obecności EPA (ryc. 1) [11,14].

W badaniu Engler i Engler zwierzęta laboratoryjne podzielono na grupy, z których każda była karmiona paszą z określonym dodatkiem innego oleju zawierającego GLA: wiesiołkowego, ogórecznikowego, z nasion czarnej porzeczki oraz grzybowego przez 7 tygodni. Grupa kontrolna natomiast otrzymywała z paszą olej sezamowy. Wyniki eksperymentu wykazały, że mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego mogą stanowić zmiany w profilu KT w surowicy, naczyniach i wątrobie. Podanie olejów zawierających GLA wpłynęło na podwyższenie stężeń GLA, DGLA oraz AA w wątrobie zwierząt. Ponadto znacząco wzrosły stężenia GLA i DGLA w aorcie piersiowej i naczyniach nerkowych. W grupach badanych odnotowano także zmiany w potencjale błonowym w tętnicach, co pozwala przypuszczać, że GLA może, przez stabilizację błon komórkowych, niwelować zakłócenia w naczyniowym transporcie jonów [18]. Surette i wsp. badali wpływ oleju z nasion żmijowca na stężenie triacylogliceroli, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL w plazmie krwi u pacjentów z hipertriglicydemią [68]. Osoby badane przyjmowały dziennie po 15 g oleju z nasion żmijowca w postaci kapsułek żelatynowych (po 5 kapsułek podczas trzech posiłków) przez 28 dni. Po tym czasie poddano analizie krew pacjentów i zaobserwowano obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, frakcji LDL oraz triacylogliceroli, a także podwyższenie frakcji HDL w stosunku do stężenia sprzed rozpoczęcia suplementacji. Przypuszcza się, że te korzystne dla zdrowia procesy były wynikiem unikalnego profilu kwasów tłuszczowych występującego w oleju z nasion żmijowca. Dlatego też olej ten proponuje się jako alternatywę w stosunku do olejów rybich i źródło korzystnie działających wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [68].

W badaniach Schwab i wsp. porównano wpływ bogatego w kwas α -linolenowy z rodziny n-3 oleju lnianego oraz konopnego będącego źródłem GLA na profil lipidów, lipoprotein, stężenie glukozy, insuliny oraz czynników hemostatycznych w plazmie krwi [60]. Oleje te są do siebie podobne pod względem wyglądu, składu oraz

zastosowania. Podczas tego eksperymentu wolontariusze przez 4 tygodnie spożywali po 30 ml danego oleju dziennie. Po zakończeniu badania we krwi osób przyjmujących olej konopny znacząco obniżyło się stężenie triacylogliceroli, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, wzrosło natomiast frakcji HDL. Nie zaobserwowano znaczących różnic w stężeniach glukozy, insuliny oraz czynników hemostatycznych we krwi pacjentów w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia eksperymentu [60].

NOWOTWORY

Nowotwory są drugą (po chorobach serca) główną przyczyną zgonów wśród ludności na całym świecie. Spośród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworu, które można modyfikować, wymienić należy styl życia oraz sposób żywienia, dlatego nieustannie prowadzi się badania nad wpływem składników żywności na powstawanie i rozwój chorób nowotworowych [78]. Wśród głównych czynników dietetycznych, wpływających modyfikująco na przebieg procesów nowotworowych, wymienia się tłuszcze i wchodzące w ich skład kwasy tłuszczowe. Istnienie zależności między ilością spożywanego tłuszczu, rodzajem kwasów tłuszczowych wchodzących w jego skład a zachorowalnością na choroby nowotworowe, wykazano w badaniach epidemiologicznych. Naukowcy na podstawie badań od lat podkreślają znaczenie kwasów tłuszczowych w profilaktyce zachorowań na nowotwory. Szczególną rolę przywiązuje się zwłaszcza do ilości i jakości tłuszczu spożywanego w diecie, ponieważ stosunek ilościowy i jakościowy kwasów tłuszczowych przyjmowanych z pożywieniem w największym stopniu determinuje skład, a co za tym idzie także funkcje lipidów ustrojowych [6]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na wzrost zachorowań na nowotwory w populacjach, w których zwiększyło się spożycie kwasów z rodziny n-6, co spowodowało podwyższenie stosunku kwasów n-6 do n-3 [7]. Zbyt duży udział kwasów z grupy n-6 w diecie sprzyja powstawaniu głównie nowotworów jelita grubego, piersi i stercza. Wyjątkiem w tej grupie związków jest GLA, który działa hamująco na proces karcinogenezy. Potwierdzają to badania na zwierzętach (szczury) z zaindukowanym nowotworem stercza, u których podawanie GLA z dietą powodowało ograniczenie rozwoju tego nowotworu. Przeciwnowotworowy działanie GLA wykazano obniżonymi wskaźnikami PSA u zwierząt [55].

Wzrost zainteresowania wzajemnymi relacjami między spożywaniem kwasów tłuszczowych a ryzykiem wystąpienia nowotworu spowodował intensyfikację badań nad poszukiwaniem mechanizmów hamującego lub stymulującego wpływu kwasów tłuszczowych na wzrost nowotworów. Jednym ze sposobów, w jaki kwasy tłuszczowe mogą wpływać na proces karcinogenezy, jest wpływ na powstawanie i metabolizm eikozanoidów, czyli produktów metabolizmu kwasów tłuszczowych o dużej i różnicowanej aktywności biologicznej [64], przez zmianę dostępności substratów oraz wpływ na aktywność podstawowych enzymów: cyklooksygenaz i lipooksygenaz.

Głównym substratem obydwu rodzin enzymów jest kwas arachidonowy [32]. Jest bezpośrednio uwalniany z fosfolipidów błon komórkowych przez fosfolipazę A2 bądź pośrednio z udziałem fosfolipazy C i D. COX to podstawowe enzymy w procesie syntezy prostanoidów: prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów. LOX są odpowiedzialne za alternatywny szlak przemian AA, na którym powstają kwasy 15-, 12- i 5-hydroksyeikozatetraenowe (15-, 12- i 5-HETE) [33] oraz lipoksyny, hepoksyniny i leukotrieny [9,52]. Metabolitami LA, powstającymi w wyniku działania LOX są kwasy 13- i 9- hydroksyoktadekadienowe (13- i 9-HODE), natomiast resolwiny, protektyny i marezyny powstają z kwasów EPA i DHA [33]. Związki te są nazywane lipidowymi mediatorami procesów zachodzących w organizmie [34].

GLA, spośród wszystkich badanych PUFA, wykazywał największą i selektywną dla komórek nowotworowych cytotoksyczność. Prawdopodobnie jest to spowodowane hamowaniem aktywności urokinazy oraz nasileniem ekspresji genu supresorowego nm-23. Również przez hamowanie angiogenezy (tworzenia się nowych naczyń krwionośnych odżywiających nowotwór), osłabia inwazyjność nowotworu, a także ogranicza rozwój choroby przez hamowanie powstawania przerzutów [55]. Badania *in vitro* prowadzone przez Jianga i wsp. na liniach komórkowych nowotworów różnego typu wykazały, że GLA przez nasilenie ekspresji E-kadheryny (białka międzybłonowego odpowiedzialnego za adhezję komórek) w komórkach ludzkiego raka płuc, jelita grubego, piersi, wątroby i czerniaka hamował powstawanie przerzutów. Działanie było skorelowane ze zmniejszeniem inwazyjności oraz wzrostem agregacji, co wskazuje na biologiczną aktywność tego procesu [35]. Wykazano, że potencjał przerzutowy linii komórkowych nowotworu jest odwrotnie proporcjonalny do ekspresji E-kadheryny. Duże stężenia tego białka w niektórych typach nowotworów są związane z mniejszym ryzykiem przerzutów, natomiast blokowanie jego funkcji przez przeciwciała lub całkowicie usunięcie w wyniku wycięcia genu ją kodującego powoduje zwiększenie ruchliwości komórek guza, inwazyjności oraz potencjału przerzutowego. Biorąc pod uwagę liczne mechanizmy, dzięki którym E-kadheryna może ograniczać inwazyjność oraz metastazę nowotworów i to, że niewiele jest czynników aktywnych to białko, wpływ GLA jako łatwo dostępnego czynnika regulującego aktywność tego ważnego białka wydaje się mieć niebagatelne znaczenie w terapii wielu typów nowotworów. Inne badania wykazały także, że GLA oraz jego metabolit – DGLA zmniejszały wielolekooporność komórek nowotworowych, powodując zwiększenie ich wrażliwości na stosowane leki [40].

W badaniach prowadzonych przez Tokarza i wsp. wykazano, że suplementacja olejem wiesiołkowym, przez hamowanie syntezy AA i tym samym ograniczenie możliwości powstawania PGE₂, działa osłaniająco i zmniejsza szkodliwy wpływ substancji kancerogennej. Zwierzęta laboratoryjne podzielono na 8 grup doświadczalnych, a ich dietę wzbogacano w różne oleje. Spośród nich 4

grupy, będące grupami badanymi, dodatkowo w 50 dniu życia otrzymały jednorazową dawkę DMBA (dimetylobenzoantracenu) rozpuszczoną w oleju dodawanym do diety w celu wywołania procesu nowotworowego [72].

Wyniki badań Karmali wskazują, że skład kwasów tłuszczowych erytrocytów oraz fosfoglicerydów guza odpowiada kompozycji kwasów tłuszczowych dostarczanych z dietą. W grupach karmionych paszą z dodatkiem oleju z nasion czarnej porzeczki wzrastało stężenie DGLA oraz PGE₁. Zwierzęta karmione były paszami z dodatkiem różnych kompozycji trzech olejów: kukurydzianego, rybiego i z nasion czarnej porzeczki oraz poddawane były działaniu DMBA, jako czynnika kancerogennego [36].

Otyłość

Zaburzenia w przemianach kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 obserwuje się także w otyłości, zarówno pochodzenia endogennego, jak i egzogennego. W badaniach Takady i wsp. zaobserwowano znaczący spadek masy u zwierząt karmionych dietą z dodatkiem GLA (większy w grupie otrzymującej 4% GLA) w stosunku do grupy kontrolnej. Zwierzęta podzielono na trzy grupy, z których jedna otrzymywała dietę standardową, zawierającą olej sojowy (grupa kontrolna), dwie pozostałe natomiast otrzymywały dietę, w której olej sojowy zastąpiono odpowiednio 1,5 i 4% GLA. Zwierzęta karmiono w ten sposób przez 28 dni [69]. Badanie aktywności enzymów wątrobowych wykazało, że w grupie karmionej dietą zawierającą GLA znacząco wzrosła aktywność palmitoilotransferazy karnitynowej oraz nastąpiło nasilenie procesów peroksysomalnej β -oksydacji [31]. Ponadto wykazano, że u osób po znacznej utracie masy ciała przyjmujących 890 mg GLA/dzień przez 1 rok ponowne przybieranie masy ciała było znacznie utrudnione. Ponieważ GLA pobudza brunatną tkankę tłuszczową i zwiększa tempo przemian metabolicznych, a powstające prostaglandyny rozpoczynają spalanie tłuszczów w mitochondriach brunatnej tkanki tłuszczowej, stwierdzono, że olej wiesiołkowy może być skutecznym czynnikiem wspomagającym procesy odchudzania [59].

Cukrzyca

W cukrzycy następuje znaczne zahamowanie utleniania NNKT, nie tylko na poziomie działania Δ -6 desaturazy, ale także Δ -5 oraz Δ -4 desaturazy. Zaburzenia te przyczyniają się do wczesnego pojawiania się narastających zmian miażdżycowych w różnych narządach oraz do rozwijania się na ich tle innych schorzeń, m.in. nadciśnienia i retinopatii [44].

W badaniu na modelu zwierzęcym wykazano przeciwpalny i przeciwzwłóknieniowy wpływ w neuropatii cukrzycowej oleju wiesiołkowego (450 mg/kg/dzień przez 3 miesiące). Podawanie GLA przyczyniło się do zmniejszenia białkomoczu oraz obniżenia stężeń

nia macierzy pozakomórkowej (ECM), cząsteczki adhezji wewnątrzkomórkowej (ICAM-1) i białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1) u zwierząt z cukrzycą [39]. Wyniki te potwierdzają wcześniejsze doniesienia. W badaniu na ludziach dwie grupy osób cierpiących na neuropatię cukrzycową otrzymywały przez rok 480 mg GLA/dobę lub placebo. Wykazano znaczącą poprawę prognozy odczuwania ciepła i zimna, odruchów ścięgowych oraz siły mięśni wśród pacjentów suplementowanych GLA [37]. Podobne wyniki uzyskali Jamal i Carmichael [30], którzy podawali pacjentom z neuropatią cukrzycową 360 mg GLA/dobę przez 6 miesięcy oraz Horrobin, który suplementował dietę pacjentów olejem wiesiołkowym [27]. Z neuropatią cukrzycową często współistnieje powiązany z nią przyczynowo stres oksydacyjny. Dlatego też podjęto próbę leczenia tego schorzenia za pomocą mieszaniny GLA i antyoksydantów - askorbinianów i kwasu liponowego [4]. W badaniach Hounsoma i wsp. zwierzęta doświadczalne podzielono na 5 grup. Pierwsza grupa, w której znajdowały się zdrowe zwierzęta, była grupą kontrolną. U pozostałych zwierząt wywołano cukrzycę przez jednorazowe podanie streptozotocyny i spośród nich wydzielono grupy badane: grupę drugą, która obejmowała zwierzęta nieleczone, grupę trzecią - karmioną paszą z dodatkiem 1,5% BHT (butylohydroksytoluenu), grupę czwartą - karmioną paszą z dodatkiem 100 mg LA/kg paszy oraz grupę piątą, która otrzymywała z paszą mieszaninę GLA i LA w ilości 50 mg/100 g paszy. U zwierząt nieleczonych, u których wywołano cukrzycę stwierdzono, w porównaniu do grupy zwierząt zdrowych, zmniejszoną szybkość przewodzenia nerwowego, zarówno we włóknach czuciowych jak i ruchowych oraz niższą zawartość czynnika wzrostu nerwów NGF (nerve growth factor), neuropeptydu Y i substancji P w nerwie kulszowym. U zwierząt otrzymujących z paszą BHT nie stwierdzono poprawy w żadnym z badanych parametrów, co świadczy o nieskuteczności syntetycznych przeciwutleniaczy w leczeniu neuropatii cukrzycowej. W grupie zwierząt karmionych paszą z dodatkiem LA wyższe było stężenie NGF w stosunku do zwierząt nieleczonych. Natomiast zwierzęta otrzymujące mieszaninę GLA i LA wykazywały w porównaniu do grupy nieleczonej szybsze przewodnictwo nerwowe oraz podwyższone

stężenia wszystkich badanych substancji. Wyniki tego doświadczenia wskazują na synergistyczne działanie mieszaniny GLA i LA w porównaniu do stosowania jedynie LA w leczeniu neuropatii cukrzycowej [28].

CHOROBY SKÓRY

LA jest głównym kwasem tłuszczowym ceramidów, największej grupy lipidów polarnych obecnych w warstwie rogowej skóry. Niedobór tego kwasu prowadzi do uszkodzeń warstw lipidowych otaczających keratocyty, skutkujących zaburzeniami funkcji barierowej. LA jest również prekursorem GLA, który jest szybko i efektywnie przekształcany w DGLA, będący prekursorem metabolitów o silnym działaniu przeciwzapalnym (tabela 2). GLA *in vitro* wycisza powstawanie lub uwalnianie ważnych mediatorów zapalnych, jakimi są IL-1 β i TNF- α . Niedobory LA, a w konsekwencji także GLA, mogą nie tylko naruszać barierę skórną, ale również mogą predisponować skórę do nadmiernych reakcji zapalnych lub do przewlekłej odpowiedzi zapalnej. Obecnie, dzięki powszechnemu użyciu olejów roślinnych, niedobory LA w diecie występują niezmiernie rzadko, jednak skóra może być narażona na niedobory GLA. Skóra jest szczególnie wrażliwa na suboptymalną podaż GLA, gdyż nie zawiera enzymu Δ -6 desaturazy, z udziałem którego ten kwas powstaje *in situ*. To może mieć znaczący wpływ na funkcję barierową skóry oraz na skórne reakcje zapalne. Istnieją dowody, że przyczyną egzemy, łuszczycy i innych schorzeń skórnych mogą być niedostateczne ilości PGE1 i 15-HETE, spowodowane brakiem substratu do ich syntezy jakim jest GLA [49].

W badaniach na modelach zwierzęcych, uszkodzenie bariery skórnej i inne zmiany skórne będące skutkiem diety ubogiej w kwasy tłuszczowe, mogą zostać odwrócone przez doustne podawanie olejów bogatych w GLA. Podawanie doustne GLA świnkom morskim i szczurom zwiększało stężenie tego kwasu w lipidach strukturalnych naskórka oraz wzrost stężenia mediatorów przeciwzapalnych: PGE1 i 15-HETE w naskórku. Badania kliniczne potwierdziły te doniesienia. Regularne przyjmowanie olejów bogatych w GLA prowadziło do przy-

Tabela 2. Efekty biologiczne wybranych eikozanoidów biorących udział w reakcjach zapalnych skóry [51]

Metabolit	Działanie biologiczne	Pochodzenie komórkowe
PGE2	Rozszerzanie naczyń, immunosupresja, chemotaksja, proliferacja, pigmentacja	Keratynocyty naskórka, fibroblasty skórne
PGD2	Immunomodulacja	Komórki Langerhansa, komórki tuczne, keratynocyty naskórka
12S-HETE	Chemotaksja – migracja leukocytów, proliferacja	keratynocyty naskórka, komórki Langerhansa, fibroblasty skórne
15S-HETE	Przeciwzapalne: przeciwdziała efektom wywołanym przez 12S-HETE i LTB4	Keratynocyty naskórka, fibroblasty skórne
13S-HODE	Przeciwzapalne: antyproliferacyjne	Keratynocyty naskórka, fibroblasty skórne
15S-HETRE	Przeciwzapalne	Keratynocyty naskórka, fibroblasty skórne
LTB4	Chemotaksja	Naciekające leukocyty, keratynocyty naskórka (niskie poziomy)

wrócenia równowagi zapalnych eikozanoidów oraz do łagodzenia objawów przewlekłych chorób zapalnych, m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry [49].

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła choroba skóry, o nieznannej etiologii, której towarzyszyć mogą wysypka, swędzenie oraz suchość skóry. Nieznana jest jeszcze główna przyczyna występowania tej choroby. Badania pozwoliły ustalić niektóre z jej prawdopodobnych przyczyn, m.in.: spadek aktywności Δ -6 – desaturazy, zahamowanie funkcji ceramidów, upośledzenie metabolizmu sfingomieliny. Na wystąpienie tego schorzenia wpływać mogą także: flora bakteryjna skóry, profil lipidowy skóry, spożywanie alkoholu [10].

W przebiegu atopowego zapalenia skóry upośledzona jest przemiana dostarczanego z dietą LA w GLA [20]. Dlatego też uważa się, że istotną rolę w występowaniu objawów tego schorzenia odgrywają dostarczane z dietą kwasy tłuszczowe [10]. Korzystny wpływ kwasów tłuszczowych uzasadniano ich działaniem ochronnym przed szkodliwym działaniem wolnych rodników tlenowych na funkcjonowanie błon komórkowych, podstawnych oraz lizosomalnych [70].

Liczne badania wskazują na niskie stężenia długołańcuchowych polienów (LCPs) – DGLA oraz AA we krwi dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Na podstawie badań noworodków z rodzin, w których występowała ta choroba stwierdzono, że obniżone stężenia LCPs we krwi pępowinowej skorelowane były ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia atopowego zapalenia skóry w późniejszych stadiach życia. Dlatego też podjęto próbę suplementacji dzieci olejem ogórecznikowym już między 7 a 14 dniem po urodzeniu. W szóstym miesiącu życia wykazano wyższe stężenia kwasów GLA, DGLA oraz AA we krwi dzieci z grupy badanej w porównaniu do grupy placebo. Jednocześnie wykazano brak wpływu suplementacji na poziom IgE we krwi dzieci objętych badaniem. Dlatego też można stwierdzić, że wczesna suplementacja GLA dzieci z rodzin wysokiego ryzyka prowadzi do łagodzenia nasilenia zapalnych komponentów atopowego zapalenia skóry w późniejszym dzieciństwie. Jednak ze względu na to, że patogenesa tej choroby nie jest jednorodna i oprócz komponentu zapalnego składa się na nią także komponent IgE-zależny, konieczne są dalsze badania [74].

W badaniach przeprowadzonych przez Callaway i wsp. pierwszej grupie pacjentów z atopowym zapaleniem skóry podawany był olej konopny przez 8 tygodni, a następnie po okresie przejściowym trwającym 4 tygodnie, oliwa z oliwek przez 8 tygodni. Druga grupa pacjentów otrzymywała te same oleje w odwrotnej kolejności. Zaobserwowano statystycznie istotne zmiany w profilu kwasów tłuszczowych surowicy krwi po podaniu oleju konopnego – wzrosło stężenie GLA w lipidach krwi. Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez osoby badane w czasie trwania eksperymentu stwier-

dzono znaczącą redukcję świądu i suchości skóry, a także zmniejszenie stosowania leków skórnych po spożyciu oleju konopnego. Takiej znaczącej poprawy nie deklorowały osoby po spożyciu oliwy. Wyniki uzyskane na podstawie subiektywnej oceny pacjentów pokrywają się z oznaczonym po spożyciu oleju z nasion konopii spadkiem poziomu TEWL (transepidermal water loss) [10]. Ze względu na hamowanie TEWL oleje zawierające GLA znalazły także szerokie zastosowanie w kosmetyce [44].

Wykazano także znaczącą poprawę innych parametrów skóry, takich jak nawilżenie, elastyczność, jędrność i szorstkość w grupie zdrowych osób, otrzymujących 345 mg GLA w postaci oleju wiesiołkowego przez 84 dni [49].

ZESPÓŁ SUCHEGO OKA

Ponad 50 lat temu Sjogren opisał chorobę, którą nazwał „keratoconjunctivitis sicca – suche zapalenie spojówki i rogówki”. Jej głównymi objawami było autoimmunologiczne zniszczenie tkanki gruczołu łzowego, zmniejszone wydzielanie łez oraz schorzenia powierzchni oka. Zespół suchego oka jest zależny od różnorodnych czynników, których wspólną cechą jest całkowity lub względny deficyt wodnego komponentu warstwy łzowej. Jest wywoływany warunkami zmniejszającymi wytwarzanie łez, przeszkodami w ich rozprowadzaniu na powierzchni oka (upośledzenie funkcji mucyny) lub zwiększeniem parowania [61]. Kwasy tłuszczowe n-6 wykazują zdolność do redukcji zapalenia powierzchni oka i cofanie objawów suchego oka [2].

Oftalmolodzy na całym świecie poszukują skutecznej metody terapii, która łagodziłaby uciążliwe objawy oraz przyczyniała się do poprawy jakości widzenia. Konwencjonalne metody terapii uwzględniają stosowanie izotonicznych roztworów soli lub takich roztworów wraz z polimerami o dużej masie cząsteczkowej w postaci estrów celulozy lub alkoholu poliwinylowego, zastępujących łzy (tzw. sztucznych łez), nowatorskich leków przeciwzapalnych, jak cyklosporyna A oraz interwencje chirurgiczne. Inne sposoby leczenia to m.in.: zwiększanie wilgotności w pomieszczeniach, pobyt w specjalnych komorach wilgotnościowych, zabiegi laserowe, a nawet zszycie powiek w najdrastyczniejszych przypadkach. Wszystkie sposoby terapeutyczne, mimo ich potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwa, mają pewne dodatkowe ograniczenia w stosowaniu. Dlatego też wskazana jest kontynuacja badań nad nowymi sposobami terapii w zespole suchego oka [61].

Badania zespołów Barabino oraz Macriego wskazują na sukcesy w leczeniu tego schorzenia za pomocą GLA [3,47]. GLA, w odróżnieniu od konwencjonalnych metod leczenia, które skupiają się na zastępowaniu łez lub na zwiększaniu ich objętości, wpływa także korzystnie na zmniejszenie procesu zapalnego. Sharma i wsp. zbadali grupę 100 osób, spośród których połowa (grupa badana) otrzymywała GLA 120 mg/dzień przez 6 miesięcy. Po upływie tego czasu wśród grupy badanej znacząco wzrósł wskaźnik TBUT (tear film break up time) oraz

wskaznik Schrimera. W grupie kontrolnej natomiast nie zaobserwowano zmian w głównych badanych parametrach [61].

Innym schorzeniem, w leczeniu którego GLA może być skuteczny, jest dysfunkcja gruczołów Meiboma (MGD), będąca główną postacią zapalenia powiek. Mechanizmy patogenne tej choroby nie są w pełni zrozumiałe. Najczęściej jest spowodowana niedrożnością gruczołów Meiboma, wtórną do hiperkeratynizacji nabłonka i zatkania ich przez zestaloną wydzielinę. Niedrożność gruczołów Meiboma prowadzi do zmian w warstwie lipidowej filmu łzowego, zwiększonego parowania i wzrostu osmolalności łez, co wywołuje objawy suchego oka. W grupie pacjentów z MGD po 180 dniach doustnego przyjmowania tabletek zawierających 28,5 mg LA i 15 mg GLA stwierdzono zmniejszoną sekrecję mętnej wydzieliny i wzrost

drożności gruczołów Meiboma. Stwierdzono jednak, że terapia jest bardziej efektywna, gdy jednocześnie pacjenci wdrażają zabiegi higieniczne powiek [56].

PODSUMOWANIE

Kwas γ -linolenowy jest naturalnym składnikiem wielu olejów roślinnych m.in. pozyskiwanych z nasion wiesiołka, żmijowca i ogórecznika. Właściwości tego kwasu wynikają z pełnienia roli substratu do wytwarzania wielu aktywnych biologicznie eikozanoidów wykazujących m.in. działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne oraz potencjalną zdolność do obniżania stężenia lipidów. Badania naukowe, prowadzone na modelach zwierzęcych, jak i z udziałem ludzi wykazały potencjalne możliwości tego kwasu w wspieraniu terapii chorób o podłożu zapalnym i degeneracyjnym.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alabdulkarim B., Bakeet Z.A., Arzoo S.: Role of some functional lipids in preventing diseases and promoting health. *J. King Saud University - Science*, 2012; 24: 319-329
- [2] Aragona P., Bucolo C., Spinella R., Giuffrida S., Ferreri G.: Systemic omega-6 essential fatty acids treatment and PGE1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46: 4474-4479
- [3] Barabino S., Rolando M., Camicione P., Ravera G., Zanardi S., Giuffrida S., Calabria G.: Systemic linoleic and γ -linolenic acid therapy in dry-eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*, 2003; 22: 97-101
- [4] Barre E.: Potential of evening primrose, borage, black currant and fungal oils in human health. *Ann. Nutr. Metab.*, 2001; 45: 47-57
- [5] Bayles B., Usatine R.: Evening primrose oil. *Am. Fam. Physician*, 2009; 80: 1405-1408
- [6] Białek A., Tokarz A.: Sprzężone dieny kwasu linolowego jako potencjalny czynnik prewencyjny w profilaktyce nowotworów piersi. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 6-14
- [7] Blasbalg T.L., Hibbeln J.R., Ramsden C.E., Majchrzak S.F., Rawlings R.R.: Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 950-962
- [8] Brenner R.R.: Hormonal modulation of $\Delta 6$ and $\Delta 5$ desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003; 68: 151-162
- [9] Burdan F., Chałas A., Szumiło J.: Cyklooksygenaza i prostanoidy - znaczenie biologiczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 129-141
- [10] Callaway J., Schwab U., Harvima I., Halonen P., Mykkänen O., Hyvönen P., Järvinen T.: Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.*, 2005; 16: 87-94
- [11] Chilton F.H., Rudel L.L., Parks J.S., Arm J.P., Seeds M.C.: Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 87: 498S-503S
- [12] Christie W.W.: The analysis of evening primrose oil. *Ind. Crop. Prod.*, 1999; 10: 73-83
- [13] Das U.N.: Essential fatty acids and their metabolites in the context of hypertension. *Hypertens. Res.*, 2010; 33: 782-785
- [14] Das U.N.: Do polyunsaturated fatty acids behave like and endogenous "polypill"? *Med. Hypotheses*, 2008; 70: 430-434
- [15] Decyzja KE z dnia 27 czerwca 2008 zezwalająca na wprowadzanie do obrotu rafinowanego oleju ze żmijowca jako nowego składnika żywności zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 258/97 Parlamentu Europejskiego i Rady
- [16] Diraman H., Koru E., Dibeklioglu H.: Fatty acids profile of *Spirulina platensis* used as a food supplement. *Isr. J. Aquacult. Bamid.*, 2009; 61: 134-142
- [17] Ebbesson S.O., Lopez-Alvarenga J.C., Okin P.M., Devereux R.B., Tejero M.E., Harris W.S., Ebbesson L.O., MacCluer J.W., Wenger C., Laston S., Fabsitz R.R., Kennish J., Howard W.J., Howard B.V., Umans J., Comuzzie A.G.: Heart rate is associated with markers of fatty acid desaturation: the GOCADAN study. *Int. J. Circumpolar Health*, 2012; 71: 17343
- [18] Engler M.M., Engler M.B.: The effects of dietary evening primrose, black currant, borage and fungal oils on plasma, hepatic and vascular tissue fatty acid composition in the spontaneously hypertensive rat. *Nutr. Res.*, 1998; 18: 1533-1544
- [19] Fan Y.Y., Chapkin R.S.: Importance of dietary γ -linolenic acid in human health and nutrition. *J. Nutr.*, 1998; 128: 1411-1414
- [20] Foster R.H., Hardy G., Alany R.G.: Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition*, 2010; 26: 708-718
- [21] Główny Urząd Statystyczny. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci-do-2013-r-,16,1.html>
- [22] Guillou H., Zdravec D., Martin P.G., Jacobsson A.: The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acids metabolism: insights from transgenic mice. *Prog. Lipid Res.*, 2010; 49: 186-199
- [23] He C., Qu X., Wan J., Rong R., Huang L., Cai C., Zhou K., Gu Y., Qian S.Y., Kang J.X.: Inhibiting delta-6 desaturase activity suppresses tumor growth in mice. *PLoS One*, 2012; 7: e47567
- [24] Hofacer R., Jandacek R., Rider T., Tso P., Magrisso I.J., Benoit S.C., McNamara R.K.: Omega-3 fatty acid deficiency selectively up-regulates delta6-desaturase expression and activity indices in rat liver: prevention by normalization of omega-3 fatty acids status. *Nutr. Res.*, 2011; 31: 715-722
- [25] Hornych A., Oravec S., Girault F., Forette B., Horrobin D.F.: The effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and

- renal prostaglandins synthesis in older subjects. *Bratisl. Lek. Listy*, 2002, 103: 101-107
- [26] Horrobin D.: Fatty acid metabolism in health and disease: the role of Δ -6-desaturase. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993; 57: 732S-737S
- [27] Horrobin D.F.: Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes*, 1997; 46 (Suppl. 2): S90-S93
- [28] Hounsom L., Horrobin D.F., Tritschler H., Corder R., Tomlinson D.R.: A lipoic acid-gamma linolenic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 1998; 41: 839-843
- [29] Jakubowski A., Żołnierczuk-Piotrowska M., Grześkiewicz S.: Poszukiwania surowców mogących być źródłem olejów zawierających kwas γ -linolenowy (GLA; C18:3 Δ 6,9,12). *Tłuszcze Jadalne XXVIII*, 1990; 3: 15-19
- [30] Jamal G.A., Carmichael H.: The effect of γ -linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabet. Med.*, 1990; 7: 319-323
- [31] Javadi M., Everts H., Hovenier R., Kocsis S., Lankhorst A.E., Lemmens A.G., Schonewille J.T., Terpstra A.H., Beynen A.C.: The effect of six different C18 fatty acids on body fat and energy metabolism in mice. *Br. J. Nutr.*, 2004; 92: 391-399
- [32] Jelińska M.: Kwasy tłuszczowe – czynniki modyfikujące procesy nowotworowe. *Biul. Wydz. Farm. AMW (obecnie WUM)*, 2005; 1
- [33] Jelińska M., Gielecińska I., Mojska H., Tokarz A.: Walidacja oznaczania wybranych eikozanoidów metodą LC-MS/MS. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2012; 3: 943-948
- [34] Jelińska M., Tokarz A.: Nowe oblicza starych znajomych – przeciwzapalne metabolity n-3 WNK. *Cz. II. Bromat. Chem. Toksykol.*, 2013; 3: 258-266
- [35] Jiang W.G., Hiscox S., Hallett M.B., Horrobin D.F., Mansel R.E., Puntis M.C.: Regulation of the expression of E-cadherin on human cancer cells by γ -linolenic acid (GLA). *Cancer Res.*, 1995; 55: 5043-5048
- [36] Karmali R.A.: Dietary ω -3 and ω -6 fatty acids in cancer. W: *Dietary ω -3 and ω -6 fatty acids. Biological Effects and Nutritional Essentiality*, vol. 171, red.: C. Galli, A.P. Simopoulos. Plenum Press in cooperation with NATO Scientific Affairs Division, 1989; 351-359
- [37] Keen H., Payan J., Allawi J., Walker J., Jamal G.A., Weir A.I., Henderson L.M., Bissessar E.A., Watkins P.J., Sampson M., Gale E.A., Scarpello J., Boddie H.G., Hardy K.J., Thomas P.K., Misra P., Halonen J.P.: Treatment of diabetic neuropathy with γ -linolenic acid. *Diabetes Care*, 1993; 16: 8-15
- [38] Khan S.A., Vanden Heuvel J.P.: Role of nuclear receptors in the regulation of gene expression by dietary fatty acids (review). *J. Nutr. Biochem.*, 2003; 14: 554-567
- [39] Kim D.H., Yoo T.H., Lee S.H., Kang H.Y., Nam B.Y., Kwak S.J., Kim J.K., Park J.T., Han S.H., Kang S.W.: Gamma linoleic acids exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in diabetic neuropathy. *Yonsei Med. J.*, 2012; 53: 1165-1175
- [40] Kong X., Ge H., Chen L., Liu Z., Yin Z., Li P., Li M.: Gamma-linolenic acid modulates the response of multidrug-resistant K562 leukemic cells to anticancer drugs. *Toxicol. In Vitro*, 2009; 23: 634-639
- [41] Król B., Kowalski R.: Zawartość kwasów tłuszczowych oleju zmięciwejca (*Echium ssp. L.*) – potencjalnego surowca w profilaktyce, terapii i żywieniu. *Żywn. Człow. Metab.*, 2004; 31 (Suppl. 2): 166-170
- [42] Kulshreshtha A., Zacharia A.J., Jarouliya U., Bhadauriya P., Prasad G.B., Bisen P.S.: Spirulina in health care management. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2008; 9: 400-405
- [43] Laidlaw M., Holub B.J.: Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and γ -linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 37-42
- [44] Lamer-Zarawska E.: Olej wiesiołkowy w profilaktyce, terapii i kosmetyce. W: *Zbiór prac II sympozjum n.t. Olej z nasion wiesiołka w profilaktyce i terapii*. MakoLab, Łódź 1995, 35-51
- [45] Lands W.E., Morris A., Libelt B.: Quantitative effects of dietary polyunsaturated fats on the composition of fatty acids in rat tissues. *Lipids*, 1990; 25: 505-516
- [46] Larque E., Garcia-Ruiz P.A., Perez-Llomas F., Zamora S., Gil A.: Dietary trans fatty acids alter the composition of microsomes and mitochondria and the activities of microsome Δ 6-fatty acid desaturase and glucose-6-phosphatase in liver of pregnant rats. *J. Nutr.*, 2003; 133: 2526-2531
- [47] Macri A., Giuffrida S., Amico V., Iester M., Traverso C.E.: Effect of linoleic acid and γ -linolenic acid on tear production, tear clearance and on the ocular surface after photorefractive keratectomy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2003; 241: 561-566
- [48] Mayes P.A.: Utlenianie kwasów tłuszczowych: ketogeneza. W: *Biochemia Harpera*, wyd. 6, red.: R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. PZWL, Warszawa 2014: 260-265
- [49] Muggli R.: Systemic evening primrose oil improves the biophysical skin parameters of healthy adults. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2005; 27: 243-249
- [50] Nakamura M.T., Nara T.Y.: Structure, function and dietary regulation of Δ 6, Δ 5 and Δ 9 desaturases. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004; 24: 345-376
- [51] Nicolaou A.: Eicosanoids in skin inflammation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2013; 88: 131-138
- [52] Nowak J.Z.: Przeciwwzapalne „powygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 115-132
- [53] Nyalala J.O., Wang J., Dang A., Faas F.H., Smith W.G.: Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia: effect of drug treatment on fatty acid composition of plasma lipids and membranes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2008; 78: 271-280
- [54] Pereira S.L., Leonard A.E., Mukerji P.: Recent advances in the study of fatty acid desaturases from animals and lower eukaryotes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003; 68: 97-106
- [55] Pham H., Vang K., Ziboh V.A.: Dietary γ -linolenate attenuates tumor growth in a rodent model of prostatic adenocarcinoma via suppression of elevated generation of PGE2 and 5S-HETE. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2006; 74: 271-282
- [56] Pinna A., Piccinini P., Carta F.: Effect of oral linoleic and γ -linolenic acid on meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2007; 26: 260-264
- [57] Raatz S.K., Young L.R., Picklo M.J. Sr, Sauter E.R., Qin W., Kurzer M.S.: Total dietary fat and fatty acid content modifies plasma phospholipid fatty acids desaturase activity indices, and urinary prostaglandin E in women. *Nutr. Res.*, 2012; 32: 1-7
- [58] Rutkowska J., Żbikowska A.: Jakość wybranych olejów roślinnych dostępnych na polskim rynku. *Rocz. Panstw. Zakł. Hig.*, 2007; 58: 515-524
- [59] Schirmer M.A., Phinney S.D.: γ -linolenate reduces weight regain in formerly obese humans. *J. Nutr.*, 2007; 137: 1430-1435
- [60] Schwab U.S., Callaway J.C., Erkkilä A.T., Gynther J., Uusitupa M.I., Järvinen T.: Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors. *Eur. J. Nutr.*, 2006; 45: 470-477
- [61] Sharma A.K., Raj H., Pandita A., Tandon V.R., Mahajan A.: Gamma linolenic acid in dry eye. *JK Science*, 2006; 8: 24-27
- [62] Skoczyńska A., Smolik R., Budziszewska D.: Metale ciężkie i śladowe we krwi u pacjentów leczonych olejem wiesiołkowym z powodu hipercholesterolemii. W: *Zbiór prac II sympozjum n.t. Olej z nasion wiesiołka w profilaktyce i terapii*. MakoLab, Łódź 1995, 131-135

- [63] Spector A.A., Yorek M.A.: Membrane lipid composition and cellular function. *J. Lipid Res.*, 1985; 26: 1015-1035
- [64] Stawarska A., Białek A., Stanimirova I., Stawarski T., Tokarz A.: The effect of conjugated linoleic acids (CLA) supplementation on the activity of enzymes participating in the formation of arachidonic acid in liver microsomes of rats – probable mechanism of CLA anticancer activity. *Nutr. Cancer*, 2015; 67: 145-155
- [65] Stawarska A., Tokarz A., Seweryn T.: Wpływ wybranych czynników dietetycznych na aktywność $\Delta 6$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2012, 3: 427-432
- [66] Stołyhwo A.: Wybrane, analityczne kryteria oceny jakości oleju „dziewiczego” z nasion wiesiołka *Oe. paradoxa*. *Hudziok. W: Zbiór prac II sympozjum n.t.: Olej z nasion wiesiołka w profilaktyce i terapii.* MakoLab, Łódź 1995, 13-21
- [67] Sulicka J., Fornal M., Gryglewska B., Wizner B., Grodzicki T.: Wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2006; 10: 370-376
- [68] Surette M.E., Edens M., Chilton F.H., Trampusch K.M.: Dietary echium oil increases plasma and neutrophil long-chain (n-3) fatty acids and lowers serum triacylglycerols in hypertriglyceridemic humans. *J. Nutr.*, 2004; 134: 1406-1411
- [69] Takada R., Saitoh M., Mori T.: Dietary γ -linolenic acid-enriched oil reduces body fat content and induces liver enzyme activities relating to fatty acid β -oxidation in rats. *J. Nutr.*, 1994; 124: 469-474
- [70] Takwale A., Tan E., Agarwal S., Barclay G., Ahmed I., Hotchkiss K., Thompson J.R., Chapman T., Berth-Jones J.: Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *Br. Med. J.*, 2003; 327: 1385
- [71] Thijssen M.A., Malpuech-Brugere C., Gregoire S., Chardigny J.M., Sebedio J.L., Mensink R.P.: Effect of specific CLA isomers on plasma fatty acid profile and expression of desaturases in humans. *Lipids*, 2005; 40: 137-145
- [72] Tokarz A., Stawarska A., Kopeć G.: Wpływ tłuszczów diety i dimetylobenzantracenu na aktywność Δ -6 desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów. *Bromat. Chem. Toksyk.*, 2002; 35: 209-214
- [73] Tso P., Caldwell J., Lee D., Boivin G.P., DeMichele S.J.: Comparison of growth, serum biochemistries and n-6 fatty acid metabolism in rats fed diets supplemented with high-gamma-linolenic acid safflower oil or borage oil for 90 days. *Food Chem. Toxicol.*, 2012; 50: 1911-1919
- [74] Van Gool C.J., Thijs C., Henquet C.J., van Houwelingen A.C., Dagnelie P.C., Schrandt J., Menheere P.P., van den Brandt P.A.: γ -Linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis – a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 943-951
- [75] Vessby B., Ahren B., Warensjö E., Lindgarde F.: Plasma lipid fatty acid composition, desaturase activities and insulin sensitivity in Amerindian women. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2012; 22: 176-181
- [76] Wadhvani N.S., Manglekar R.R., Dangat K.D., Kulkarni A.V., Joshi S.R.: Effect of maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega 3 fatty acids on liver fatty acid desaturases and transport proteins in Wistar rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2012; 86: 21-27
- [77] Wertz P.W.: Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm. Venereol. Suppl.*, 2000; 208: 7-11
- [78] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington, DC: AICR, 2007
- [79] World Health Organization. *Nutrition disorders.* [http://www.who.int/topics/nutrition_disorders/en/\(21.03.2015\)](http://www.who.int/topics/nutrition_disorders/en/(21.03.2015))
- [80] Zatonski W., Campos H., Willett W.: Rapid declines in coronary heart disease mortality in Eastern Europe are associated with increased consumption of oils rich in alpha-linolenic acid. *Eur. J. Epidemiol.*, 2008; 23: 3-10
- [81] Zietemann V., Kröger J., Enzenbach C., Jansen E., Fritsche A., Weikert C., Boeing H., Schulze M.B.: Genetic variation of FADS1 FADS2 gene cluster and n-6 PUFA composition in erythrocyte membranes in The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Postdam study. *Br. J. Nutr.*, 2010, 104: 1748-1759

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.