

VÝŽIVA

hraje roli v mnoha typech onemocnění včetně nádorových a to řadou různých mechanismů.

Je prokázáno, že vysoký příjem kalorií a tvorba tukových zásob je rizikovým faktorem.

Příjem, absorpce a metabolismus velkého množství potravy vyžaduje oxidativní metabolismus a produkuje více reaktivních kyslíkových radikálů, které poškozují DNA a mají další negativní dopady na metabolismus.

Ukázalo se, že příjem tuků, zejména živočišných zvyšuje riziko kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Epidemiol. studie předpokládají pozitivní korelaci mezi příjmem tuků a nádory prsu, kolonu a prostaty.

Navzdory dlouhé historie studií tuků a nádorů, zůstává řada protikladů. Ukazuje se, že nejen kvantita, ale i kvalita hraje důležitou roli a že se zde uplatňují i tuky rostlinné a rybí olej, zejména vysoce nenasycené mastné kyseliny (PUFAs) tříd n-3, n-6, olivový olej atd.

Kromě nutričního účinku hrají lipidy strukturální a regulační úlohu s významným dopadem na fyziologické funkce organismu a představují tedy mnohem více, nežli jenom zdroj energie.

Imbalance v lipidovém metabolismu hraje roli u mnoha závažných onemocnění.

Vysoká hladina cholesterolu je spojena s kardiovaskulárními chorobami, které jsou nejčastější příčinou úmrtí v populaci.

Lipidy produkované buňkami imunitního systému jsou zahrnuty v zánětlivých onemocněních jako je revmatoidní artritida, sepse, astma, zánětlivé onemocnění střeva.

Lipidy hrají úlohu také v Alzheimerově nemoci a nádorových onemocněních.

LIPIDY (*lipos*, tuk)

Látky biologického původu rozpustné v org. rozpouštědlech, částečně rozpustné nebo nerozpustné ve vodě.

Tuky, oleje, některé vitamíny, hormony a nebílkovinné složky membrán.

Zatímco proteiny jsou geneticky determinovány, složení lipidů v organismu je ovlivňováno příjmem z potravy

Mastné kyseliny – karboxylové kyseliny s dlouhými uhlovodíkovými řetězci.

V přírodě většinou v esterifikované formě.

Ve vyšších rostlinách a živočiších převládají MK s 16 a 18 C (palmitová, olejová, linolová, stearová)

Více než polovina rostlinných a živočišných MK jsou nenasycené

Zdroje tuků

živočišné a rostlinné

Mastné kyseliny

- ▶ s krátkým řetězcem – 6-12 C (SCFA)
kys. máselná, propionová
- ▶ nasycené – 12 a více C
kys. palmitová, stearová
- ▶ mononenasycené – 16 a 18 C, 1 dvojná vazba
kys. palmitoolejová, olejová
- ▶ polynenasycené (PUFA) – 18 a více C, 2 a více dvojných vazeb
kys linoleová, alfa-linolenová – esenciální MK

VYSOCE NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY

(Polyunsaturated fatty acids - PUFAs) - mastné kyseliny s 18 a více C a 2 i více dvojnými vazbami.

Tři hlavní skupiny PUFAs: n-3 (omega-3), n-6 a n-9, podle polohy dvojné vazby nejbližší ke koncovému metylovanému uhlíku. Tyto jsou metabolizovány stejným způsobem alternativními **desaturačními a elongačními enzymy.**

NOMENKLATURA:

Např. kyselina arachidonová, 20:4, n-6

20 - počet uhlíků

4 - počet konjugovaných dvojných vazeb

n-6 - poloha první dvojné vazby od metylovaného konce molekuly

Téměř všechny dvojně vazby jsou ve víceméně stabilní cis - konfiguraci.

Živočichové nedovedou syntetizovat n-3 a n-6 PUFAs de novo ani nedovedou přeměnit jednu sérii v druhou. Tyto PUFAs jsou životně důležité jako složka všech membrán a permeabilní bariéry pokožky a jako prekursory eikosanoidů a s nimi souvisejících látek, které hrají důležitou regulační úlohu ve tkáních.

Protože nemohou být de novo syntetizovány a jsou tak důležité jsou nazývány

ESENCIÁLNÍ MASTNÉ KYSELINY a musí být obsaženy v potravě podobně jako vitamíny.

Zdrojem jsou rostlinné tuky (zejména n-6 PUFA) a rybí tuk (n-3 PUFA)

Kys. linolová (18:2, n-6)

Kyselina arachidonová (AA, 20:4, n-6) je zdrojem eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny) uplatňujících se u různých nádorů.

V experimentálních systémech prokázán často podpůrný účinek pro vznik a rozvoj nádorů

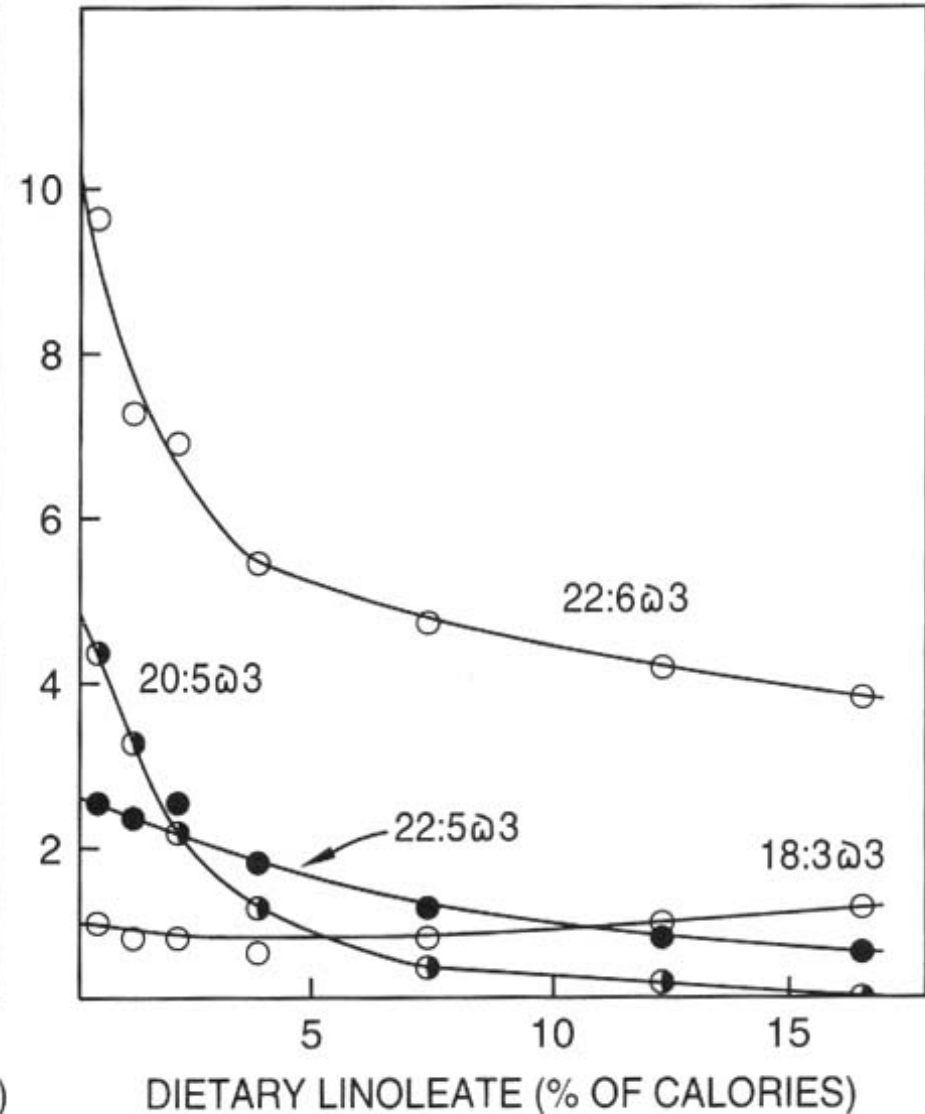
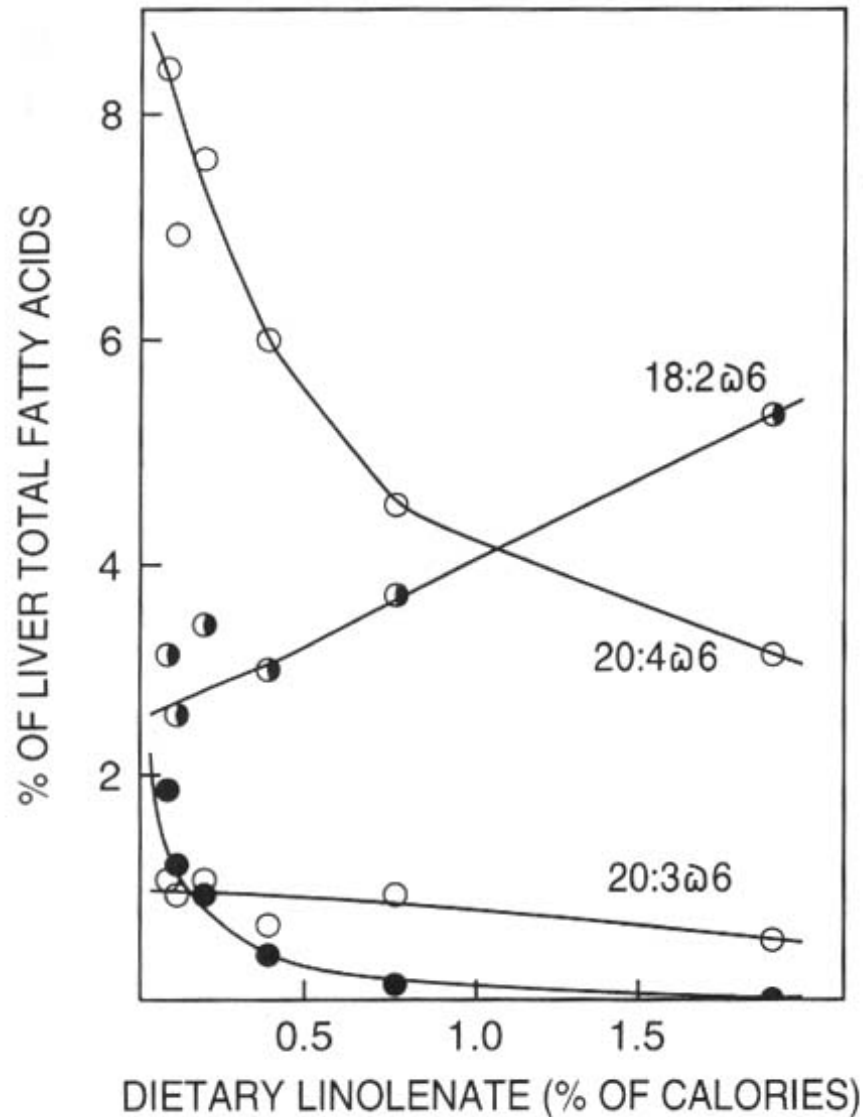
Kys. alfa-linolenová (18:3, n-3)

EPA a DHA (n-3) z rybích olejů inhibují metabolismus AA

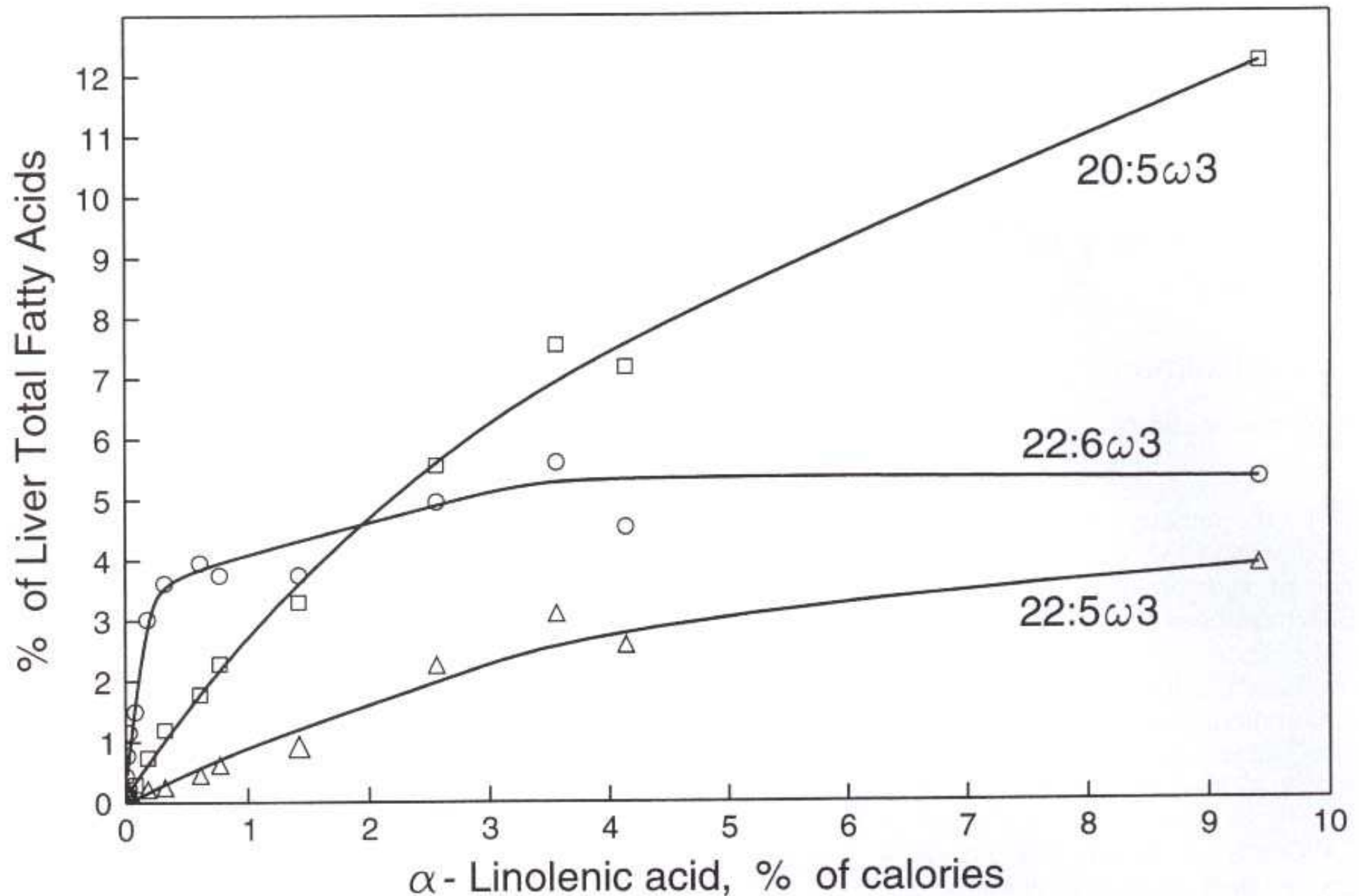
V experimentálních systémech prokázán často inhibiční účinek pro vznik a rozvoj nádorů

Účinky kys. linolenové a linoleové z potravy

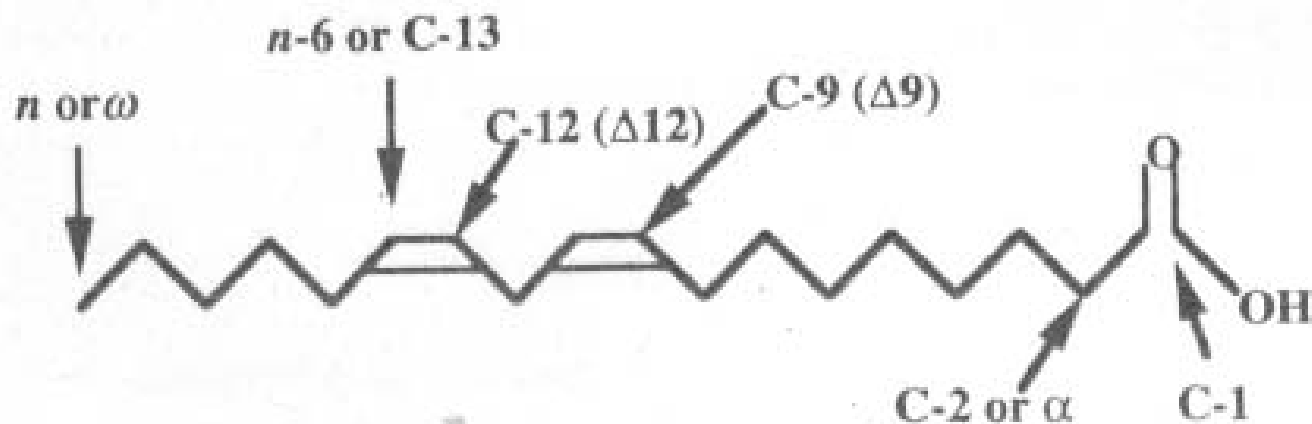
Změny mastných kyselin v játrech



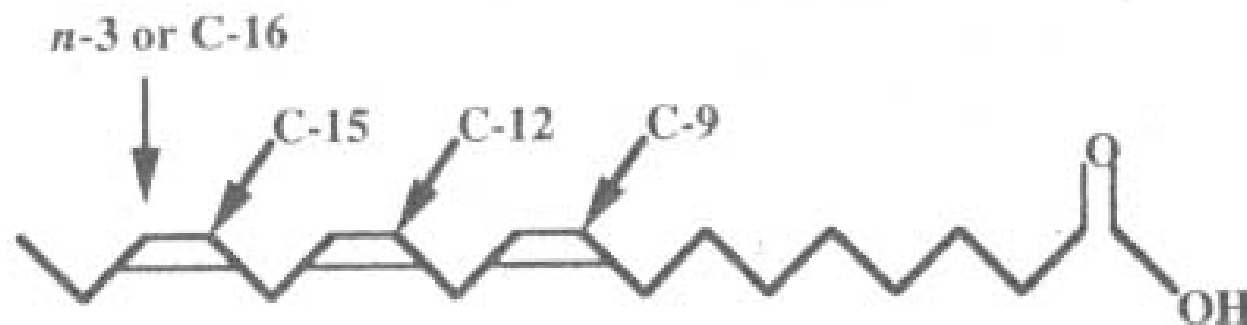
Účinky dietetické hladiny alfa-linolenové kyseliny na obsah jejích metabolitů v jaterních lipidech



Struktura výchozích esenciálních mastných kyselin linoleové a α -linolenové

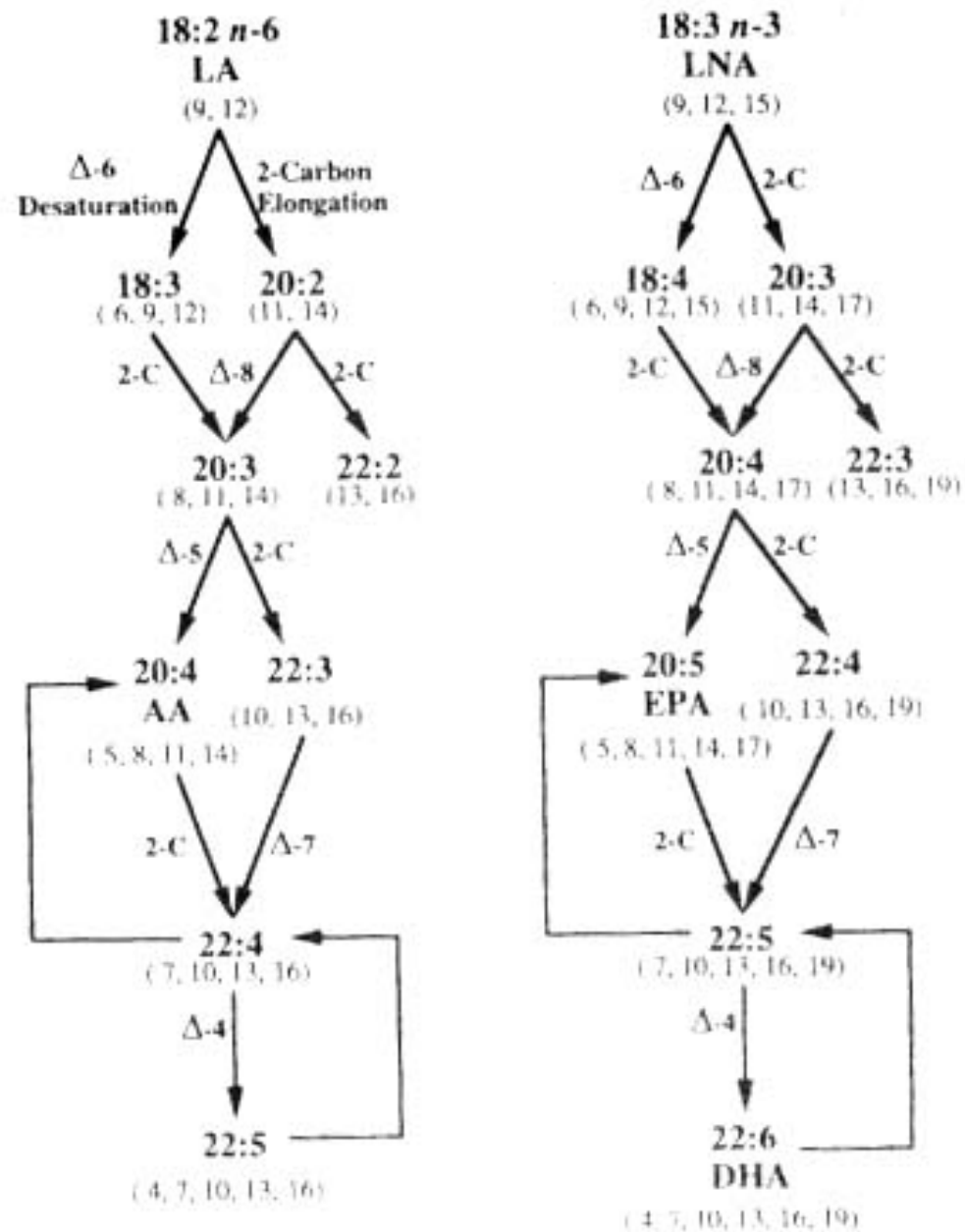


Linoleic Acid (18 carbons : 2 double bonds, $n-6$)



α -Linolenic Acid (18:3, $n-3$)

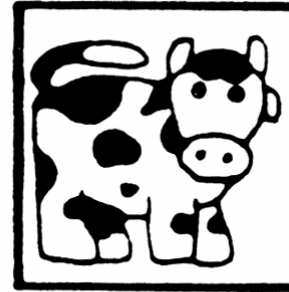
Metabolismus výchozích esenciálních mastných kyselin linoleové a α -linolenové



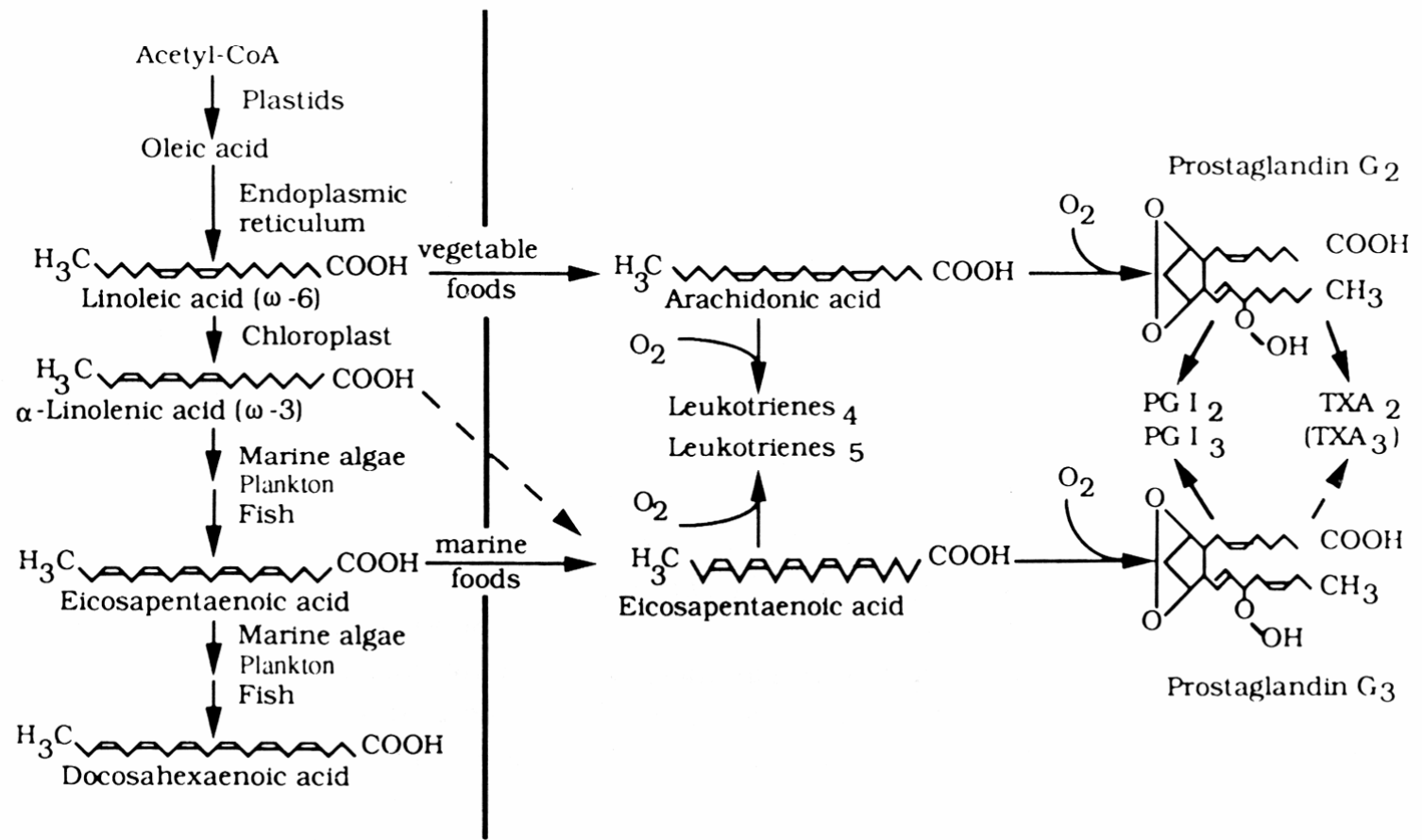
Původ n-3 and n-6 nenasycených mastných kyselin, biosyntéza eikosanoidů z kys. arachidonové a eikosapentaenové



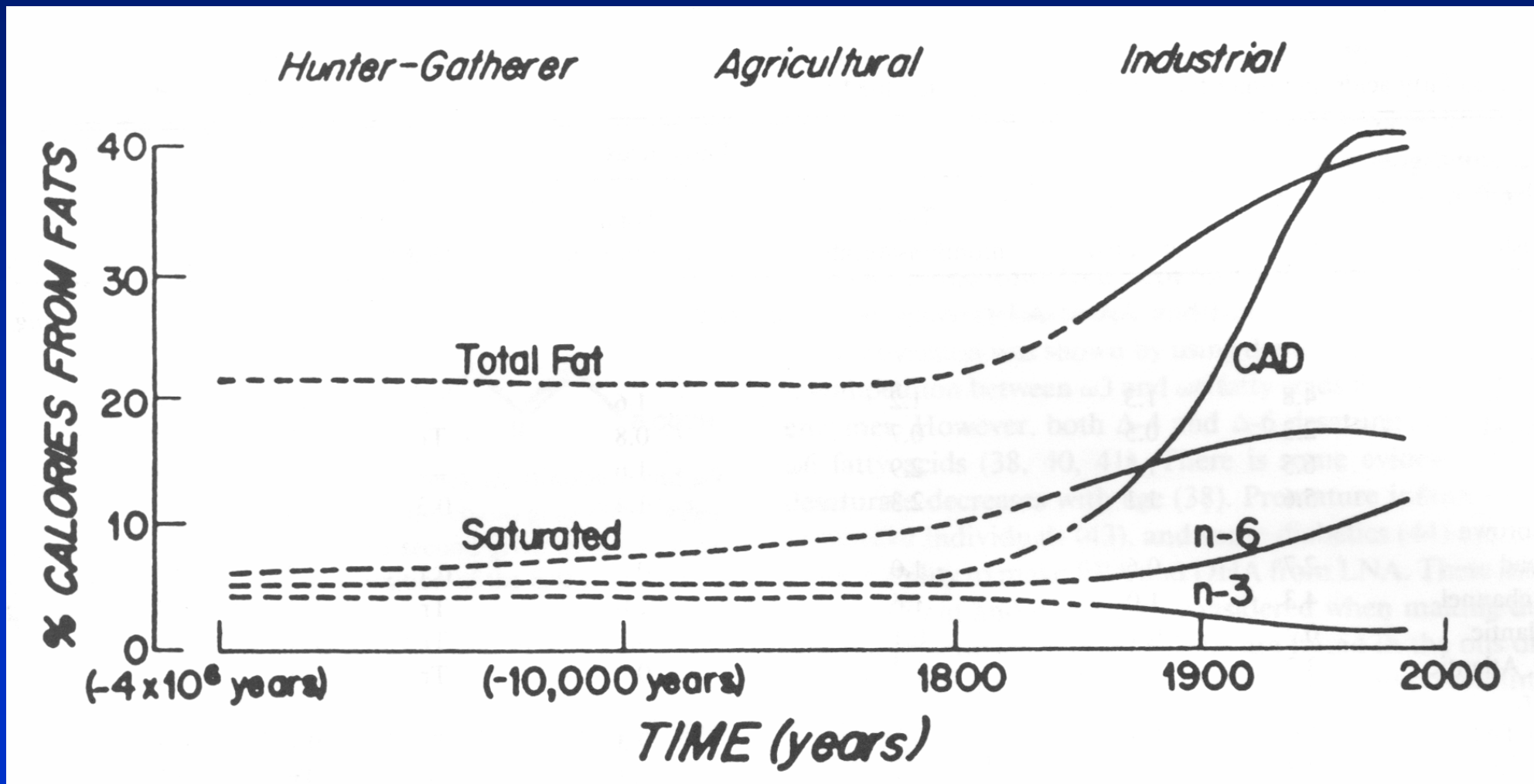
PLANT METABOLISM



MAMMALIAN METABOLISM



Relativní procento různých mastných kyselin v potravě a změny způsobené průmyslovým zpracováním potravin



Obsah mastných kyselin v tucích obilovin a luštěnin

Tab. 24. Obsah mastných kyselin v tucích obilovin a luštěnin (Davídek a kol., 1983)

| Mastná kyselina | Počet C : dvoj. vazbám | Obsah % z veškerých mastných kyselin | | | | |
|-----------------|------------------------|--------------------------------------|---------|------|---------|---------|
| | | Pšenice | Žito | Oves | Rýže | Sója |
| Palmitová | 16:0 | 14 - 17 | 2 - 6 | 10 | 13 - 16 | 7 - 10 |
| Stearová | 18:0 | 1 - 3 | 3 - 8 | 2 | 1 - 2 | 2 - 5 |
| Olejová | 18:1 | 20 - 45 | 18 - 35 | 59 | 42 - 52 | 22 - 30 |
| Linolová E | 18:2 | 40 - 50 | 48 - 61 | 31 | 29 - 40 | 50 - 60 |
| Linolenová E | 18:3 | 2 - 3 | 1 - 2 | 0 | stopy | 5 - 9 |

E = esenciální (nezbytné)

Obsah mastných kyselin v rostlinných olejích

Tab. 23. Obsah mastných kyselin v důležitých rostlinných olejích (Davídek a kol., 1983)

| Mastná kyselina | Počet C : dvojj. vazbám | Obsah % z veškerých mastných kyselin | | | | | |
|-----------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------|-----------|--------------|------------|------------------------|
| | | Sójový olej | Slunečnicový | Olivový | Podzemnicový | Řepkový | Ř. bezeruk. |
| Myristová | 14:2 | 0 - 0,2 | 0,1 - 0,3 | 0 - 0,2 | 0,3 - 0,5 | 0,1 - 0,3 | 0 - 2 |
| Palmitová | 16:0 | 7 - 10 | 3,5 - 7,5 | 11 - 14 | 6 - 12 | 2,5 - 4,2 | 4,0 - 5,2 |
| Stearová | 18:0 | 2 - 5 | 2,4 - 3,0 | 2 - 3 | 2,8 - 6,3 | 0,2 - 1,0 | 0,9 - 1,8 |
| Arachová | 20:0 | 0,2 - 1,0 | 0,5 - 0,7 | 0,1 - 0,4 | 1,6 - 2,8 | 0,2 - 0,5 | 0,9 - 1,2 |
| Palmitoolej. | 16:1 | 0,0 - 0,5 | 0,2 - 1,0 | 0,2 - 0,6 | 0,9 - 2,4 | 0,1 - 1,3 | 0,2 - 0,4 |
| Olejevá | 18:1 | 22 - 30 | 30 - 39 | 70 - 78 | 42 - 72 | 9,1 - 12,5 | 54 - 60 |
| Ikosenová | 20:1 | 0 | 0 | 0,1 - 0,4 | 0 | 6,1 - 9,5 | 0,3 - 3,8 |
| Eruková | 22:1(13) | 0 | 0 | 0 | 0 | 45 - 64 | 0,3 - 0,6 ⁺ |
| Linolová E | 18:2 | 50 - 60 | 46 - 65 | 5 - 12 | 13 - 33 | 8,2 - 15,9 | 19 - 25 |
| Linolenová E | 18:3 | 5 - 9 | 0 - 0,8 | 0,2 - 0,8 | 0,5 - 5,0 | 5,1 - 11,6 | 8 - 11 |

E = esenciální (nezbytné)

⁺ v našich podmínkách do 5 %

Množství celkových a jednotlivých mastných kyselin (MK) a poměr n-3 a n-6 MK u vybraných druhů masa a ryb

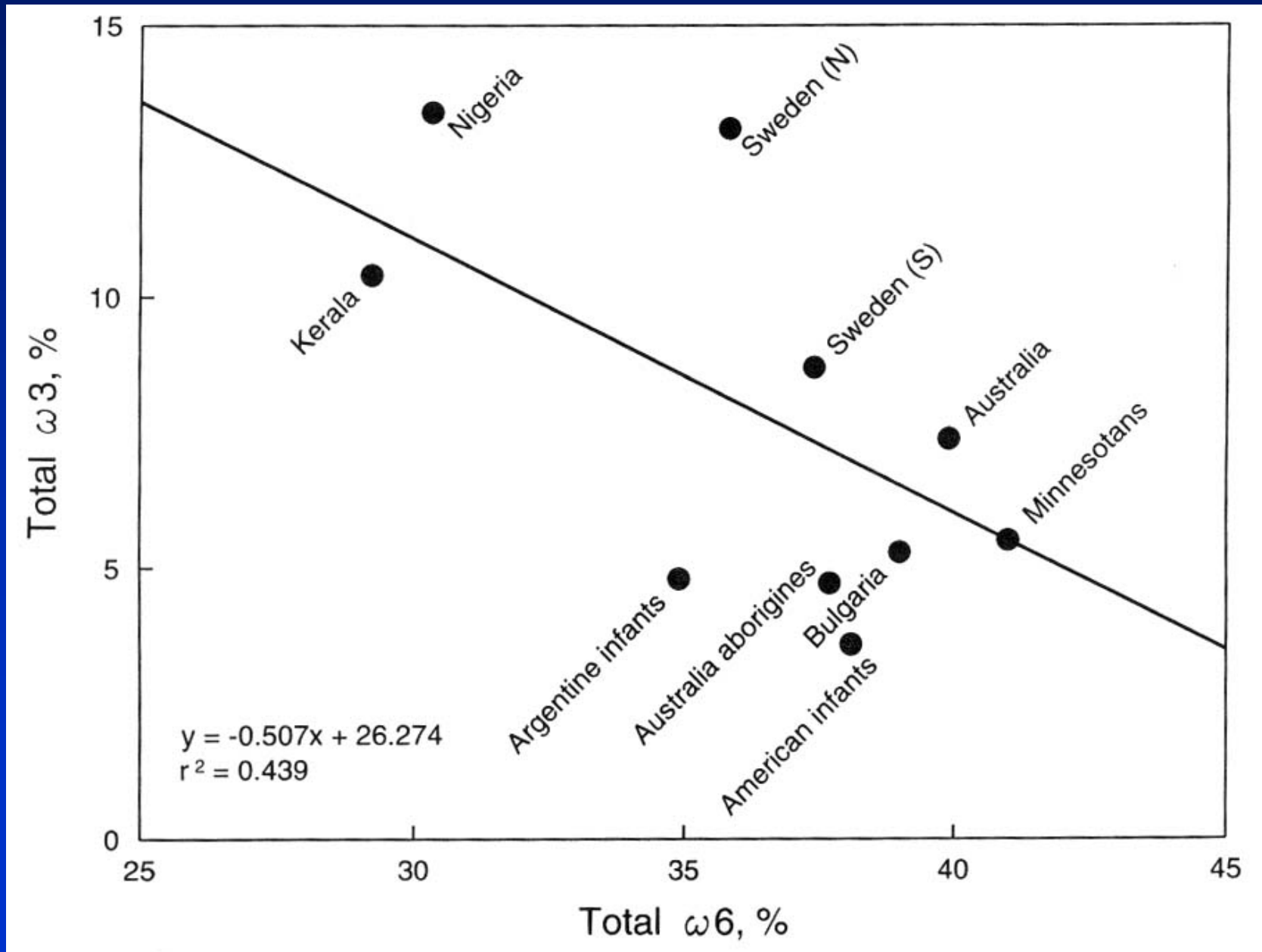
TABLE 1

Amounts of total fat (fatty acids), α -linolenic acid (α -LNA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), linoleic acid (LA), and arachidonic acid (AA) and ratios of n-3 to n-6 fatty acids in selected species of fish and in meat¹

| | Total fat | n-3 Fatty acids | | | n-6 Fatty acids | | n-3:n-6 Fatty acids | |
|---------|---------------------------|-----------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|---------------------|-------|
| | | α -LNA | EPA | DHA | LA | AA | | |
| | <i>g/100 g</i> | | <i>g/100 g</i> | | <i>g/100 g</i> | | | |
| Fish | | | | | | | | |
| treska | Cod, Atlantic | 0.7 | Tr | 0.06 (13.2) | 0.17 (34.4) | Tr | 0.02 (4.6) | 11.11 |
| | Haddock | 0.6 | Tr | 0.05 (12.2) | 0.10 (24.4) | 0.01 (2.4) | 0.01 (2.4) | 7.67 |
| sleď | Herring, Baltic | 9.3 | 0.29 (3.5) | 0.56 (6.7) | 0.83 (9.9) | 0.54 (6.5) | 0.03 (0.4) | 2.94 |
| | Herring, Pacific | 18.5 | 0.32 (1.9) | 1.03 (6.2) | 1.63 (9.8) | 0.43 (2.6) | 0.07 (0.4) | 5.88 |
| makrela | Mackerel, Atlantic | 16.0 | 0.29 (2.0) | 0.89 (6.2) | 1.56 (10.8) | 0.30 (2.1) | 0.07 (0.5) | 7.14 |
| okoun | Perch, all varieties | 1.3 | 0.01 (1.6) | 0.08 (8.7) | 0.19 (21.4) | 0.02 (2.1) | 0.05 (6.0) | 4.00 |
| štika | Pike | 0.7 | 0.01 (1.1) | 0.04 (7.6) | 0.16 (33.0) | 0.01 (2.2) | 0.02 (3.7) | 7.14 |
| losos | Salmon, Atlantic | 12.0 | 0.18 (1.7) | 0.49 (4.5) | 1.33 (12.3) | 0.41 (3.8) | 0.11 (1.0) | 3.85 |
| | Salmon, Pacific | 5.2 | 0.05 (1.1) | 0.63 (13.5) | 0.88 (18.9) | 0.07 (1.6) | 0.03 (0.7) | 16.67 |
| | Sardines, in tomato sauce | 14.8 | 0.22 (1.6) | 1.24 (8.8) | 1.77 (12.6) | 0.22 (1.6) | 0.06 (0.4) | 11.11 |
| pstruh | Trout, rainbow | 9.6 | 0.15 (1.7) | 0.60 (7.0) | 1.76 (20.4) | 0.41 (4.8) | 0.07 (0.8) | 5.26 |
| | Tuna, in water | 1.2 | 0.01 (1.6) | 0.09 (11.3) | 0.16 (19.4) | 0.01 (1.6) | 0.03 (3.2) | 6.67 |
| Meat | | | | | | | | |
| kuřecí | Chicken, no skin | 3.1 | 0.02 (0.9) | 0.01 (0.3) | 0.01 (0.6) | 0.30 (12.2) | 0.01 (0.5) | 0.13 |
| hovězí | Beef, steak | 8.8 | 0.03 (0.3) | Tr | Tr | 0.18 (2.1) | 0.03 (0.4) | 0.14 |
| vepřové | Pork, fillet | 1.6 | 0.01 (0.5) | Tr | 0.01 (0.4) | 0.12 (8.1) | 0.01 (0.5) | 0.25 |

¹ All values are \bar{x} ; percentage of total fatty acids in parentheses. Tr, trace (≤ 0.005 g/100 g). The data for meat are from the Swedish National Food Administration Database (152).

Celkové n-3 kyseliny vs. celkové n-6 kyseliny ve fosfolipidech v plasmě u 10 populací



Omega 3 PUFAs a kardiovaskulární onemocnění



Fig 1 Greenland Inuit gutting a seal in the early 1900s. Their diet consisted largely of fish, whale, seal, and walrus, resulting in a high intake of omega 3 fatty acids. *Copyright Arctic Institute, used with permission from Leif Vanggaard, Arctic Institute*

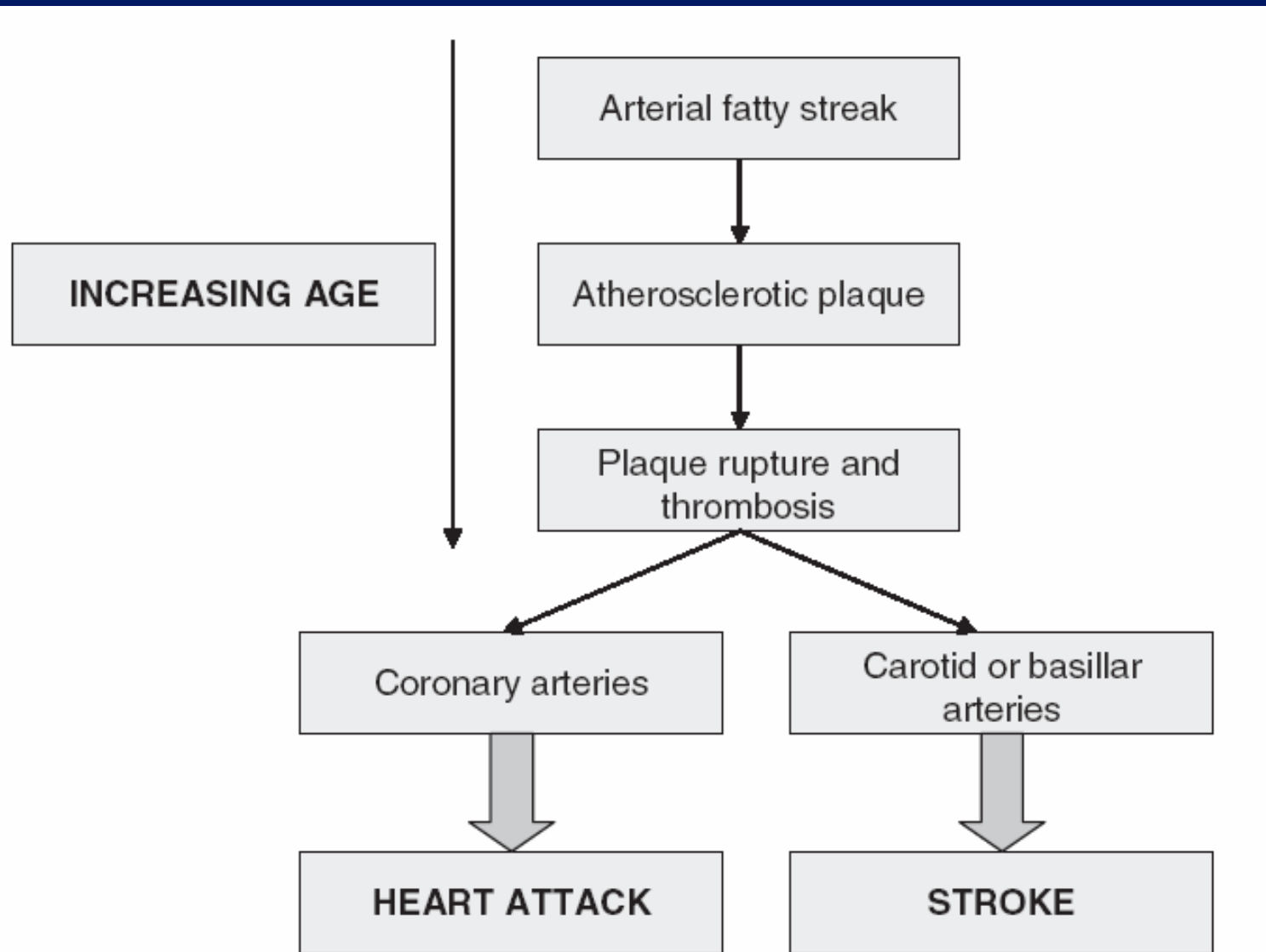


Figure 8 The interrelated pathologies of coronary heart disease and stroke (adapted from Sanders & Emery 2003).

Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD

Arja T. Erkkilä,^{1,*} Nirupa R. Matthan,[†] David M. Herrington

School of Public Health and Clinical Nutrition,* University of Kentucky Nutrition Laboratory,[†] Jean Mayer United States Department of Agriculture Center on Aging at Tufts University, Boston, MA; and Department of Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC

Abstract Fish intake, eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), and in some cases α -linolenic acid (ALA) have been associated with reduced risk of cardiovascular events and death. The association between n-3 fatty acids in plasma lipids and the progression of coronary artery atherosclerosis was assessed among women with established coronary artery disease (CAD). A prospective cohort study involved postmenopausal women (n = 228) participating in the Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial. Quantitative coronary angiography was performed at baseline and after 3.2 ± 0.6 (mean \pm SD) years. Women with plasma phospholipid (PL) DHA levels above the median, compared with below, exhibited less atherosclerosis progression, as expressed by decline in minimum coronary artery diameter (-0.04 ± 0.02 and -0.10 ± 0.02 mm, respectively; $P = 0.007$) or increase in percentage stenosis ($1.34 \pm 0.76\%$ and $3.75 \pm 0.74\%$, respectively; $P = 0.006$), and had fewer new lesions [2.0% (0.5–3.5%) of measured segments (95% confidence interval) and 4.2% (2.8–5.6%), respectively; $P = 0.009$] after adjustments for cardiovascular risk factors. Similar results were observed for DHA in the triglycerides (TGs). EPA and ALA in plasma lipids were not significantly associated with atherosclerosis progression. **Conclusion** Consistent with higher reported fish intake, higher levels of plasma TG and PL DHA are associated with less progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women with CAD.—

Summary points

Coronary heart disease is still the most common cause of death in the United Kingdom

Omega 3 fatty acids from fish and fish oils can protect against coronary heart disease

There is evidence to support the use of fish or fish oil supplements after myocardial infarction

The mechanisms by which fish oils confer their benefits are not fully understood

Unravelling these mechanisms may identify novel therapeutic targets and could help guide the development of future treatments for coronary heart disease

Future trials may identify other patients who could benefit, such as those with stable angina, risk factors for coronary heart disease, or left ventricular dysfunction

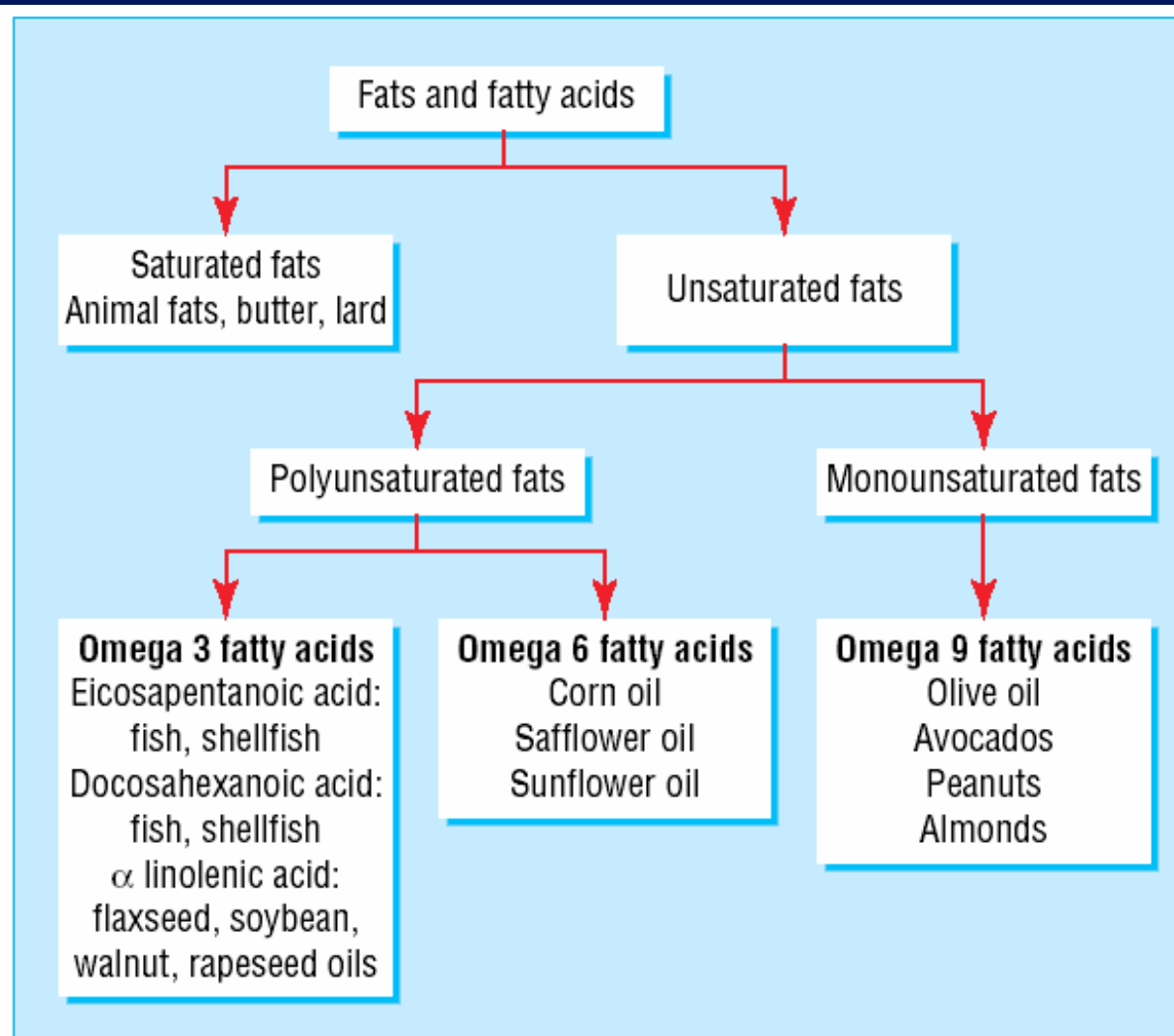
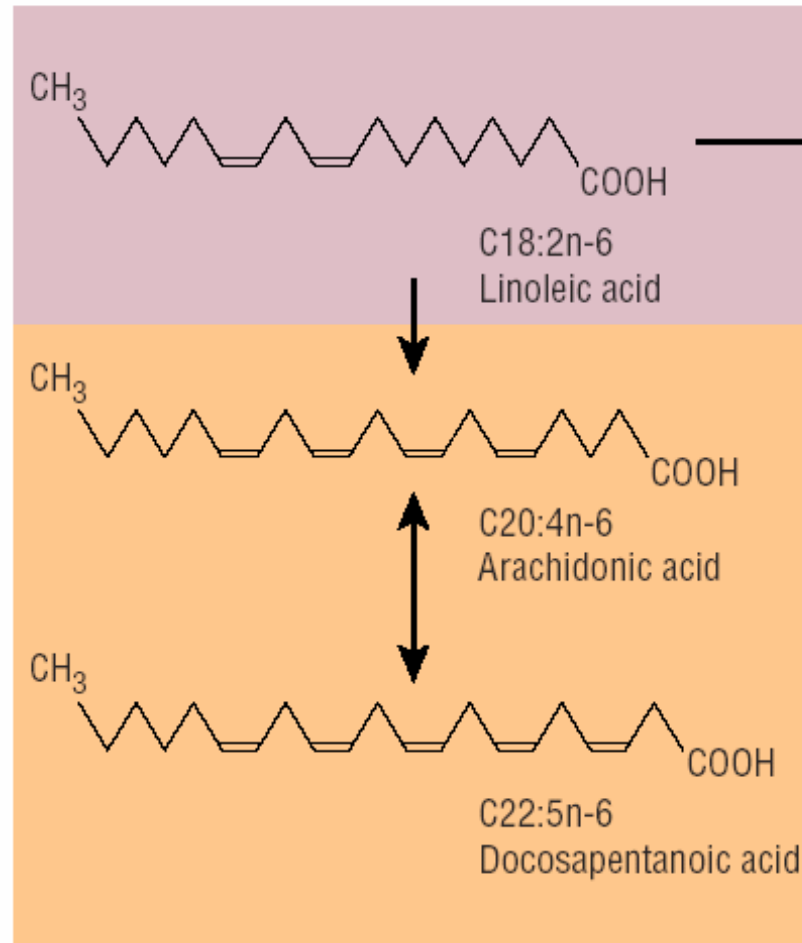


Fig 2 Fatty acids are saturated, monounsaturated, or polyunsaturated. Two types of polyunsaturated fatty acid exist—the omega 6 and the omega 3 fatty acids. The omega 6 fatty acids are available mainly from vegetable oils. Three types of omega 3 fatty acid exist: α linolenic acid is available from certain plants but eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid must be obtained from marine sources

Omega 6 fatty acids



Omega 3 fatty acids

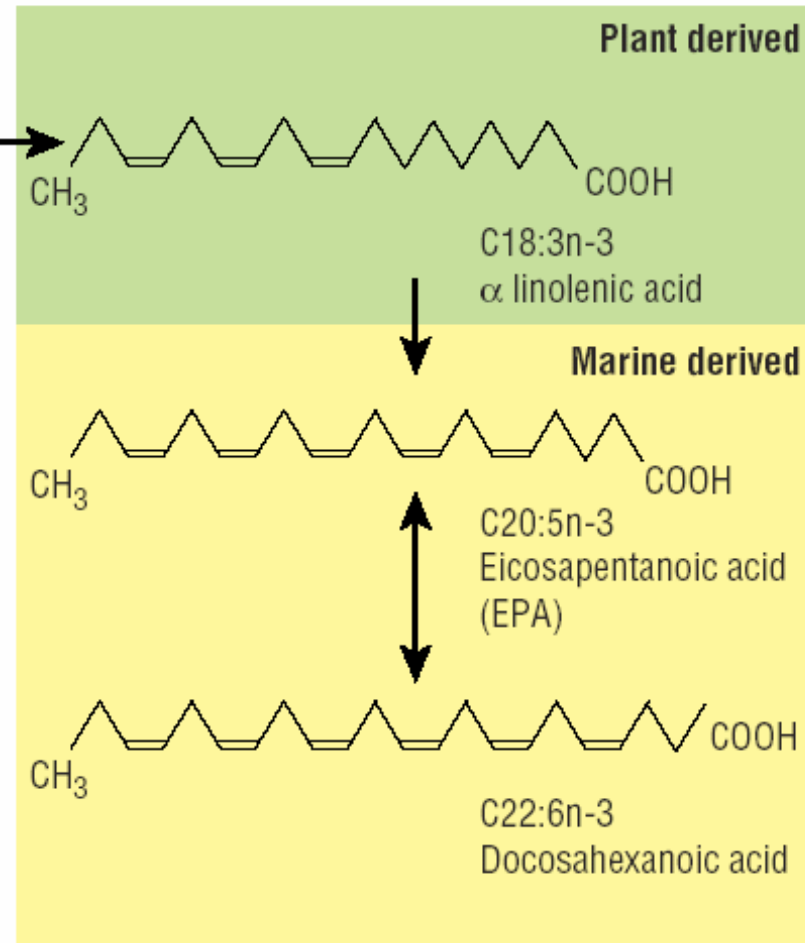


Fig 3 Structures of the two classes of polyunsaturated fatty acids. The omega 3 fatty acids have their first double bond at the third carbon molecule from the methyl (CH₃) end of the fatty acid, whereas the omega 6 fatty acids have their first double bond at the sixth carbon molecule. The chemical names for each fatty acid are also given: the number of carbon atoms is given first, followed by the number of double bonds and the position of the first double bond. Omega 6 linoleic acid can be desaturated in certain plants to form omega 3 α linolenic acid. Whereas linoleic acid is mainly converted into arachidonic acid, α linolenic is elongated and desaturated into eicosapentanoic acid and then docosahexanoic acid

Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD

Arja T. Erkkilä,^{1,*} Nirupa R. Matthan,[†] David M. Herrington

School of Public Health and Clinical Nutrition,* University of Kentucky Nutrition Laboratory,[†] Jean Mayer United States Department of Agriculture Center on Aging at Tufts University, Boston, MA; and Department of Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC

Abstract Fish intake, eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), and in some cases α -linolenic acid (ALA) have been associated with reduced risk of cardiovascular events and death. The association between n-3 fatty acids in plasma lipids and the progression of coronary artery atherosclerosis was assessed among women with established coronary artery disease (CAD). A prospective cohort study involved postmenopausal women (n = 228) participating in the Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial. Quantitative coronary angiography was performed at baseline and after 3.2 ± 0.6 (mean \pm SD) years. Women with plasma phospholipid (PL) DHA levels above the median, compared with below, exhibited less atherosclerosis progression, as expressed by decline in minimum coronary artery diameter (-0.04 ± 0.02 and -0.10 ± 0.02 mm, respectively; $P = 0.007$) or increase in percentage stenosis ($1.34 \pm 0.76\%$ and $3.75 \pm 0.74\%$, respectively; $P = 0.006$), and had fewer new lesions [2.0% (0.5–3.5%) of measured segments (95% confidence interval) and 4.2% (2.8–5.6%), respectively; $P = 0.009$] after adjustments for cardiovascular risk factors. Similar results were observed for DHA in the triglycerides (TGs). EPA and ALA in plasma lipids were not significantly associated with atherosclerosis progression. **Conclusion** Consistent with higher reported fish intake, higher levels of plasma TG and PL DHA are associated with less progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women with CAD.—

Box 1: Possible mechanisms of action of omega 3 fatty acids

- Antiarrhythmic
- Antithrombotic
- Antiatherosclerotic
- Anti-inflammatory
- Improves endothelial function
- Lowers blood pressure
- Lowers triglyceride concentrations

Box 2: Recommendations for intake of omega 3 fatty acid

- Patients without documented coronary heart disease: Eat a variety of (preferably oily) fish at least twice weekly. Include oils and foods rich in α linolenic acid
- Patients with documented coronary heart disease: Consume 1 g of eicosapentanoic and docosahexanoic acid daily, preferably from oily fish. Supplements could be considered in consultation with a doctor
- Patients with hypertriglyceridaemia: Take 2-4 g of eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid daily, provided as capsules under a doctor's care

These are the recommendations of the American Heart Association.²³

Arch Neurol. 2006 Oct;63(10):1402-8.

Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Oct-Nov;75(4-5):299-308. Epub 2006 Sep 8.

Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder.

Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR.

Diabetologia. 2007 Feb;50(2):250-8. Epub 2006 Nov 21.

Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes.

Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil HA.

Br J Nutr. 2006 Jul;96(1):182-90.

The effect of docosahexaenoic acid and folic acid supplementation on placental apoptosis and proliferation.

Klingler M, Blaschitz A, Campoy C, Cano A, Molloy AM, Scott JM, Dohr G, Demmelmair H, Koletzko B, Desoye G.

Neurobiol Aging. 2006 Nov;27(11):1694-704. Epub 2005 Oct 26.

Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging.

Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, Capurso A, Panza F.

Melanoma growth is reduced in fat-1 transgenic mice: Impact of omega-6/omega-3 essential fatty acids

Shuhua Xia*, Yan Lu†, Jingdong Wang*, Chengwei He*, Song Hong†, Charles N. Serhan†, and Jing X. Kang**

*Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA 02114; and †Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115

An important nutritional question as to whether the ratio of omega-6 (n-6) to omega-3 (n-3) fatty acids plays a role in tumorigenesis remains to be clarified in well qualified experimental models. The recently engineered fat-1 mice, which can convert n-6 to n-3 fatty acids and have a balanced ratio of n-6 to n-3 fatty acids in their tissues and organs independent of diet, allow carefully controlled studies to be performed in the absence of potential confounding factors of diet and therefore are a useful model for elucidating the role of n-6/n-3 fatty acid ratio in tumorigenesis. We implanted mouse melanoma B16 cells into transgenic and WT littermates and examined the incidence of tumor formation and tumor growth rate. The results showed a dramatic reduction of melanoma formation and growth in fat-1 transgenic mice. The level of n-3 fatty acids and their metabolite prostaglandin E₃ (PGE₃) were much higher (but the n-6/n-3 ratio is much lower) in the tumor and surrounding tissues of fat-1 mice than that of WT animals. The phosphatase and tensin homologue deleted on the chromosome 10 (PTEN) gene was significantly up-regulated in the fat-1 mice. *In vitro* experiments showed that addition of the n-3 fatty acid eicosapentaenoic acid or PGE₃ inhibited the growth of B16 cell line and increased the expression of PTEN, which could be partially attenuated by inhibition of PGE₃ production, suggesting that PGE₃ may act as an antitumor mediator. These data demonstrate an anticancer (antimelanoma) effect of n-3 fatty acids through, at least in part, activation of PTEN pathway mediated by PGE₃.

J Lunn, JE Theobald
 Brit Nutr Found,
 Nutrition bulletin 31, 2006

Table 2 Fat in the diet (g fat/100 g food)

| | Total fat g/100 g | MUFA g/100 g | <i>cis</i> -PUFA g/100 g | |
|----------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| | | | <i>n</i> -3 | <i>n</i> -6 |
| Cod liver oil | 99.9 | 44.60 | 24.40 | 3.50 |
| Olive oil | 99.9 | 73.00 | 0.70 | 7.50 |
| Vegetable oil (blended) | 99.9 | 53.20 | 6.50 | 23.26 |
| Margarine | 84.4 | 19.92 | 1.29 | 8.33 |
| Butter | 82.2 | 18.48 | 1.41 | 2.27 |
| Polyunsaturated spread | 68.5 | 15.12 | 0.16 | 33.40 |
| Peanuts | 46.0 | 22.03 | 0.35 | 12.75 |
| Cheese (cheddar) | 32.7 | 7.14 | 0.99 | 0.77 |
| Chocolate (milk) | 30.7 | 9.45 | 0.09 | 1.02 |
| Biscuits (digestives) | 20.3 | 7.37 | 0.09 | 1.86 |
| Avocados | 19.3 | 14.50 | 0.07 | 1.16 |
| Cream (single) | 19.1 | 4.54 | 0.11 | 0.49 |
| Cakes (sponge) | 16.7 | 5.51 | 0.31 | 0.81 |
| Eggs | 11.2 | 4.31 | 0.08 | 1.61 |
| Chips | 11.0 | 2.69 | 0.01 | 0.16 |
| Lamb (raw, lean) | 8.0 | 2.58 | 0.16 | 0.28 |
| Oil-rich fish, e.g. salmon | 7.8 | 3.23 | 1.85 | 0.27 |
| Beef (raw, lean) | 4.3 | 1.76 | 0.07 | 0.17 |
| Pork (raw, lean) | 4.0 | 1.50 | 0.09 | 0.61 |
| Whole milk | 4.0 | 0.93 | 0.02 | 0.10 |
| Chicken (white meat) | 3.7 | 1.58 | 0.13 | 0.60 |
| Yogurt (whole milk) | 3.0 | 0.71 | 0.05 | 0.07 |
| White bread | 1.9 | 0.25 | 0.04 | 0.62 |
| Semi-skimmed milk | 1.7 | 0.39 | 0.01 | 0.05 |
| White fish, e.g. cod | 0.7 | 0.08 | 0.26 | 0.02 |

Source: FSA (2002).

MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

Table 11 Percentage contribution of the main sources of fat intake in the UK adult diet

| | Total fat | | SFA | | <i>trans</i> -PUFA | | MUFA | | <i>n</i> -3 PUFA | | <i>n</i> -6 PUFA | |
|---------------------------|-----------|----|-----|----|--------------------|----|------|----|------------------|----|------------------|----|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Cereals & cereal products | 19 | 20 | 17 | 19 | 25 | 26 | 17 | 18 | 17 | 16 | 20 | 20 |
| Milk & milk products | 14 | 15 | 23 | 25 | 15 | 16 | 9 | 11 | 4 | 4 | 2 | 3 |
| Fat spreads | 12 | 11 | 12 | 11 | 19 | 17 | 12 | 11 | 7 | 6 | 15 | 12 |
| Meat & meat products | 25 | 20 | 25 | 19 | 23 | 18 | 30 | 24 | 19 | 14 | 20 | 16 |
| Fish & fish dishes | 3 | 4 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 13 | 16 | 4 | 5 |
| Potatoes & savoury snacks | 10 | 10 | 7 | 7 | 7 | 6 | 11 | 12 | 17 | 16 | 13 | 13 |

Source: Henderson *et al.* (2002).

M, male; F, female; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SFA, saturated fatty acid.

Table 12 Percentage contribution of the main sources of fat intake in the diet of UK children

| | Total fat | | SFA | | <i>trans</i> -PUFA | | MUFA | | <i>n</i> -3 PUFA | | <i>n</i> -6 PUFA | |
|---------------------------|-----------|----|-----|----|--------------------|----|------|----|------------------|----|------------------|----|
| | B | G | B | G | B | G | B | G | B | G | B | G |
| Children aged 4–10 years | | | | | | | | | | | | |
| Cereals & cereal products | 23 | 22 | 23 | 22 | 33 | 32 | 19 | 20 | 17 | 16 | 23 | 22 |
| Milk & milk products | 18 | 18 | 27 | 27 | 18 | 20 | 13 | 16 | 5 | 6 | 3 | 3 |
| Fat spreads | 9 | 10 | 8 | 8 | 12 | 13 | 8 | 8 | 7 | 7 | 18 | 18 |
| Meat & meat products | 17 | 17 | 15 | 15 | 14 | 14 | 22 | 20 | 15 | 15 | 16 | 16 |
| Fish & fish dishes | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 5 | 7 | 3 | 3 |
| Potatoes & savoury snacks | 18 | 18 | 13 | 13 | 9 | 8 | 21 | 21 | 33 | 35 | 26 | 27 |
| Children aged 11–18 years | | | | | | | | | | | | |
| Cereals & cereal products | 22 | 21 | 21 | 21 | 27 | 38 | 19 | 22 | 18 | 16 | 22 | 21 |
| Milk & milk products | 13 | 13 | 21 | 20 | 14 | 15 | 10 | 11 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| Fat spreads | 9 | 9 | 7 | 8 | 12 | 13 | 8 | 7 | 6 | 6 | 15 | 15 |
| Meat & meat products | 22 | 19 | 21 | 18 | 19 | 16 | 26 | 20 | 17 | 15 | 18 | 16 |
| Fish & fish dishes | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 5 | 2 | 2 |
| Potatoes & savoury snacks | 18 | 21 | 13 | 16 | 11 | 12 | 21 | 23 | 35 | 40 | 27 | 31 |

Source: Gregory & Lowe (2000).

B, boys; G, girls; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SFA, saturated fatty acid.

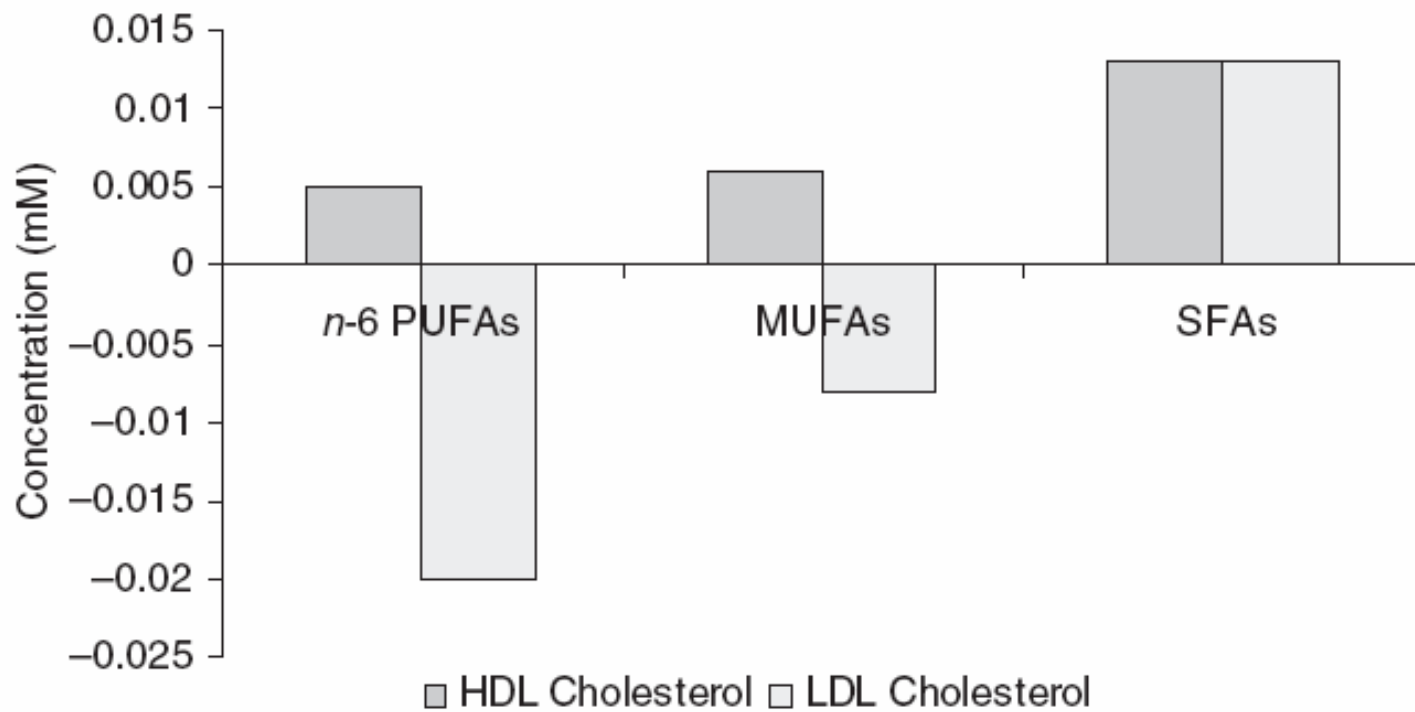


Figure 9 Change in the concentration of HDL- and LDL cholesterol when 1% energy as carbohydrate is replaced by that of *n*-6 PUFAs, MUFAs or SFAs (Clarke *et al.* 1997). HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SFA, saturated fatty acid.

Kardiovaskulární onemocnění

Key points:

Unsaturated fatty acids and cardiovascular disease

- CVD, characterised by hardening and narrowing of blood vessels and/or the development of blood clots, is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide.
- The precise mechanisms by which unsaturated fatty acids reduce CVD risk are as yet unclear. Numerous mechanisms whereby dietary fatty acids could influence the progression of CVD and its risk factors have been identified. These include effects on blood lipid levels, blood pressure, inflammatory response, arrhythmia and endothelial function, along with many other effects, both known and as yet undefined.
- An elevated plasma LDL cholesterol concentration is a well-established risk factor for CVD. Replacing SFAs by either MUFAs or *n*-6 PUFAs reduces LDL cholesterol, thus reducing the risk of CVD. Unsaturated fatty acids, such as LA or MUFAs, also raise HDL cholesterol, which assists in the removal of TAGs from the bloodstream. So it is prudent to replace SFAs with a mix of *n*-6 PUFAs and MUFAs in order to ensure that an appropriate balance of fatty acids is consumed.
- There is strong supportive, but not yet conclusive evidence that long chain *n*-3 PUFAs found in fish oils protect against fatal heart disease, and population-wide dietary recommendations have been made to support this.
- Evidence is mounting on the role that the *n*-3 PUFA ALNA may play in preventing the progression of CVD, although it is currently unclear what, if any, association exists between ALNA intake and CVD risk.

Key points:

Unsaturated fatty acids and diabetes

- Fatty acids have an effect on a number of different metabolic pathways, including those involved with glycaemic control.
- Dietary recommendations for individuals with diabetes are to consume a low saturated fat diet because of the increased risk of developing CVD on diets high in SFAs.
- High-MUFA diets have been associated with improvements in glycaemic control. However, currently there is insufficient evidence to make dietary recommendations.

Diabetes

Table 14 European Recommendations of the Diabetes Nutrition Study Group related to dietary fat

Saturated and *trans*-unsaturated fatty acids should provide under 10% total daily energy. A lower intake (<8% energy) may be beneficial if LDL cholesterol is elevated.

Oils rich in MUFAs are useful fat sources and depending on individual preferences, MUFA may provide 10–20% of total energy, provided that total fat intake does not contribute more than 35% of total energy.

PUFAs should not exceed 10% of total daily energy.

Total fat intake should not exceed 35% of total energy.

For those who are overweight, fat intake below 30% may facilitate weight loss. Consumption of two to three servings of fish (preferably oil-rich fish) each week and plant sources of *n*-3 PUFAs (e.g. rapeseed oil, soybean oil, nuts and some green leafy vegetables) will help ensure an adequate intake of *n*-3 PUFAs.

Cholesterol intake should not exceed 300 mg/day and be further reduced if LDL cholesterol is raised.

Source: Mann *et al.* (2004).

LDL, low density lipoprotein; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

Zánětlivá onemocnění

Key points:

Unsaturated fatty acids and inflammatory conditions

- There are a number of inflammatory conditions, such as asthma, Crohn's disease and arthritis, that could potentially be alleviated by dietary modification.
- The fatty acid composition of cell membranes can be altered by both *n*-3 and *n*-6 PUFAs, and this results in reduced inflammatory activity. However, whether this effect brings about a significant reduction in clinical symptoms is still unclear.
- There is a clear need for more carefully designed and controlled clinical trials in the therapeutic application of unsaturated fatty acids for the potential management of inflammatory conditions.
- To date, beneficial effects are only observed with very high intakes of unsaturated fatty acids, which would realistically only be achievable by supplementation.

Nádorová onemocnění

Key points:

Unsaturated fatty acids and cancer

- Unsaturated fatty acids, namely, *n*-3 PUFAs and MUFAs, may be associated with a reduced risk of developing certain cancers, including cancers of the colon, breast and prostate.
- However, the level of evidence is not deemed sufficient by authoritative bodies, such as the WCRF, WHO and the Department of Health, to make any specific dietary recommendations on individual fatty acids and cancer risk.
- Instead, it is prudent to eat a healthy balanced diet that contains plenty of fruit, vegetables and high-fibre, starchy foods, and to try to keep to a healthy weight.

Vývoj plodu a novorozence

Key points:

Unsaturated fatty acids in fetal and infant development

- It is important that pregnant women have an adequate supply of the long chain *n*-3 PUFAs before and throughout pregnancy to support normal growth, neurological development and cognitive function of the growing fetus. As *n*-6 PUFAs are more abundant in the diet, achieving an adequate intake is less problematic.
- The PUFA status of the infant is highly correlated with that of the mother.
- Increasing fish consumption beyond two servings of oil-rich fish per week or relying on fish oil supplementation is not appropriate during pregnancy due to the potential problems associated with heavy metal contamination of fish, or the high vitamin A levels in some fish oil supplements.
- The increased requirements for DHA and AA during pregnancy and lactation will not be met solely by endogenous synthesis from ALNA and LA; dietary supply is also important.
- Breastmilk is a source of DHA and AA, and PUFA-supplemented infant formulas are now available.
- It is possible that the EFA status of the baby may affect visual acuity and cognitive performance during infancy.

Poznávací funkce a chování

Key points:

Unsaturated fatty acids and cognitive function and behaviour

- Brain cells are especially rich in the long chain PUFAs DHA ($n-3$) and AA ($n-6$). This has led to the suggestion that dietary status of these long chain fatty acids might influence cognitive function and behaviour.
- Research in this field is still in its early stages, but there is a small amount of evidence to show improvements in cognitive function following fatty acid supplementation.
- It has been suggested that plasma concentrations of individual or combinations of fatty acids may reflect the incidence of certain mental disorders. The relevance of this still needs to be confirmed.
- Larger-scale, well-designed studies are required to confirm whether there really is a significant improvement in behaviour when the diet is modified.

Key points:

Unsaturated fatty acids and public health

- There is no legal requirement to include information about either total fat or the types of fatty acids on a food label. However, if information is provided, legislation determines the format to be used.
- There is currently no specific legislation to control the use of health claims relating to the fatty acid content of foods. However, an EU Directive is expected imminently which will formally set down the criteria that a product will have to meet in order to make any nutrition or health claim.
- The UK recommendations on fat intakes are in line with those around the world. However, as a population, we need to increase our consumption of long chain *n*-3 PUFAs and decrease SFA intakes.
- Food technologists are looking at ways in which the fatty acid profile of a food can be modified in order to bring dietary improvements without requiring a major change in dietary habits.
- Public health messages surrounding the optimum intakes of fatty acids must be clear and consistent to ensure that a favourable change in the fatty acid profile of the UK diet occurs.

Table 16 Dietary guidelines relating to daily fat consumption (% of energy)

| | USA and Canada | Europe (EURODIET) | FAO/WHO | UK |
|------------------|----------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| Fat | 20–35 | <30 | 35 | <35 |
| <i>n</i> -3 PUFA | 0.6–1.2 | 200 mg DHA/EPA; 2 g ALNA | LA : ALNA = 5:1–10:1 | >0.2 (450 mg DHA/EPA) |
| <i>n</i> -6 PUFA | 5–10 | 4–8 | 4–10 | >1 |

Source: DH (1991); FAO (1994); FNB (2005); Kafatos & Codrington (1999); SACN/COT (2004).

ALNA, α -linolenic acid; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; LA, linoleic acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

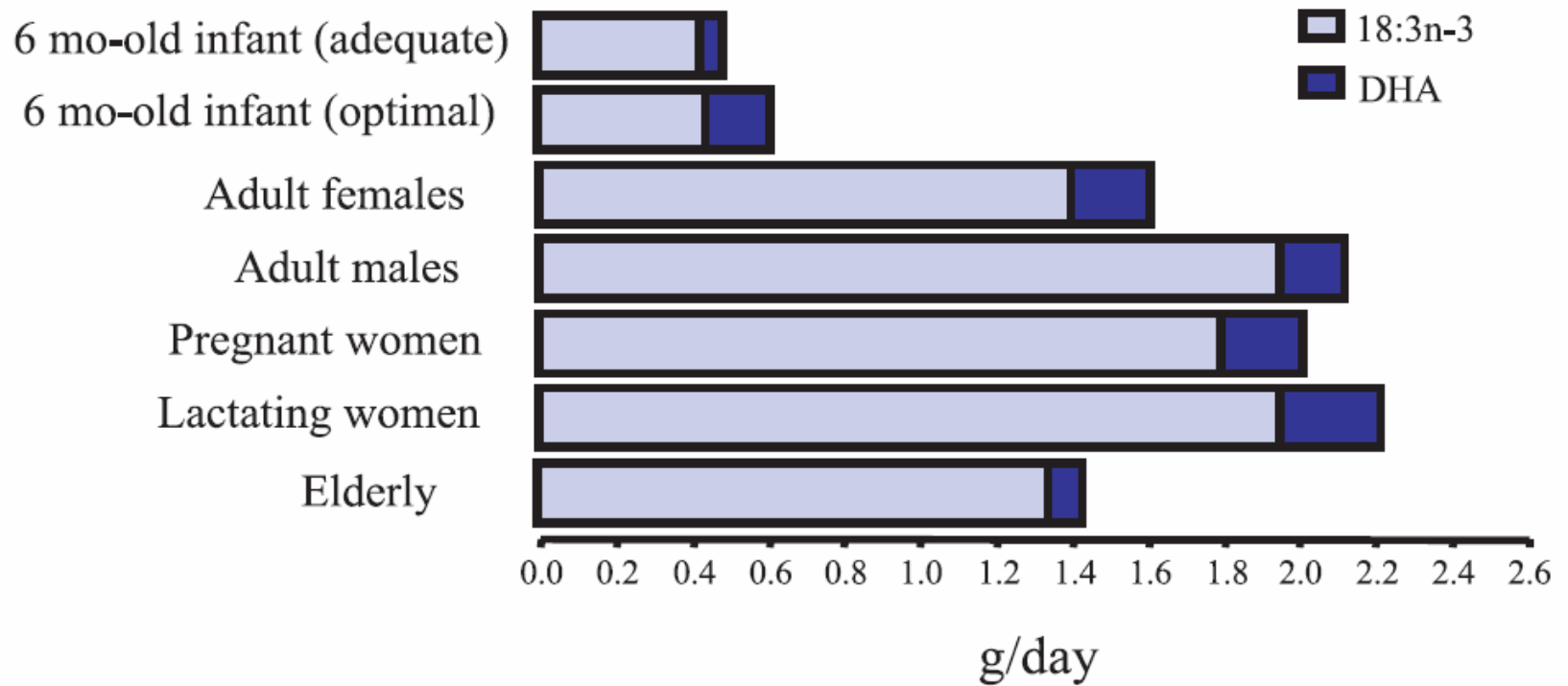


Figure 3. Recommended dietary intakes for n-3 fatty acids ($\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$) throughout life.

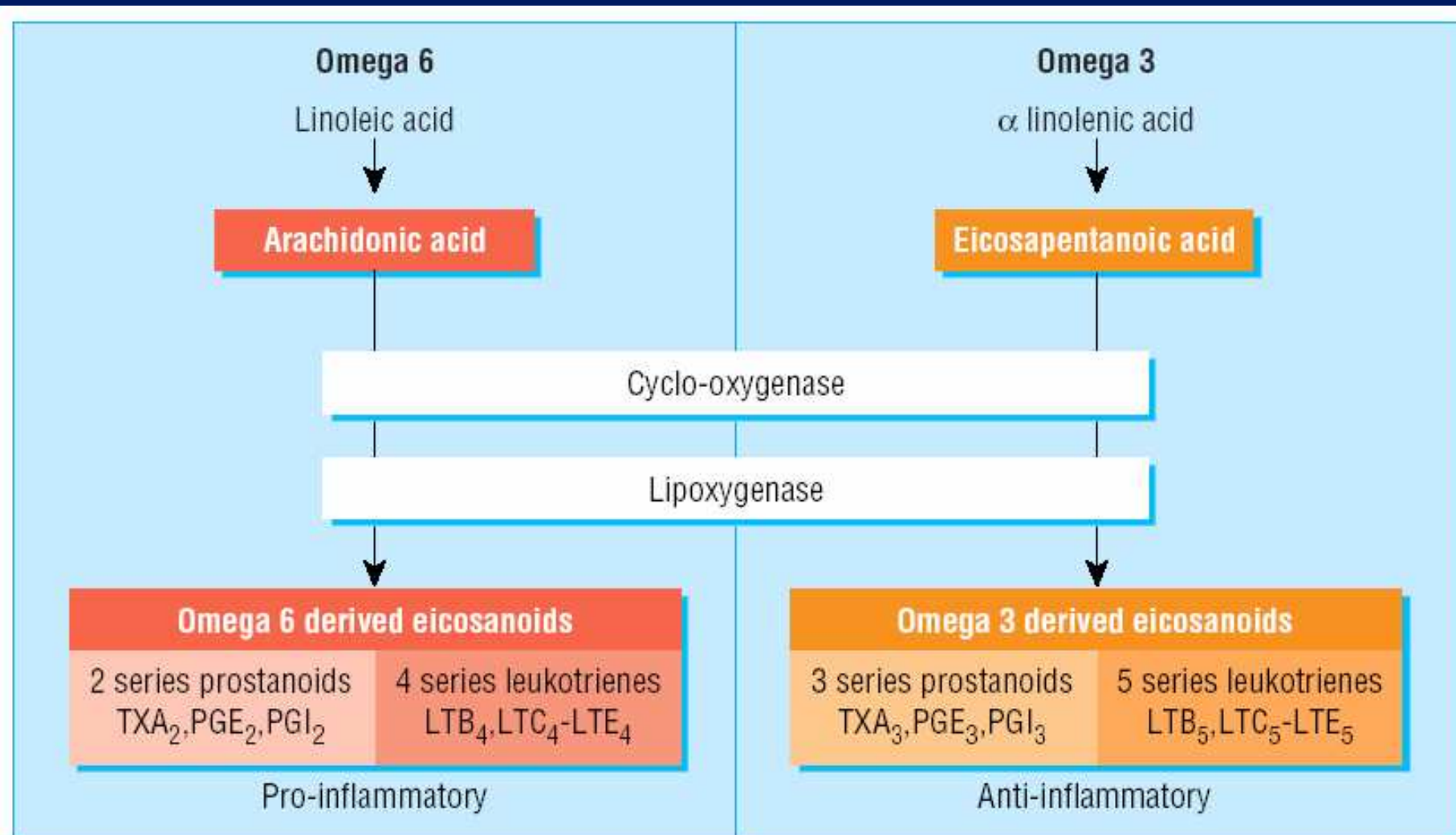


Fig 4 Synthesis of eicosanoids from omega 6 and omega 3 fatty acids. Arachidonic acid and eicosapentanoic acid compete for the cyclo-oxygenase and lipoxygenase enzymes for conversion into eicosanoids. Those derived from arachidonic acid are pro-inflammatory and pro-aggregatory, whereas those derived from omega 3 fatty acids are anti-inflammatory and inhibit platelet aggregation

Table 2 Content of omega 3 fatty acids of selected fish and seafood (adapted from the guidelines of the American Heart Association²³)

| | | EPA+DHA content (g) per 100 g serving of fish (edible portion) | Amount of fish (in g) required to provide 1 EPA+DHA |
|-----------------------|---------------|--|---|
| Tuna (fresh) | tuňák | 0.28-1.51 | 66-357 |
| Atlantic salmon | losos | 1.28-2.15 | 42.5-70.9 |
| Mackerel | makrela | 0.4-1.85 | 54-250 |
| Atlantic herring | sleď | 2.01 | 50 |
| Rainbow trout | pstruh duhový | 1.15 | 87 |
| Sardines | sardinka | 1.15-2 | 50-87 |
| Halibut | platýz | 0.47-1.18 | 85-213 |
| Tuna (canned) | | 0.31 | 323 |
| Cod | treska | 0.28 | 357 |
| Haddock | | 0.24 | 417 |
| Catfish | sumec | 0.18 | 556 |
| Flounder or sole | mořský jazyk | 0.49 | 204 |
| Oyster | ústřice | 0.44 | 227 |
| Shrimp | krevety | 0.32 | 313 |
| Scallop | mušle | 0.2 | 500 |
| Cod liver oil capsule | tr. játra | 0.19 | 5 |
| Omacor (Pronova) | | 0.85 | 1 |

EPA=eicosapentanoic acid, DHA=docosahexanoic acid.

Omega 3 content varies markedly depending on species, season, diet, and packaging and cooking methods, and the figures above are therefore rough estimates.

Additional educational resources

Websites

www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/—USDA Nutrient Data Laboratory, a database with online search function to find the omega 3 content of various foods

www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/fsis40_2003.pdf—Food Standards Agency UK, provides data on mercury content of various fish and advice on safe consumption for pregnant women and women of childbearing potential.

Reviews

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for the prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78

Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(suppl 3):S14-9.

Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl 3):S640-6.

American Journal of Clinical Nutrition 2000;71(suppl 1)—dedicated to fish oils and omega 3 fatty acids. Twenty articles covering a range of subjects from current intake and biological actions through to effects on a wide range of medical conditions.

For patients

Omega 3 Information Service. A wealth of well balanced information about omega 3 fatty acids; including their effects on medical conditions apart from coronary heart disease (www.omega-3info.com/)

British Nutrition Foundation. Charitable organisation promoting healthy eating through impartial interpretation of nutritional knowledge and advice (www.nutrition.org.uk/)

Vše, co chcete vědět o lipidech

<http://www.cyberlipid.org/>

<http://www.fatsoflife.com/>

XXXXTuky z potravy ovlivňují počátek a rozvoj řady onemocnění včetně nádorových. Existují v zásadě dvě úrovně ovlivnění:

změny složení mastných kyselin (MK) v buněčných membránách
přímá kontrola procesů v jádře na úrovni transkripce genů

n-3 a n-6 PUFA jsou metabolicky i funkčně odlišné. Jejich rovnováha je důležitá pro homeostázu a normální vývoj. Zatímco proteiny jsou geneticky determinovány, složení buněčné membrány s ohledem na PUFAs je z velké části závislé na příjmu z potravy.

Protože obsah MK v tucích z potravy je určující pro složení MK v membráně, je řada buněčných funkcí jako je aktivita membránových enzymů a přenašečů, vazba hormonů, mechanismy signálové transdukce atd. závislá na tucích přijímaných potravou.

n-3 a n-6 PUFA mohou účinně a přímo řídit transkripci specifických genů (např. geny kódující lipogenní proteiny, delta desaturázy atd.).

Tak může příznivý a nepříznivý účinek tuků na různé choroby zahrnovat kombinaci interaktivních regulačních mechanismů:

akutní, rychlá a přímá regulace exprese genů

dlouhodobá adaptivní modulace složení membrán, která může přímo ovlivnit příjem a přenos signálů hormonů, cytokinů, produkci eikosanoidů apod.

Během průmyslové revoluce se drasticky poměr n-6:n-3 PUFA.

V tzv. západní dietě je dnes místo 1:1 až 10-25:1.

GENOMICS + PROTEOMICS = CYTOMICS

METABOLOMICS

LIPIDOMICS

vědecké směry od mapování vnitřního spektra lipidů v biologických systémech k popisu funkce a metabolismu jednotlivých lipidů.

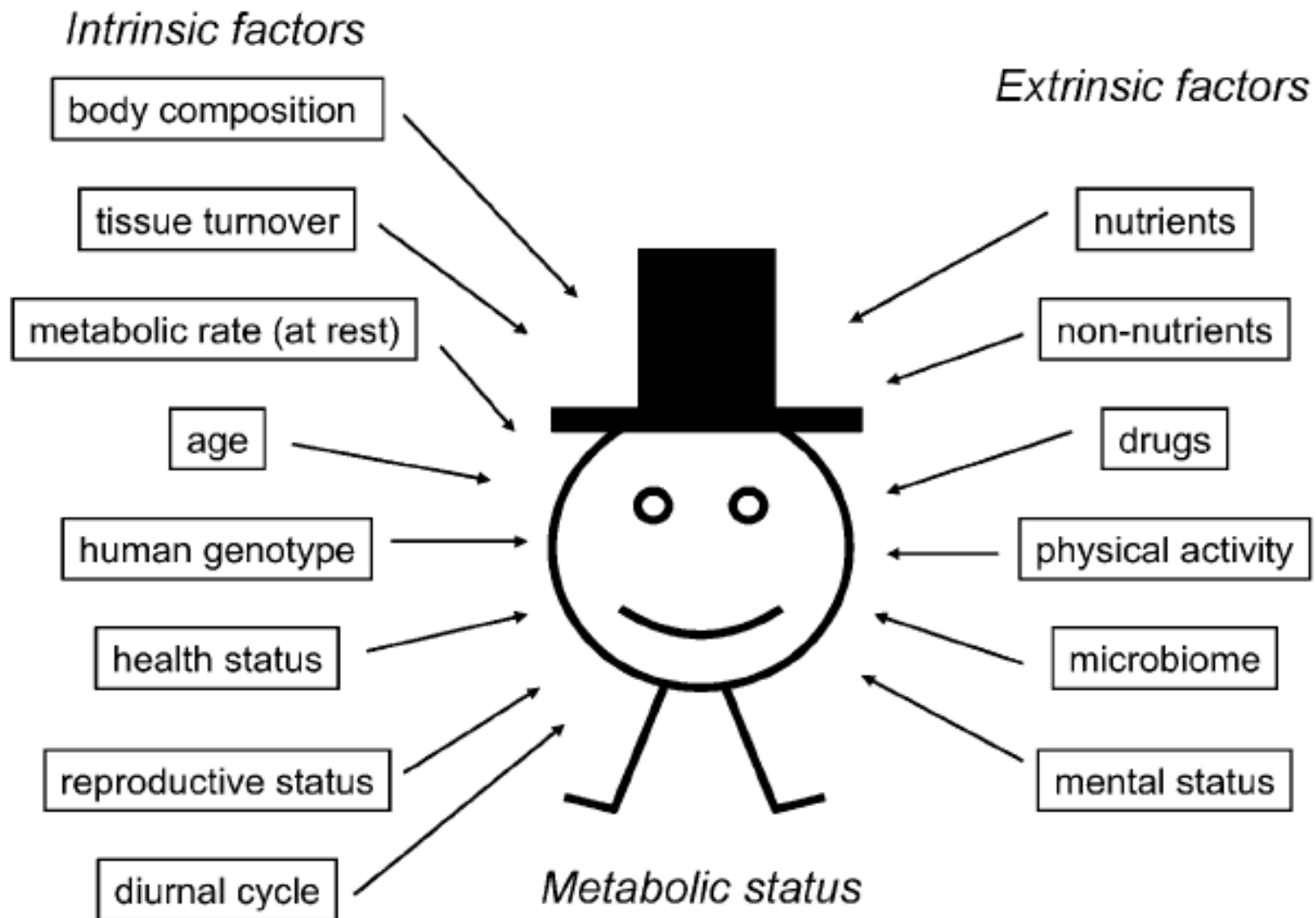


Figure 3 Intrinsic and extrinsic factors that affect the metabolic status of the human. The status of these can be measured using metabolomics.

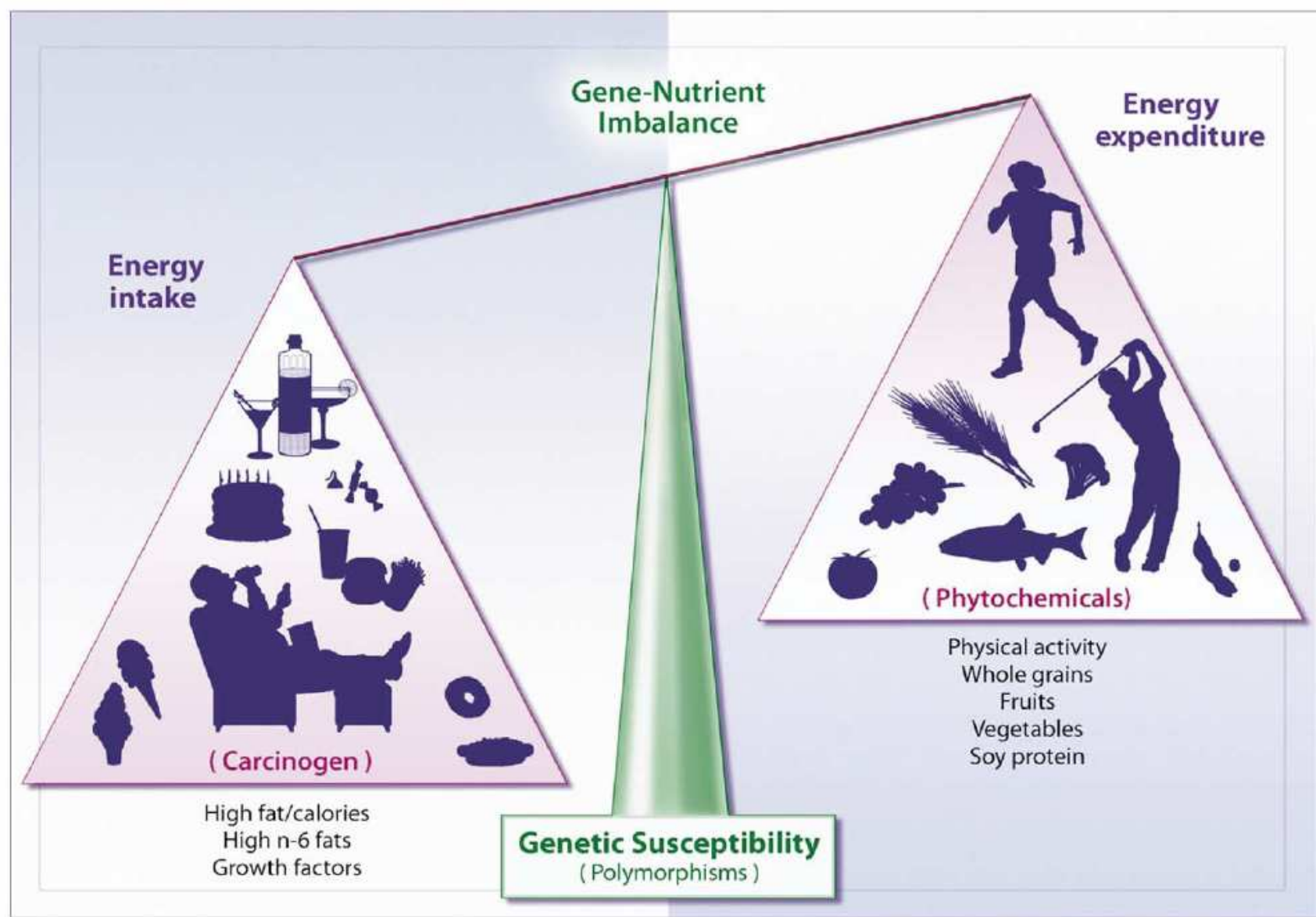


Figure 4. Certain genetic polymorphisms can shift the balance of energy intake and energy expenditure and thereby influence bioenergetics and obesity. Higher energy intakes, a low polyunsaturated-to-saturated fat ratio, insulin resistance, and a sedentary lifestyle leading to obesity are risk factors for chronic diseases, such as heart disease, diabetes, and cancer, depicted when the scale is sloping downward. The right side of the scale portrays lifestyle including physical activity and a diet rich in whole grains, fruits, vegetables, and soy protein, which are associated with less risk for obesity and chronic disease. Gene-nutrient imbalances may explain the morbidity and mortality associated with obesity.

PREVENCE

Epidemiologické studie – snížená incidence nádorů (kolonu) v populacích konzumujících velké množství ω -3 VNMK z mořské stravy

Experimentální studie

- ω -3 VNMK inhibují karcinogeny-indukovanou karcinogenezi
- redukují růst transplantovaných nádorů u laboratorních zvířat
- snižují proliferaci a indukují apoptózu u nádorových buněk kolonu *in vitro*.

Klinické studie – EPA a DHA inhibují proliferaci epiteliálních buněk kolonu u pacientů s adenomy a vysokým rizikem nádorového onemocnění

TERAPIE

Při **chirurgických zákrocích** předoperační perorální nebo pooperační enterální či parenterální dieta s ω -3 VNMK zlepšuje postoperační zánětlivou a imunitní odpověď a snižuje infekci.

Dieta s ω -3 VNMK zlepšuje **nádorovou kachexii a kvalitu života**

Kombinace se standartní terapií (chemoterapie, záření)

- dieta s ω -3 VNMK netoxický způsob zvýšení účinků terapie
- samotné použití ω -3 VNMK užitečný přístup, jestliže je vyloučena toxická standartní terapie.

Prokázány změny ve složení a metabolismu lipidů!!!!

- ▶ v plazmě nádorových pacientů
- ▶ v nádorové tkáni a buňkách ve srovnání s nenádorovými

Zejména snížení obsahu ω -3 VNMK (DHA) ve srovnání s ω -6 (kys. linolová a arachidonová)

Integrovaný pohled na komplexní lipidové interakce, které určují výsledný tzv. LIPIDOM – lipidový profil jednotlivce.

S protekcí určitých typů nádorů (např. prsu) spojen složený indikátor kombinující zvýšené mononenasycené MK a nízký poměr omega6/omega 3. Tento lipidom by se mohl stát templátem pro detekci rizika nádorů prsu ve vztahu k dietě.

(Bougnoux P. et al, Diet, Cancer and Lipidome
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15, 2006)

Složky lipidového metabolismu v buněčných signalizacích

Mediátory a modulátory

Biofyzikální vlastnosti membrán

Lipidový metabolismus

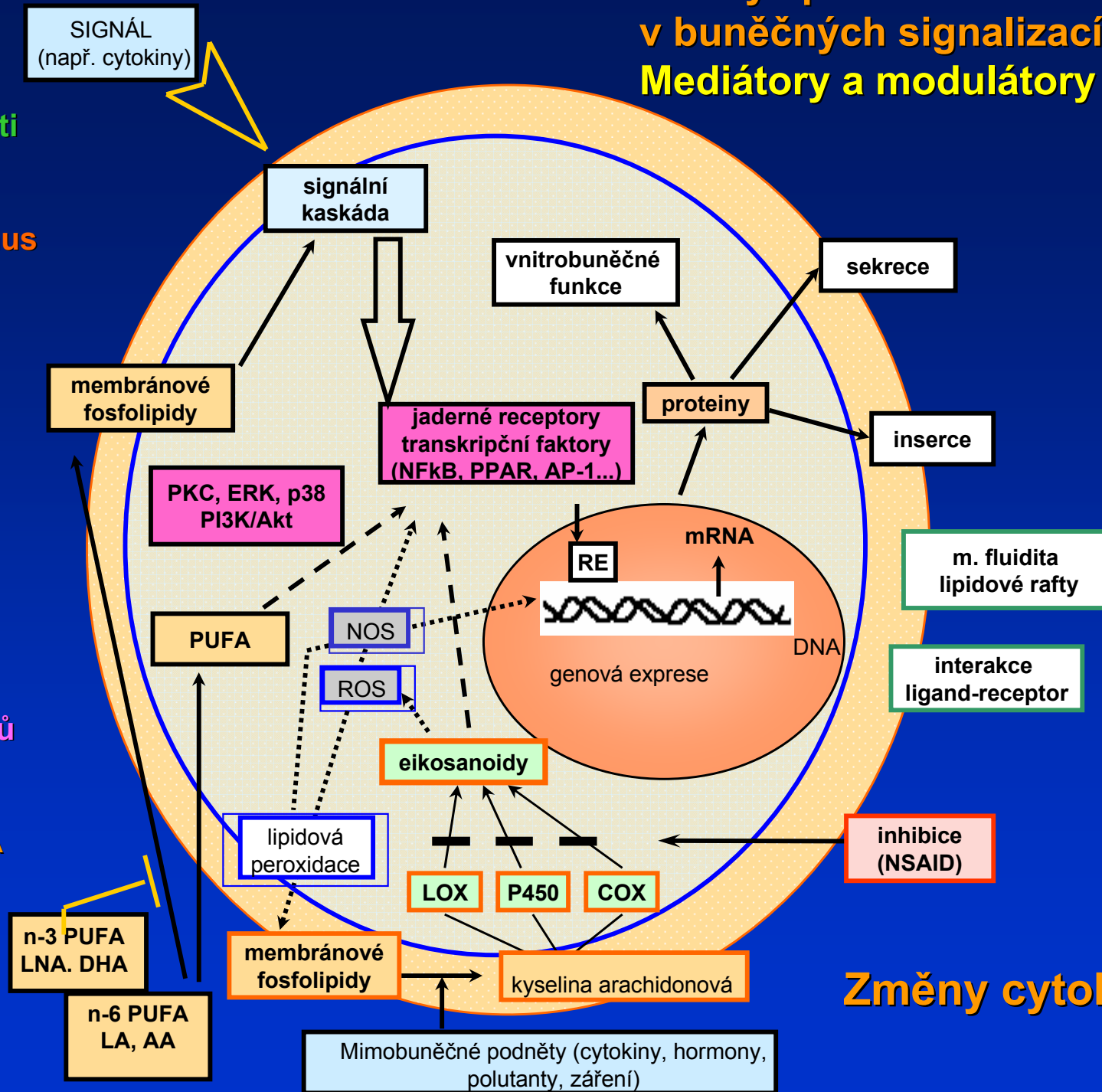
Aktivace fosfolipáz
Uvolňování a metabolizace AA
eikosanoidy

Oxidativní metabolismus

Transdukce signálů

(kinázy, fosfatázy)
Aktivace membrán. i vnitrobun. receptorů – tr. faktorů

Expres proteinů
Expres genů - mRNA



Změny cytokinetiky

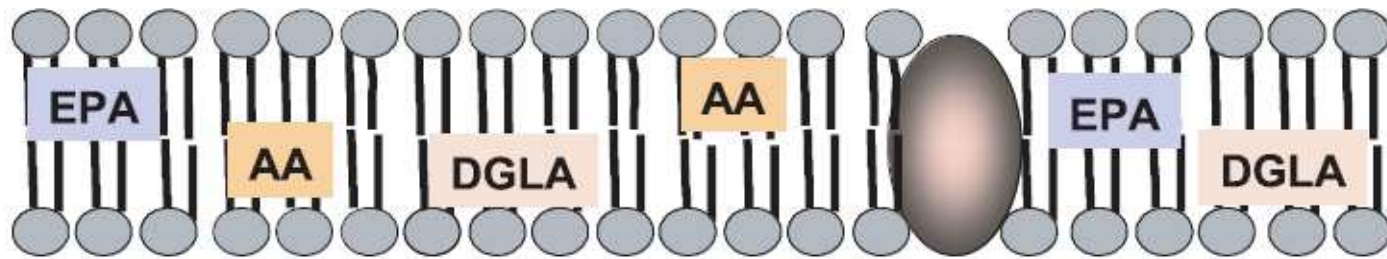
MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY působení ω -3 VNMK

- ▶ změny vlastností buněčných membrán (fluidita, lipidové rafty)
- ▶ suprese biosyntézy eikosanoidů odvozených od AA – změna imunitní odpovědi a modulace zánětu, proliferace, apoptózy, tvorby metastáz a angiogeneze
- ▶ ovlivnění signálové transdukce, aktivity transkripčních faktorů (NF κ B, PPAR γ) a genové exprese – změny metabolismu, buněčného růstu a diferenciaci
- ▶ změny metabolismu estrogenů – redukce estrogeny stimulovaného růstu
- ▶ zvýšená nebo snížená produkce volných radikálů (kyslíku, dusíku)
- ▶ mechanismy zahrnující citlivost k insulinu

Mechanismy potenciálních chemopreventivních účinků n-3 PUFAs

- ▶ mechanismy zahrnující změny biofyzikálních vlastností membrán (fluidita, rozložení lipidů, membránový potenciál atd)
- ▶ suprese biosyntézy eikosanoidů odvozených od kys. arachidonové, což má za následek změněnou imunitní odpověď, modulaci zánětu, buněčné proliferace, diferenciaci, apoptózy, tvorby metastáz a angiogeneze
- ▶ ovlivnění aktivity transkripčních faktorů, exprese genů a signálové transdukce vedoucí ke změnám v metabolismu, růstu a diferenciaci
- ▶ změněný metabolismus estrogenů vedoucí k redukci estrogeny stimulovaného růstu buněk
- ▶ zvýšení nebo snížení tvorby volných radikálů a reaktivních metabolitů kyslíku
- ▶ mechanismy zahrnující citlivost k inzulinu

membrane bilayer



Phospholipase A2



Cyclooxygenase (COX)

5 and 15 Lipoxygenases

Cyclooxygenase

Cyclooxygenase

5 and 15 lipoxygenases

Prostaglandins series 1

Leukotrienes and Lipoxins series 4

Eicosanoids series 2

Eicosanoids series 3

Leukotrienes and Lipoxins series 5

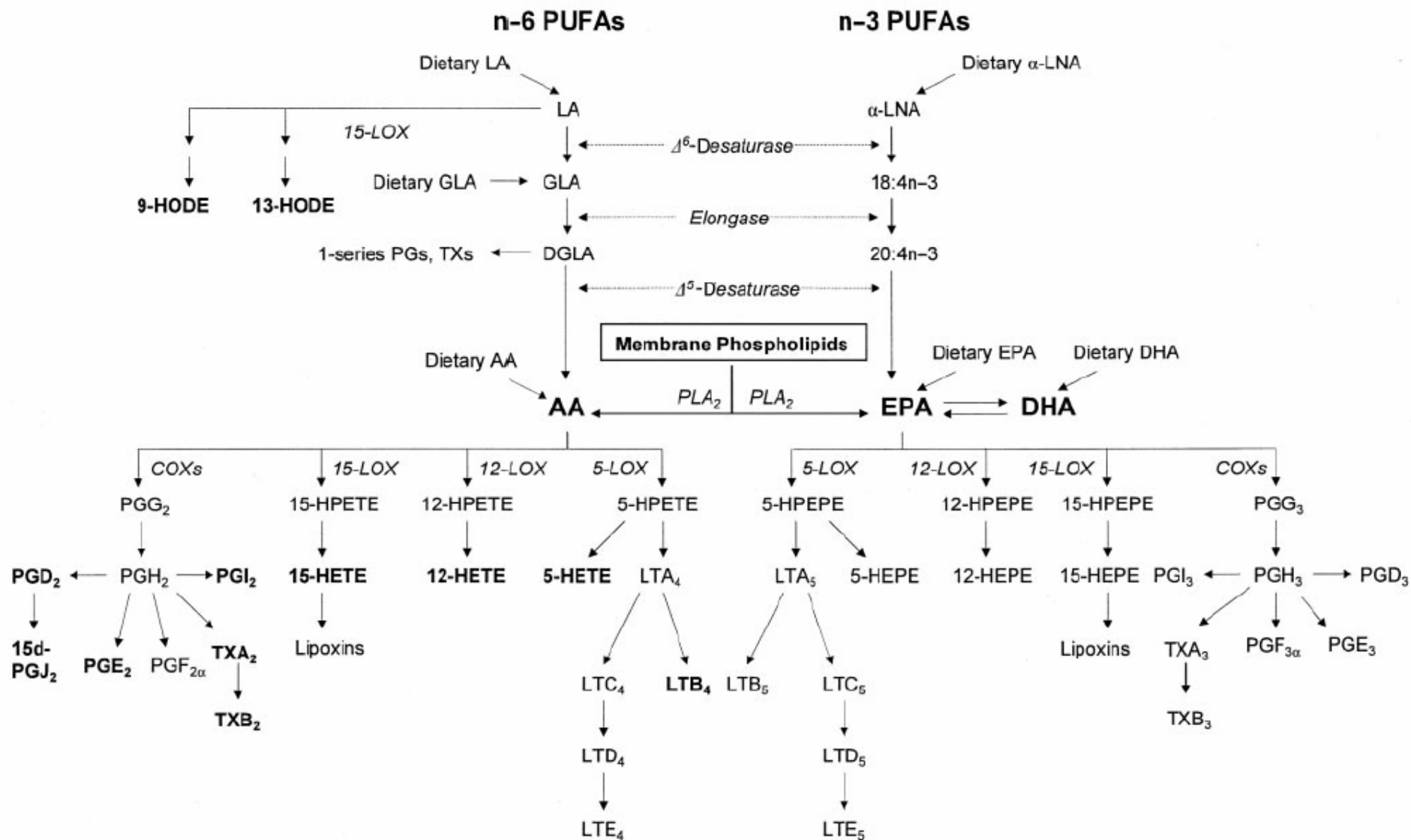


FIGURE 1. Overview of the metabolism of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) into eicosanoids involved in inflammation and carcinogenesis. The names of these eicosanoids are shown in bold. LA, linoleic acid (18:2n-6); α-LNA, α-linolenic acid (18:3n-3); GLA, γ-linolenic acid (18:3n-6); DGLA, dihomo-γ-linolenic acid (20:3n-6); AA, arachidonic acid (20:4n-6); EPA, eicosapentaenoic acid (20:5n-3); DHA, docosahexaenoic acid (22:6n-3); PLA₂, phospholipase A₂; LOX, lipoxygenase; COXs, cyclooxygenases (COX-1 and COX-2); 15-HETE, 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid; 12-HETE, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid; 5-HETE, 5-hydroxyeicosatetraenoic acid; HEPE, hydroxyeicosapentaenoic acid; HPETE, hydroperoxyeicosatetraenoic acid; HPEPE, hydroperoxyeicosapentaenoic acid; LT, leukotriene; HODE, hydroxyoctadecadienoic acid; PG, prostaglandin; TX, thromboxane.

Epidemiologické, klinické a laboratorní studie poukazují na důležitost množství a druhu konzumovaných tuků v etiologii a přežívání některých druhů nádorů (zvláště prsu, kolonu a prostaty).

Zatímco nasycené mastné kyseliny mohou stimulovat iniciaci karcinogeneze, nenasycené mastné kyseliny mohou působit v promoční a progresivní fázi v dávkové závislosti.

Epidemiologické studie předpokládají, že nízkotuková dieta v kombinaci s nenasyc. MK n-3:n-6 je 1:1 souvisí s nižší mortalitou nádoru prsu a kolonu.

Některé tuky, zvláště s obsahem mononenasycených MK nebo n-3 MK nemají promoční účinky, i když jejich obsah v potravě je vysoký.

Modely nádorů na zvířatech - indukované karcinogeny nebo transplantované nádory. Výsledky ukazují, že n-3 MK snižují výskyt nádorů a snižují rychlost jejich růstu i velikost. Naopak u n-6 MK byl prokázán podpůrný účinek na tvorbu a vývoj nádorů.

n-3 MK v dietě snižují tvorbu PGE2 a zabraňují nebo zpožďují tvorbu transpl. nádorů u lab. zvířat.

Ve studiích s buňkami lidského nádoru prsu na nahých myších měly myši krmené n-3 tukovou dietou méně plicních metastáz, snížený obsah estrogenu a prolaktinu v séru, méně PGE v nádoru a redukovanou konc. m-RNA pro c-myc onkogen v buňkách nádorové tkáně.

Úmrtí na nádory prsu (per 100 000) vs. konzumace ryb

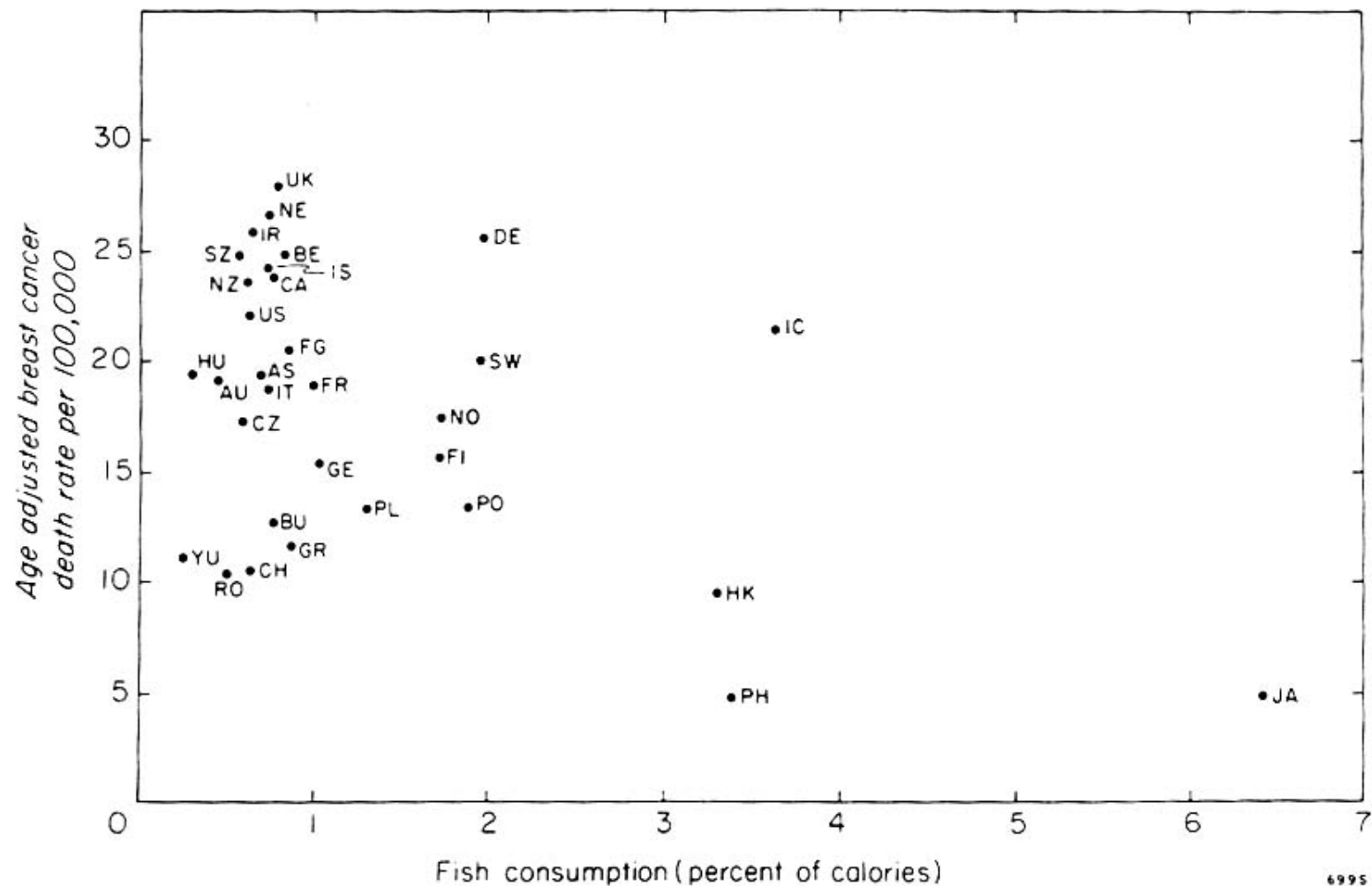
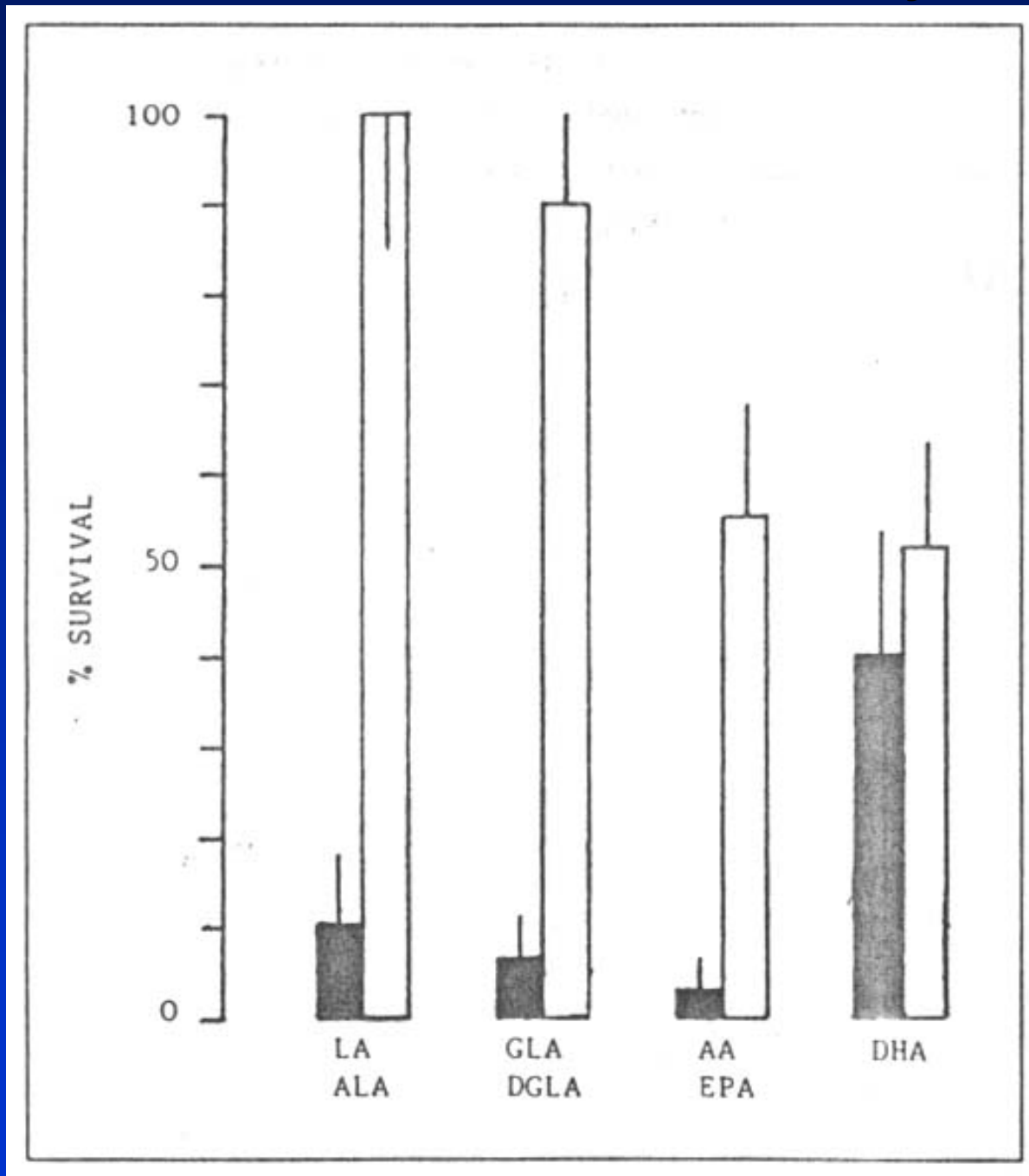


Figure 1. Breast cancer death rate (per 100,000) plotted vs. fish consumption (% of caloric intake). *Points* include Australia (AS), Austria (AU), Belgium (BE), Bulgaria (BU), Canada (CA), Chile (CH), Czechoslovakia (CZ), Denmark (DE), Federal Republic of Germany (FG), Finland (FI), France (FR), German Democratic Republic (GE), Greece (GR), Hong Kong (HK), Hungary (HU), Iceland (IC), Ireland (IR), Israel (IS), Italy (IT), Japan (JA), Netherlands (NE), Norway (NO), New Zealand (NZ), Philippines (PH), Poland (PL), Portugal (PO), Romania (RO), Sweden (SW), Switzerland (SZ), United Kingdom (UK), United States (US), Yugoslavia (YU).

Cytotoxické účinky n-3 and n-6 EFA na nádorové a nenádorové buňky



Účinky LA a OA na růst buněk nádoru prsu

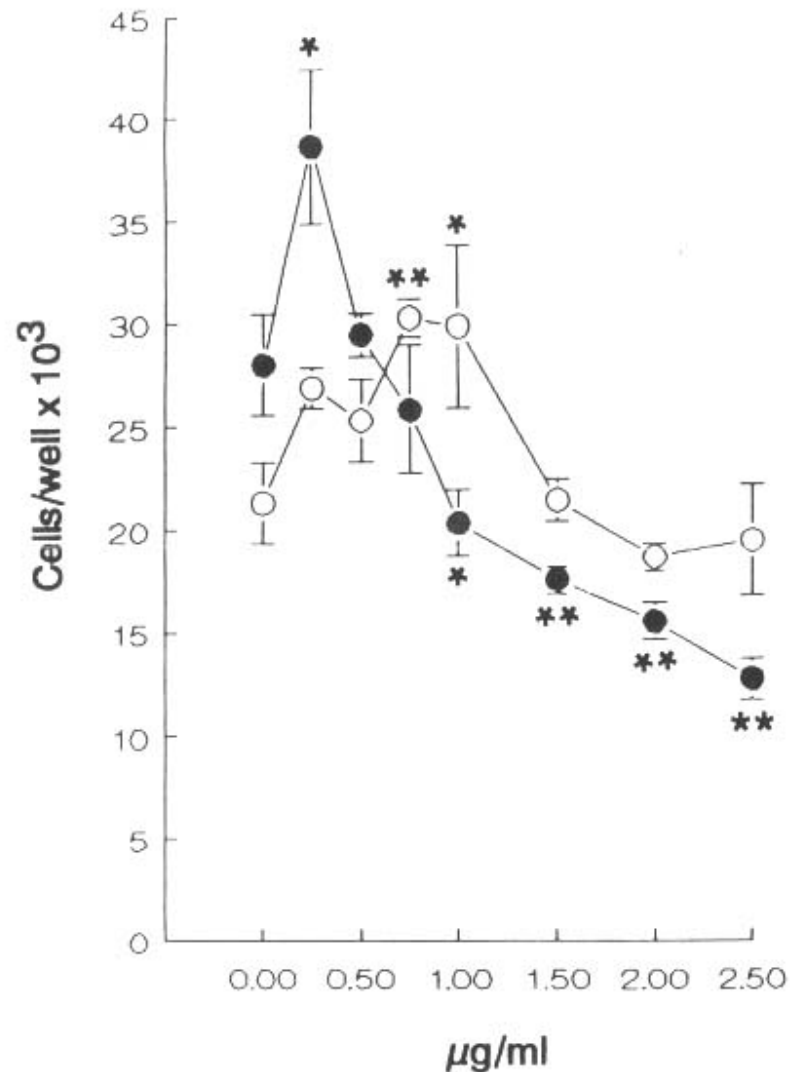
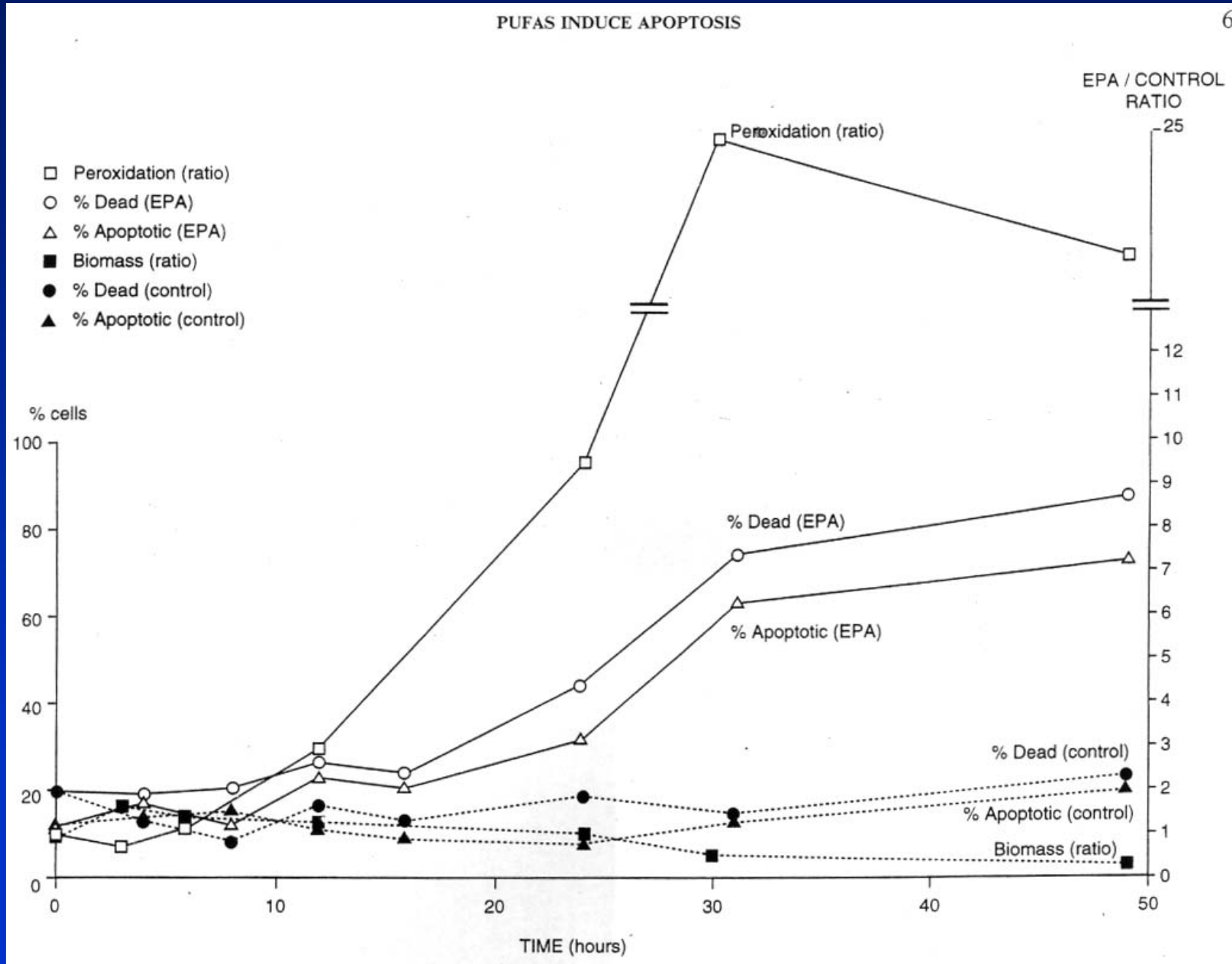


Fig. 1. The effects of LA (○) and OA (●) on growth of the MDA-MB-231 breast cancer cell line. The cells were counted after 6 days. Culture was in serum-free medium containing 1.25 mg/ml of delipidized BSA, and the FAs were added dissolved in ethanol. An equal volume of ethanol was added to the control wells. *Points*, mean values for triplicate wells; *bars*, SE. Statistically significant differences in cell numbers compared with those in the absence of FA addition are: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Časový průběh účinků kyseliny eikosapentaenové (n-3) na buňky



Suprese růstu buněk nádoru prsu EPA a DHA

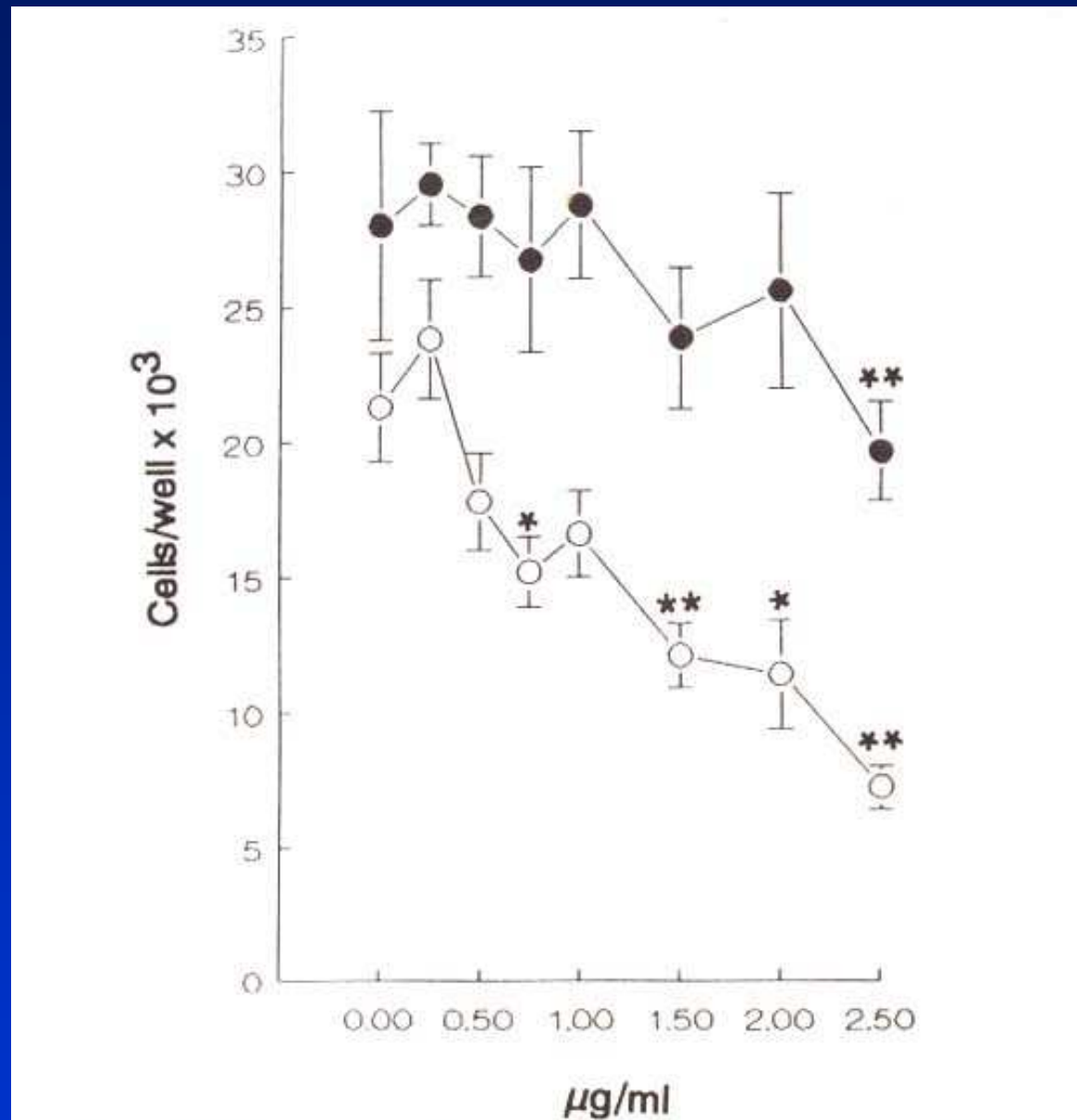


Fig. 2. Suppression of growth of the MDA-MB-231 breast cancer cell line by EPA (●) and DHA (○). Points, mean values for triplicate wells; bars, SE. Cell number reduced significantly compared with control: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Nízké dávky DHA, ale ne EPA, suprimují bazální a EGF-stimulovanou mitogenezi mesangiálních buněk

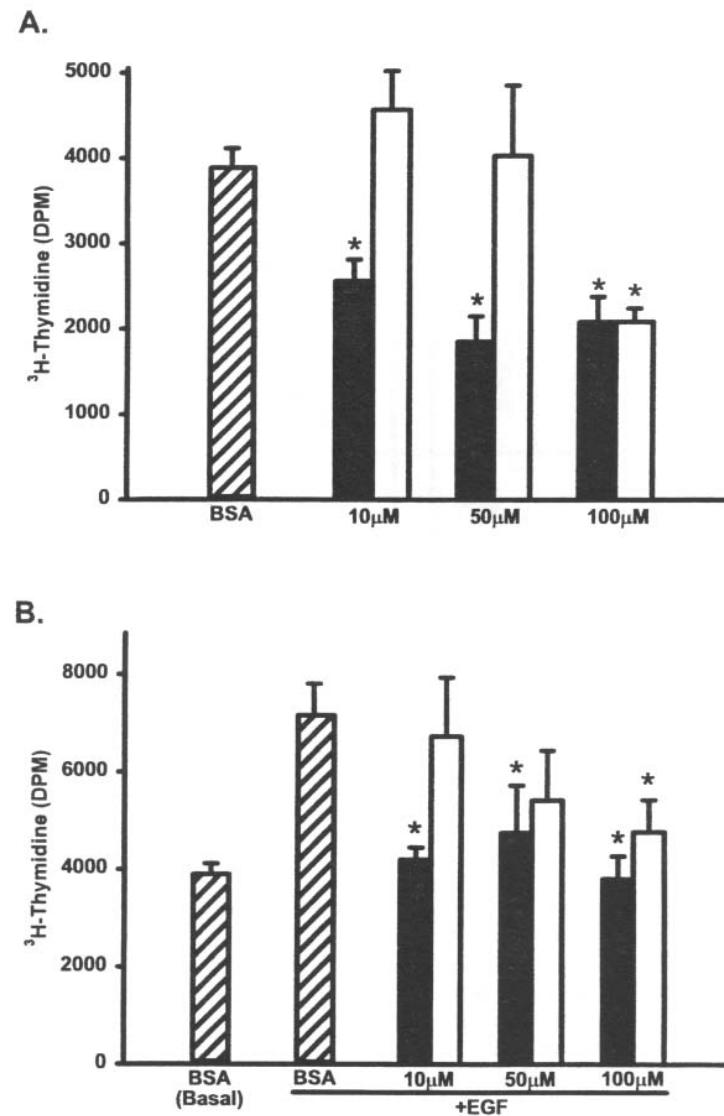
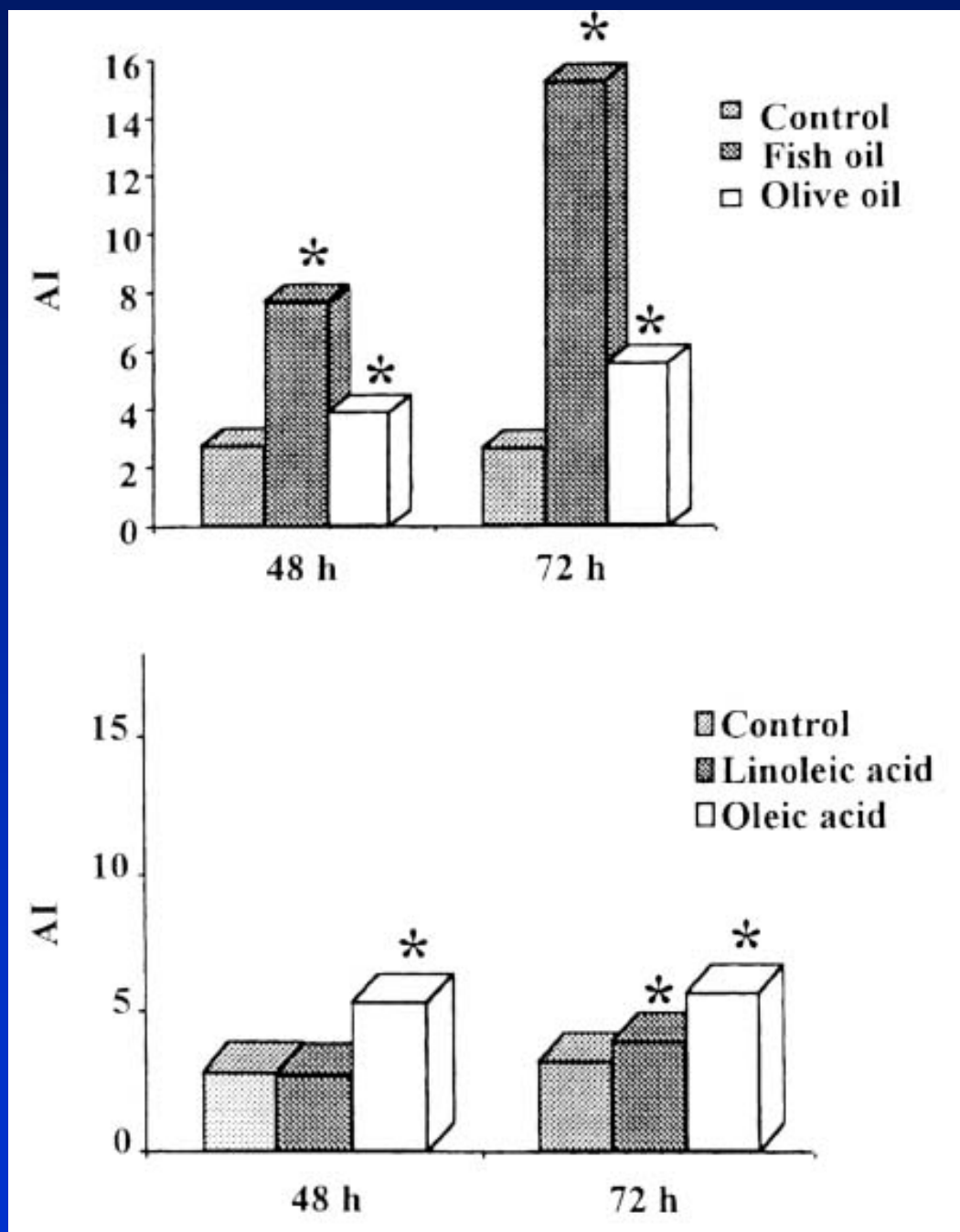
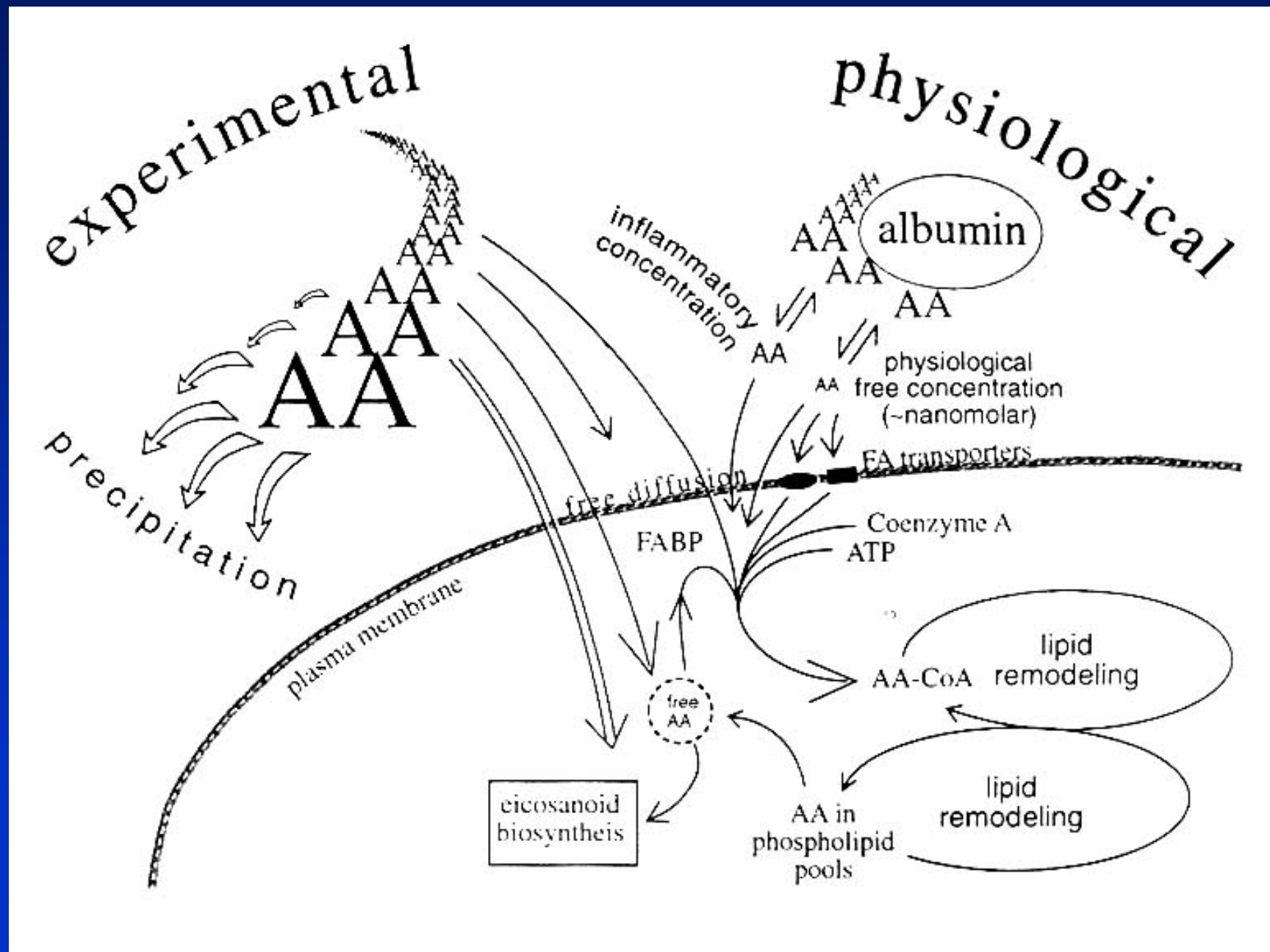


Fig 1. Low dose of DHA, but not EPA, suppresses basal and EGF-stimulated mitogenesis of MC. MC were treated with 10, 50, or 100 μmol/L BSA (hatched bars), DHA (black bars), or EPA (white bars) for 24 hours in the absence (A) or presence (B) of EGF (20 ng/mL) before assessment of [³H]-thymidine uptake. Data expressed as mean ± SEM (n = 3 experiments, each performed in duplicate). *Significantly different from BSA-treated control (A) or EGF-stimulated BSA control (B) (P < .05).

Apoptóza buněk tlustého střeva HT-29 ovlivněných rybím olejem, olivovým olejem, linoleovou a olejovou kyselinou



Koncentrace kyseliny arachidonové pokusné a fyziologické podmínky



Metabolismus kyseliny arachidonové

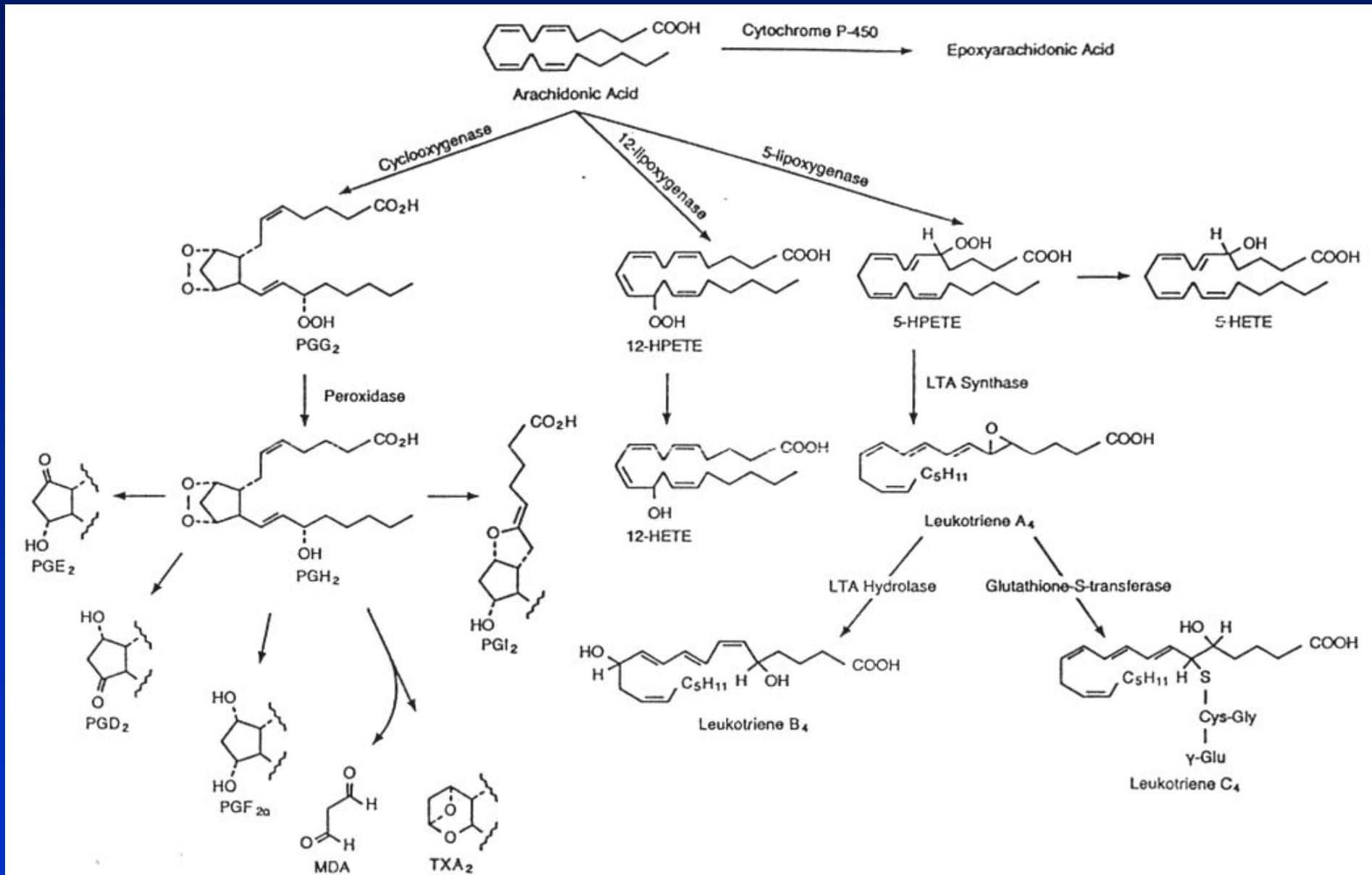
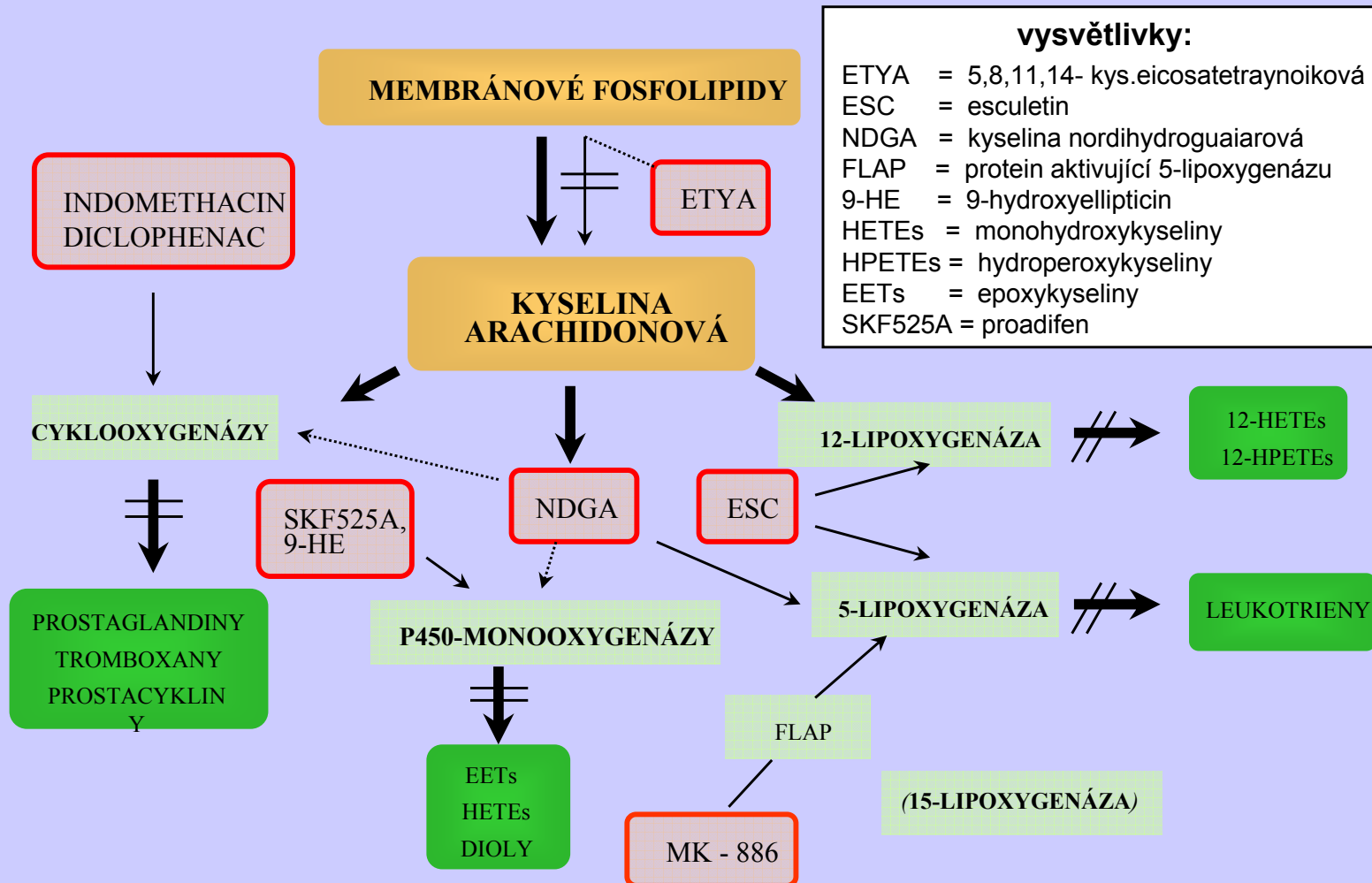
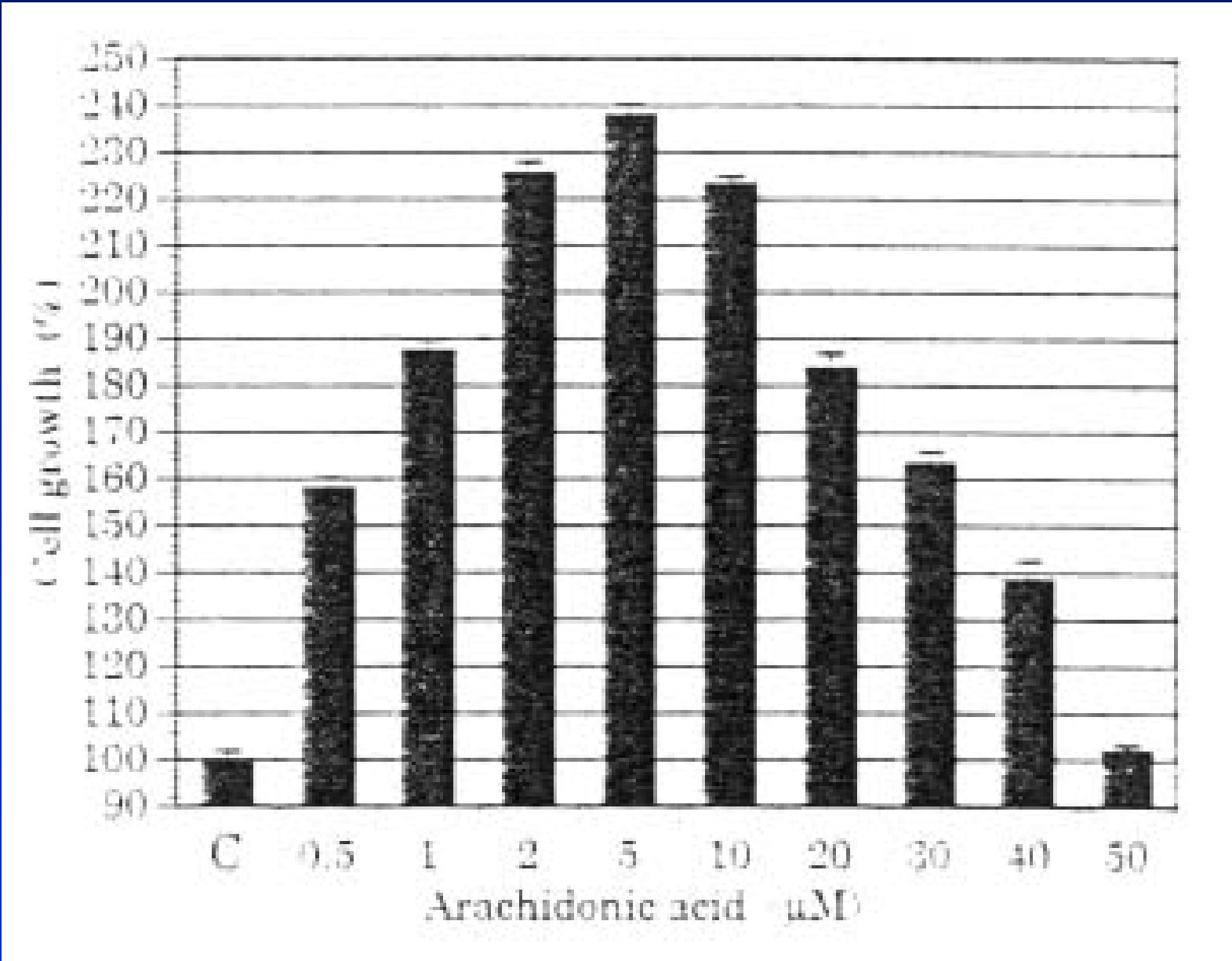


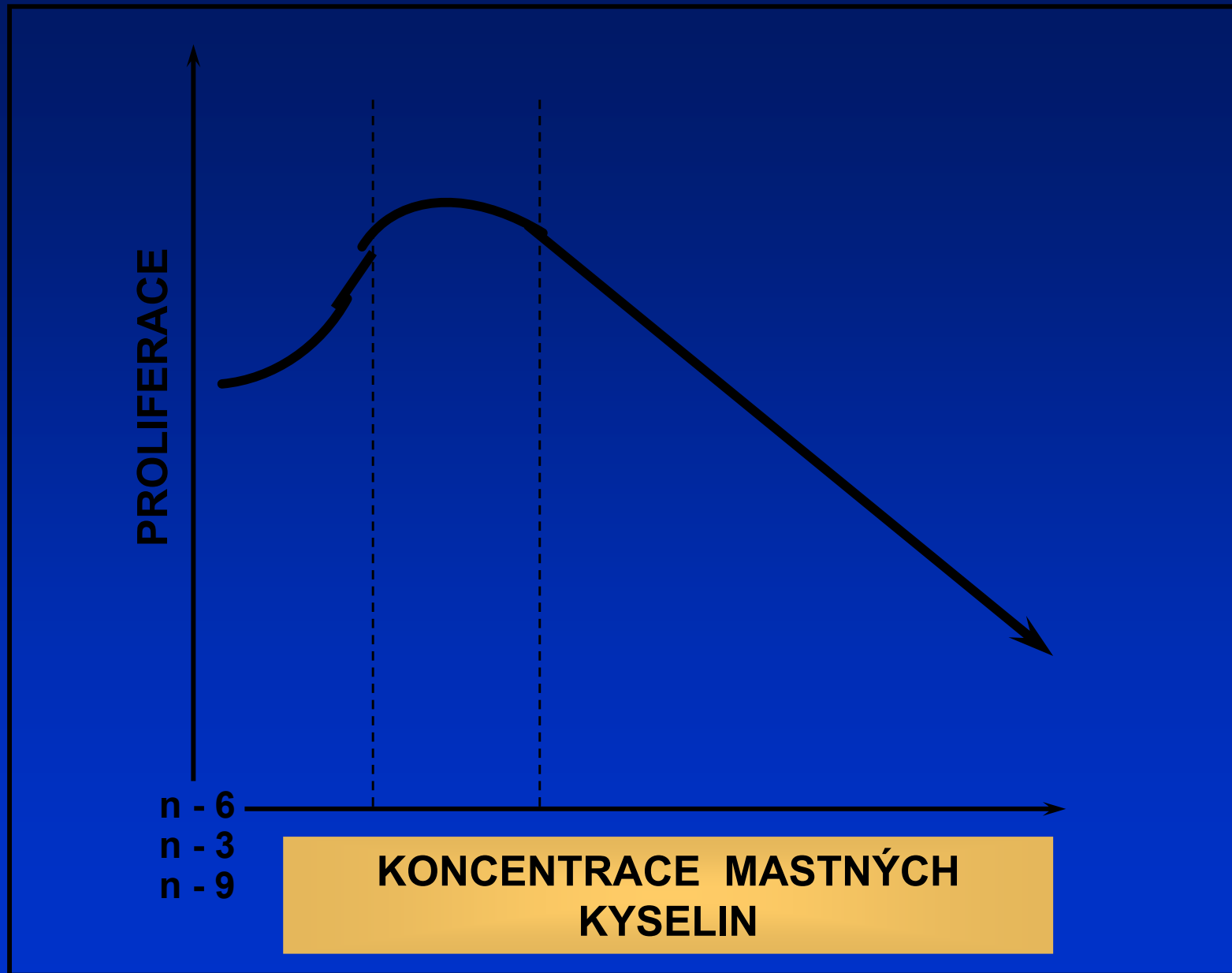
Fig. 1 Cyclooxygenase and lipoxygenase pathways of AA metabolism. Metabolites of cyclooxygenase pathway are called prostaglandins G₂ (PGG₂), E₂ (PGE₂), H₂ (PGH₂), D₂ (PGD₂), F_{2α} (PGF_{2α}), thromboxane A₂ (TXA₂), malondialdehyde (MDA), and prostacyclin (PGI₂). Metabolites of the lipoxygenase pathway are called 12- and 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETEs), and their corresponding fatty acids (HETEs). Leukotriene A synthase (LTA synthase) generates the leukotrienes.

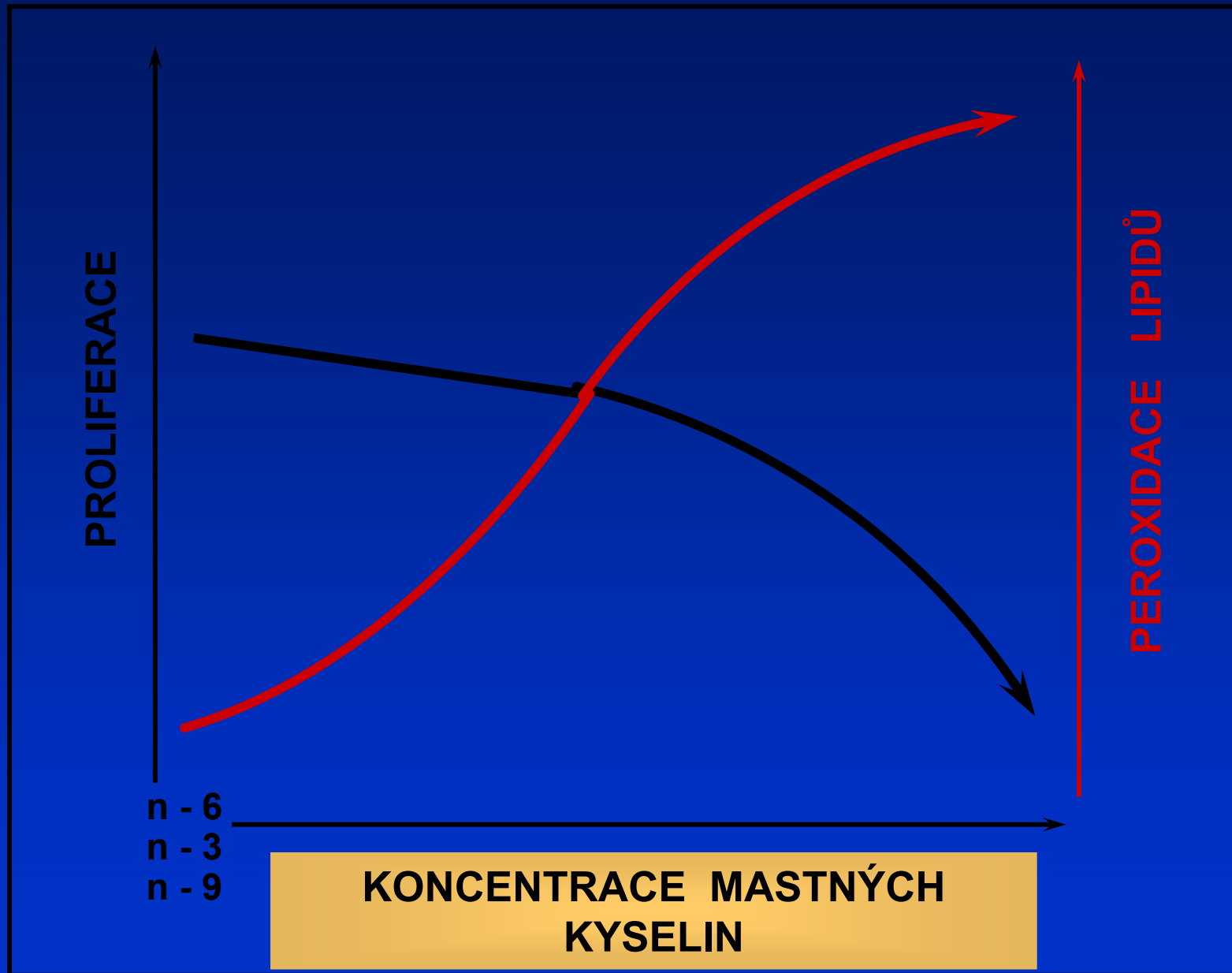
Schéma přeměny kyseliny arachidonové a některé možnosti modulace jejího metabolismu



Modulation of prostate cancer cell growth by arachidonic acid







Cytotoxicita indukovaná EFA a její vztah k superoxidovým radikálům a produktům degradace hydroperoxidu

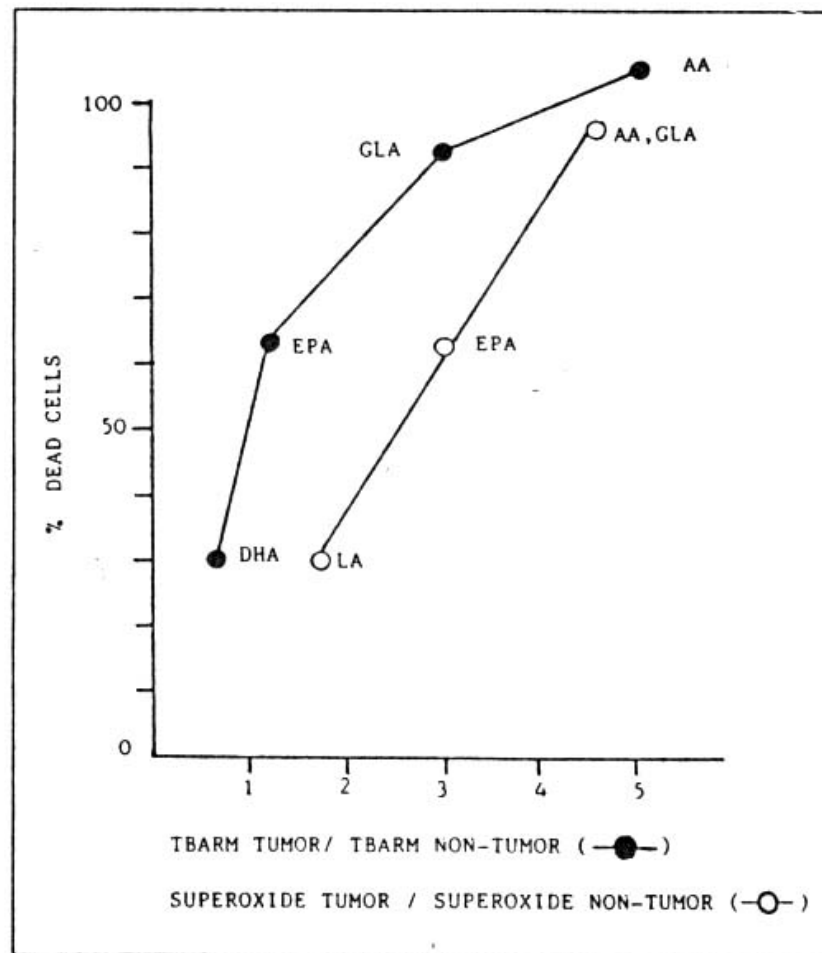
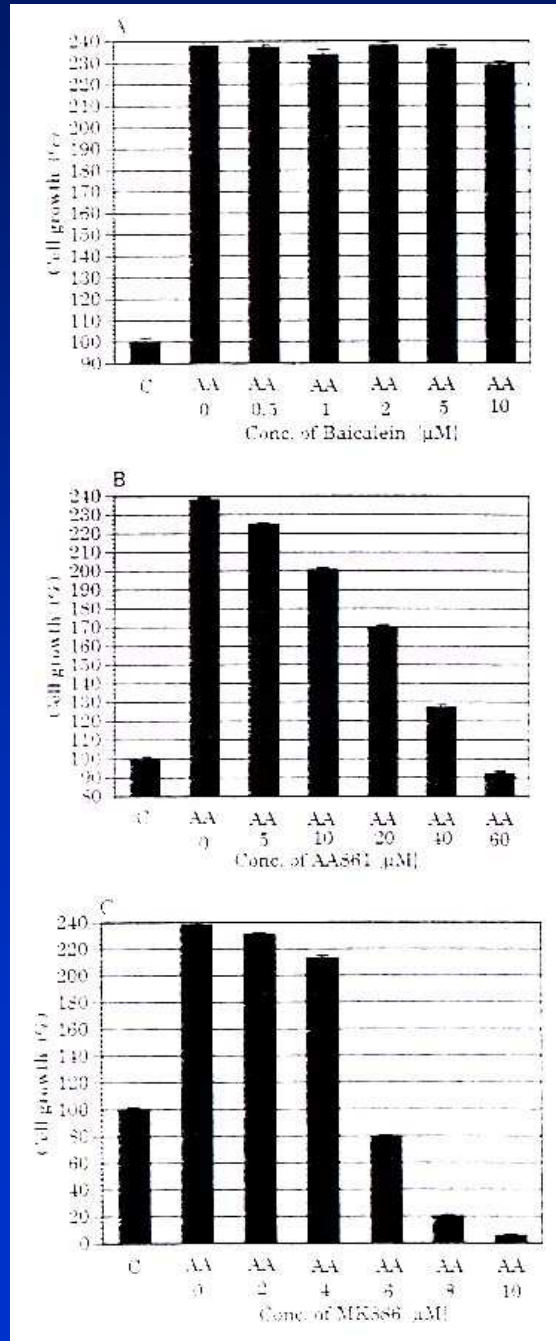


Fig. 2. EFA-induced cytotoxicity and its relationship to superoxide radicals and hydroperoxide degradation products. Human breast tumor (ZR-75-1) cells and non-tumorigenic human skin fibroblasts (CCD-41SK) were exposed to EFAs as described in Table I. Cell viability and hydroperoxide degradation products were determined 6 days after supplementation. Superoxide radicals were determined by nitroblue tetrazolium reduction 3 days after supplementation. Hydroperoxide degradation products were estimated by the amounts of thiobarbituric acid reactive material expressed as malonaldehyde-equivalent (fmole/cell).

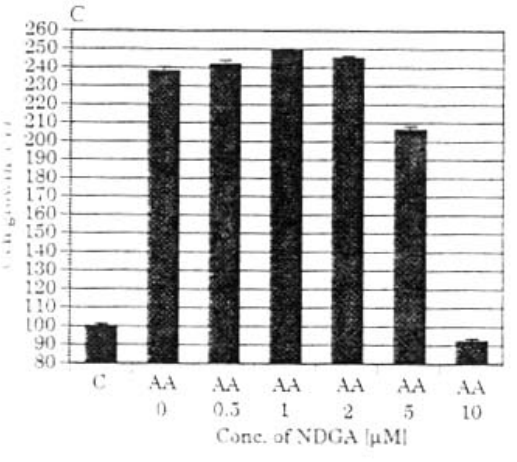
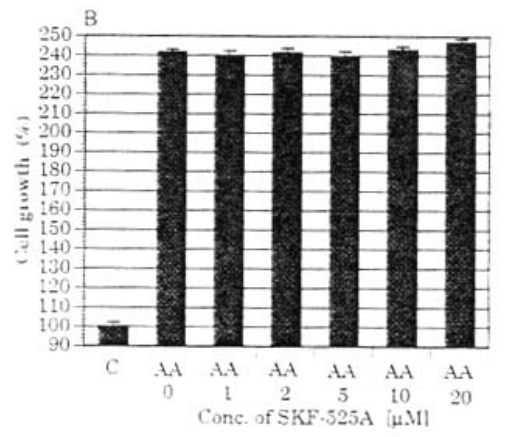
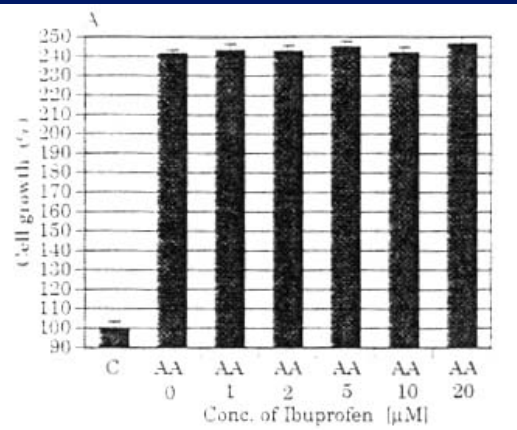
ÚČINKY INHIBICE CYKLOOXYGENÁZ A LIPOXYGENÁZ NA NÁDOROVÉ BUN. POPULACE

- Řada nádorů má změněný metabolismus nenasycených MK a produkuje zvýšené množství metabolitů AA, které indukují růst a invazivitu (epiteliální nádory - prsu, kolonu, plic, prostaty)
- Frekvence exprese jednotlivých typů enzymů (COX1, COX2, 5-, 12- 15- LOX, FLAP, P450) se liší podle typu a histologického stupně nádoru
- Mitogenní a viabilitní faktory (EGF, HGF atd.) a prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1) indukují uvolňování AA a tvorbu eikosanoidů, které slouží jako přenašeče nebo modulátory signálů regulujících proliferaci a apoptózu
- Nesteroidní antiflogistika (NSAID - aspirin, sulindac, indometacin, ibuprofen , piroxicam) inhibují aktivitu COX a mají preventivní a terapeutické účinky na rozvoj nádorů, zejména kolonu - využití inhibitorů COX2 (inducibilní)
- NSAID - snižují proliferaci a indukují apoptózu mechanismy závislémi i nezávislémi na aktivitě COX
- Účinky mohou být přímé nebo nepřímé - zprostředkované např. změnami aktivity imunitního systému
- Inhibitory LOX (NDGA, esculetin, MK-886) inhibují proliferaci a indukují apoptózu řady nádorových linií
- Produkty 5-LOX fungují jako „second messengers“ řady růstových a viabilitních faktorů
- Produkty 12-LOX se uplatňují v procesu invaze a tvorby metastáz - ovlivnění exprese proteáz, adhezivních molekul - využití inhibitorů

Inhibitory 5-lipoxygenase, ale ne 12-lipoxygenase blokují růst stimulovaný kys. arachidonovou u nádorových buněk prostaty



Účinky různých metabolických inhibitorů na růstově stimulační účinky kys. arachidonové



Účinky inhibitorů syntézy eikosanoidů na růst buněk nádoru prsu v přítomnosti kys. linoleové

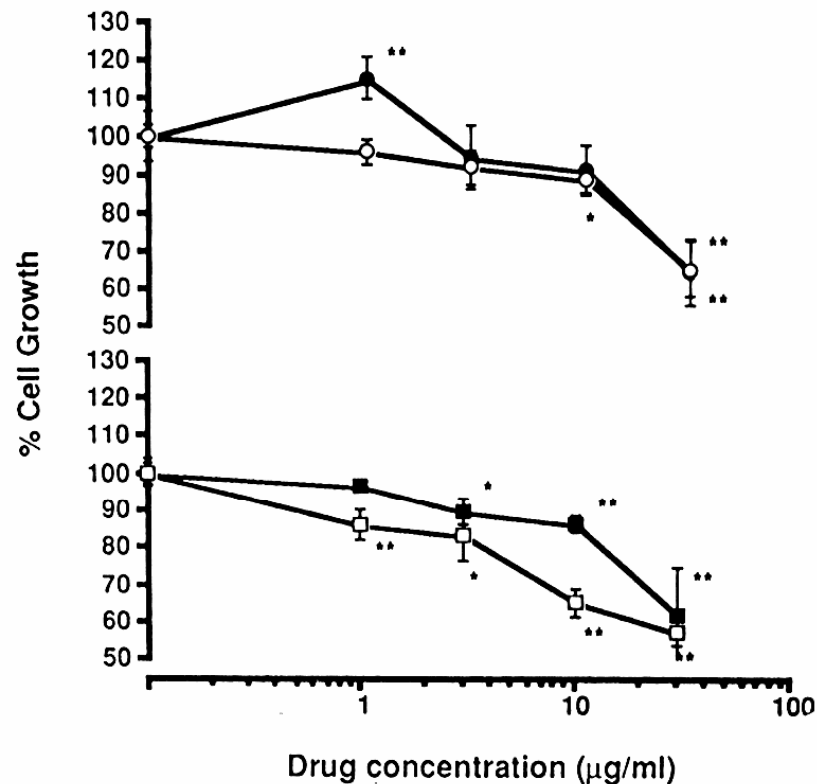


Fig. 2. The effects of eicosanoid synthesis inhibitors in the presence of linoleic acid on cell growth. ●: indomethacin; ○: piroxicam; ■: esculetin; □: nordihydroguaiaretic acid; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$.

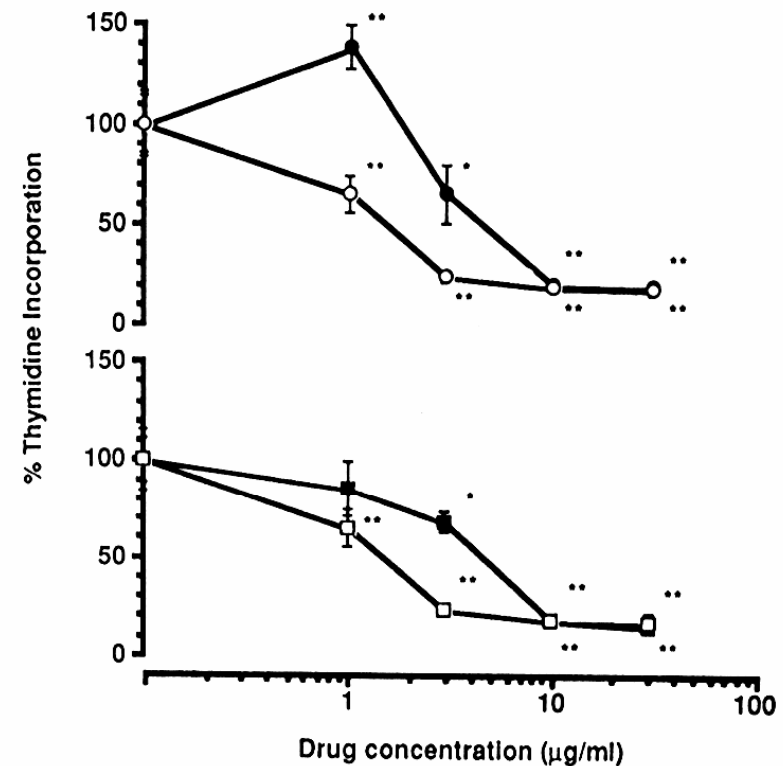


Fig. 3. The effects of eicosanoid synthesis inhibitors in the presence of linoleic acid on ^3H -thymidine incorporation. ●: indomethacin; ○: piroxicam; ■: esculetin; □: nordihydroguaiaretic acid; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Srovnání inhibičních účinků indometacinu, NDGA a esculetinu na buňky nádoru prsu

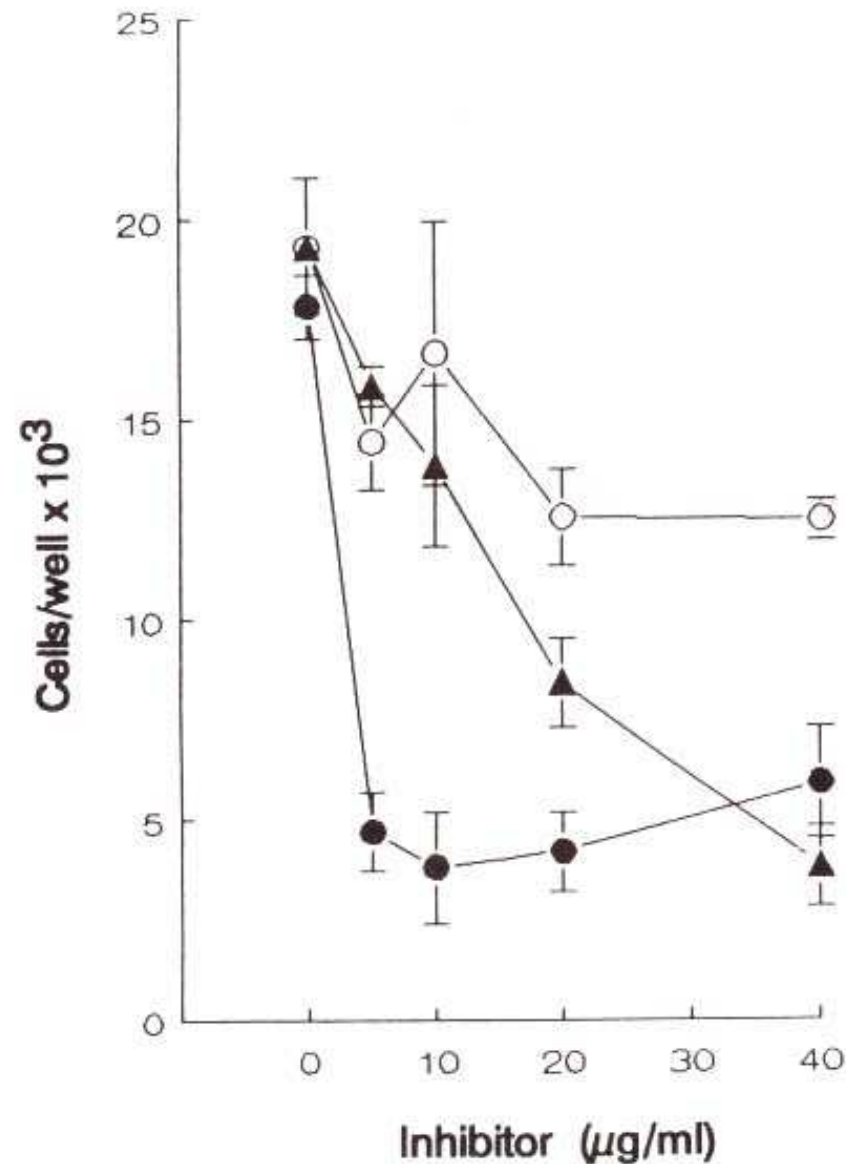


Fig. 5. Comparison of the inhibitory effects of indomethacin (○), NDGA (●), and esculetin (▲) on MDA-MB-231 cell growth. The cells were counted after 6 days of growth in serum-free medium containing 625 ng/ml of LA. Points, mean values for triplicate wells; bars, SE.

Účinky indometacinu nebo piroxicamu na růst buněk nádoru prsu

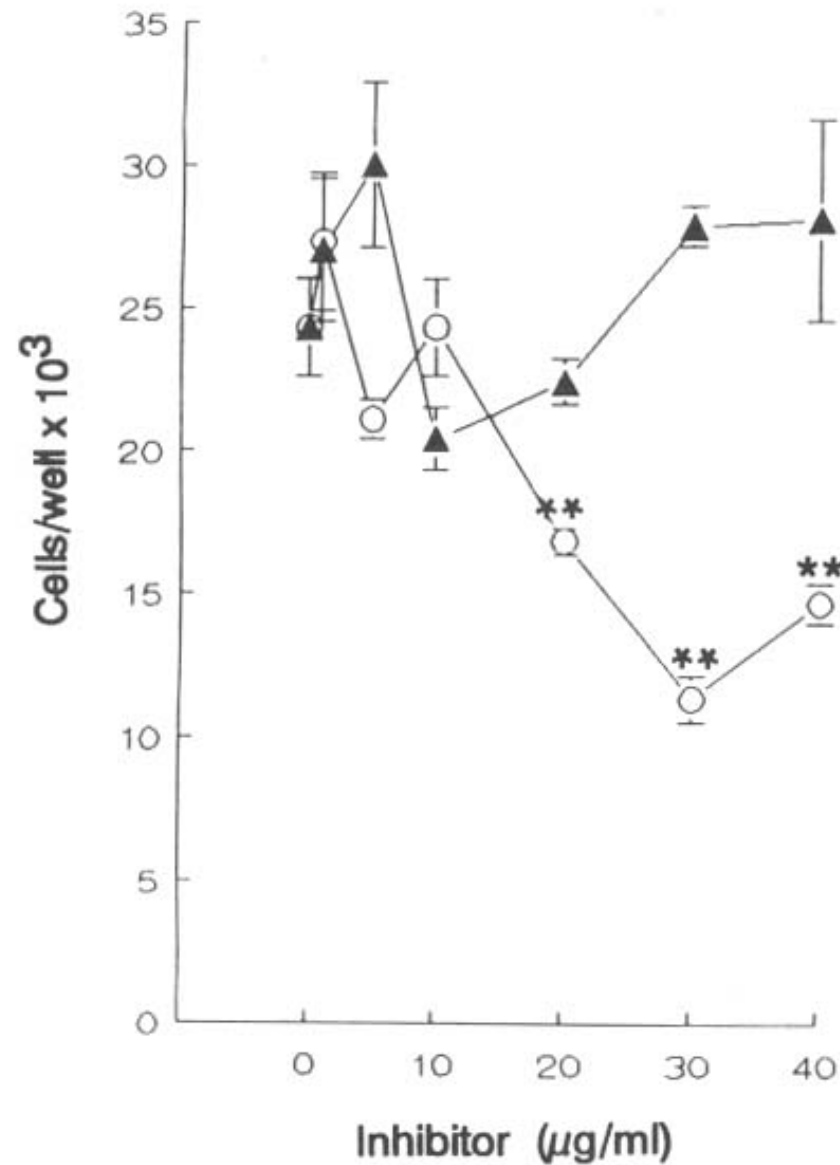
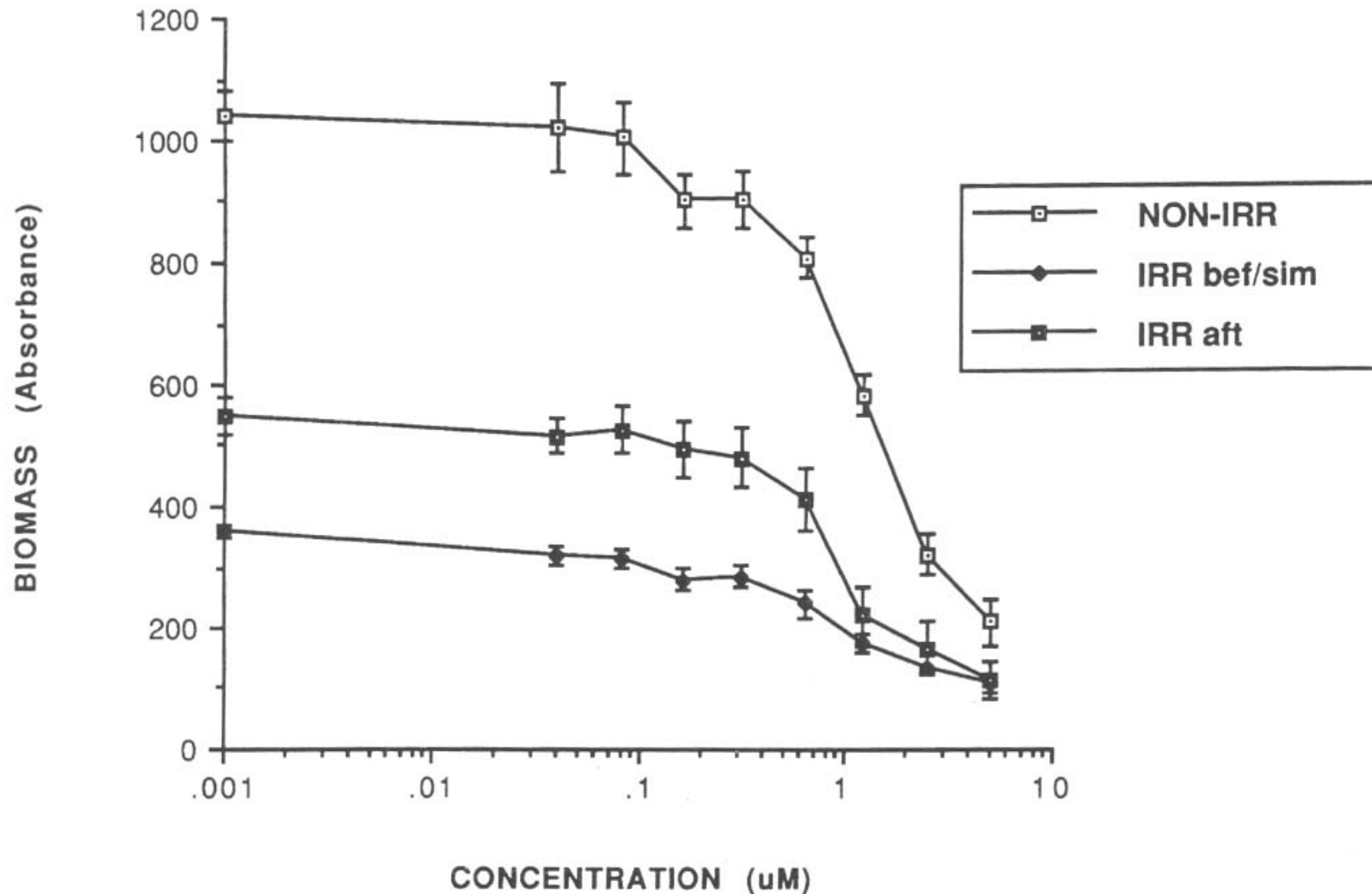


Fig. 4. The effects of indomethacin (○) or piroxicam (▲) on MDA-MB-231 breast cancer cell growth. The cells were cultured for 6 days in serum-free medium containing 625 ng/ml of LA. *Points*, mean values for triplicate wells; *bars*, SE. Cell number significantly less than control value: ** $P < 0.01$.

EFFECT OF DOCOSAHEXAENOIC ACID ALONE, OR
IN COMBINATION WITH IRRADIATION, ON THE
GROWTH OF Mia Pa Ca-2 CELLS



Účinky esculetinu na kumulativní výskyt prsních nádorů u krys krmených nízko- a vysokotukovou dietou

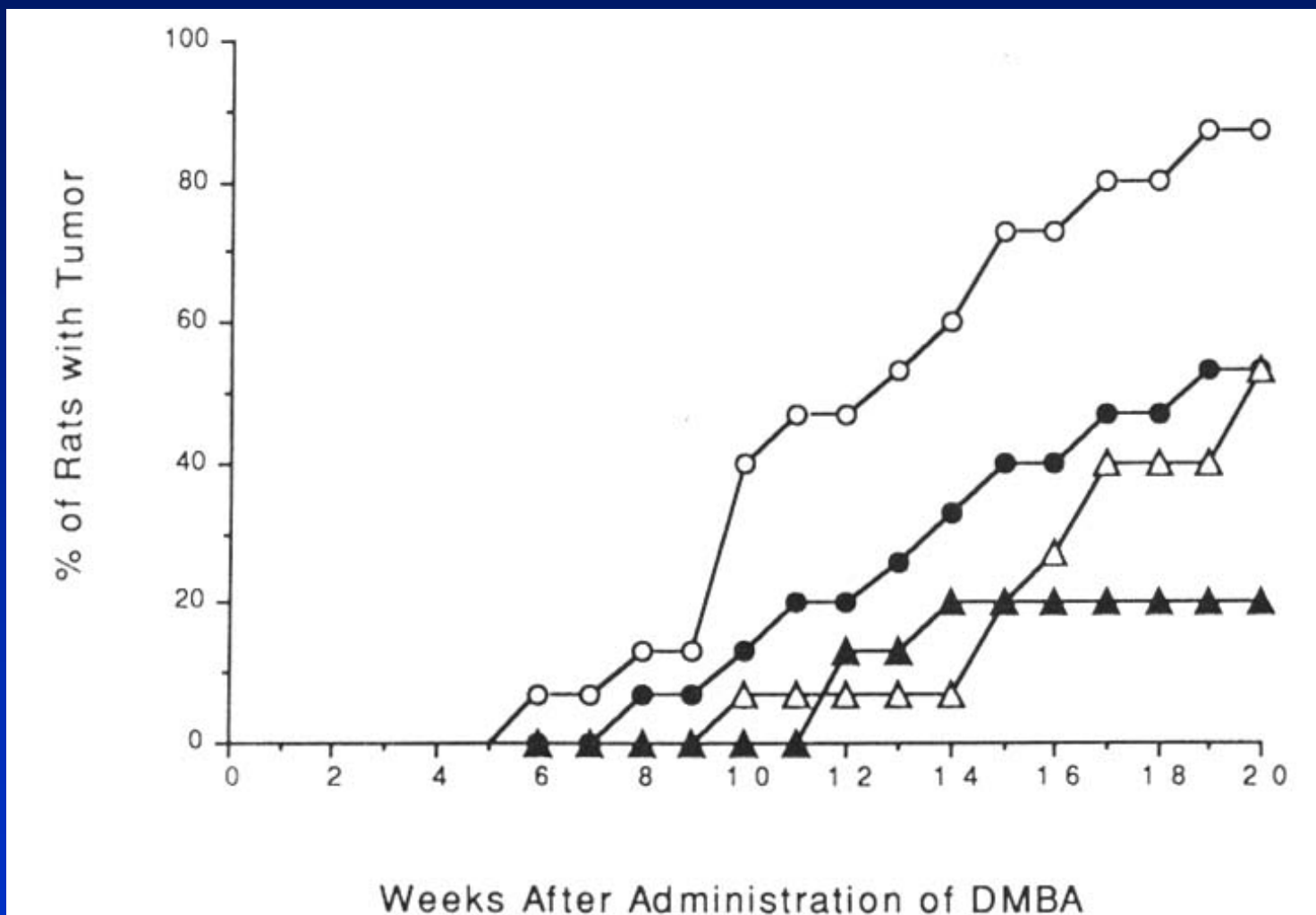


Fig. 1. Effects of esculetin on the cumulative incidence of palpable mammary tumors in rats fed high- or low-fat diet. ○, high-fat; △, high-fat plus esculetin; ●, low-fat; ▲, low-fat plus esculetin.

ADIPOSE FATTY ACIDS AND CANCERS OF THE BREAST, PROSTATE AND COLON: AN ECOLOGICAL STUDY

Nicole BAKKER^{1,2}, Pieter VAN'T VEER^{1*}, Peter L. ZOCK² and the EURAMIC Study Group³

¹Department of Epidemiology and Public Health, Agricultural University, Wageningen, The Netherlands

²Department of Human Nutrition, Agricultural University, Wageningen, The Netherlands

TABLE I – AVERAGE FATTY ACID COMPOSITION OF ADIPOSE TISSUE ASPIRATES IN THE EURAMIC STUDY CENTRES¹

| Centre | Number of males/ females | Fatty acid (g/100 g total fatty acids in the aspirate) | | | | | |
|-----------|--------------------------------|--|-----------|----------|-----------|----------------------------------|--------------|
| | | n-6 | Total n-3 | Fish n-3 | Saturated | <i>cis</i> -mono- unsaturated | <i>trans</i> |
| Helsinki | 58/— | 10.4 | 1.59 | 0.31 | 30.2 | 55.3 | 1.20 |
| Berlin | 95/55 | 11.7 | 1.16 | 0.24 | 28.9 | 55.9 | 1.12 |
| Edinburgh | 41/— | 12.4 | 1.16 | 0.14 | 34.2 | 48.9 | 1.92 |
| Coleraine | —/99 | 12.9 | 0.99 | 0.21 | 29.4 | 53.1 | 1.79 |
| Sarpsborg | 93/— | 13.1 | 1.88 | 0.39 | 28.6 | 53.1 | 1.83 |
| Zurich | 63/75 | 13.4 | 0.76 | 0.16 | 29.6 | 53.4 | 1.40 |
| Malaga | 96/68 | 14.1 | 0.71 | 0.24 | 21.6 | 62.4 | 0.41 |
| Granada | 52/— | 14.2 | 0.74 | 0.19 | 23.4 | 60.3 | 0.13 |
| Moscow | 93/— | 14.8 | 0.99 | 0.22 | 29.2 | 52.3 | 1.32 |
| Zeist | 52/61 | 15.3 | 0.99 | 0.17 | 28.0 | 52.3 | 1.98 |
| Jerusalem | 57/— | 24.6 | 1.55 | 0.20 | 25.6 | 45.3 | 1.85 |

¹Adjusted for differences in laboratory methods and sex.

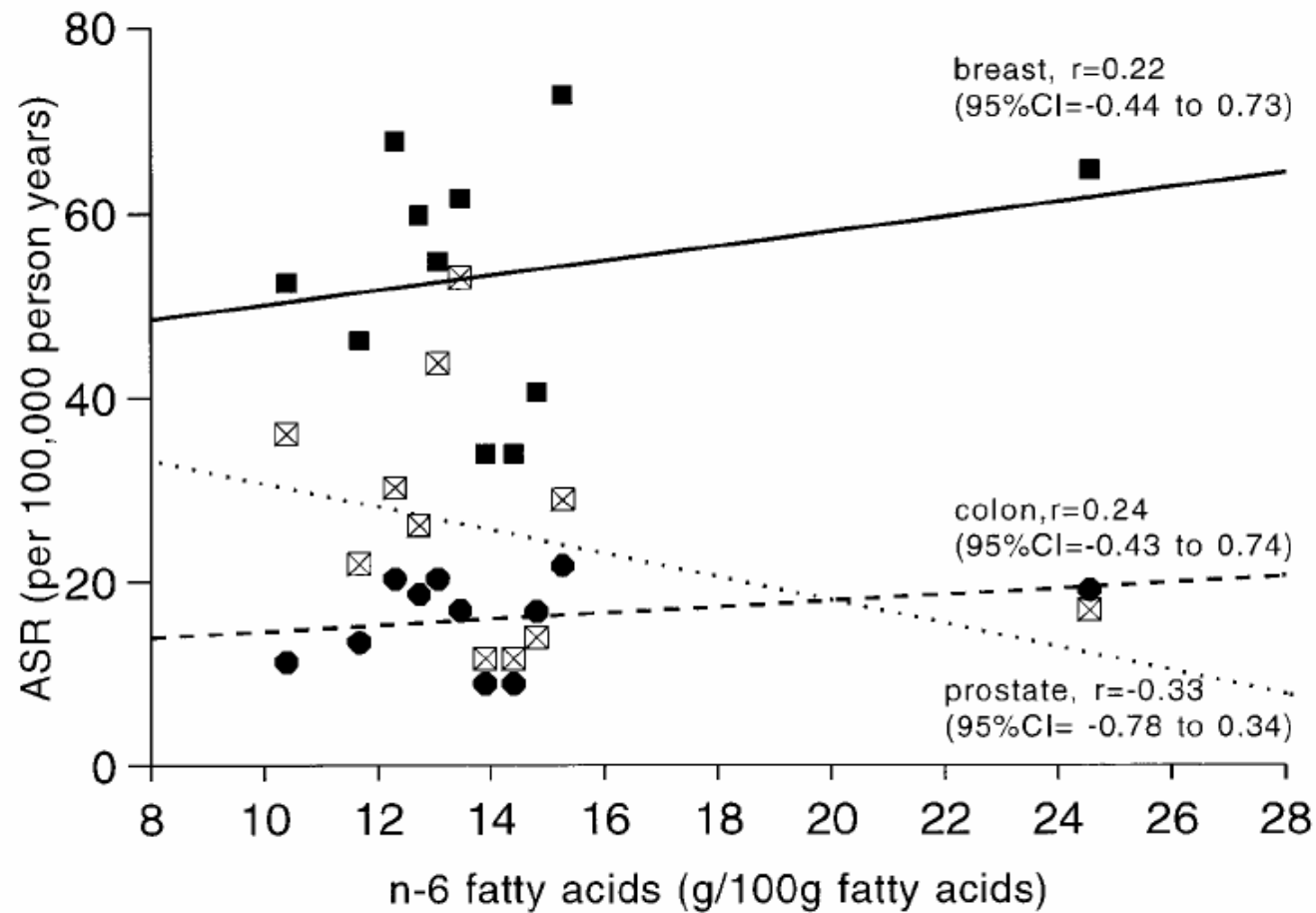


FIGURE 1 – Relationships between age-standardised cancer-incidence rate and adipose n-6 fatty acid status in 11 EURAMIC Study centres. Linear regression coefficients are +0.82 per 1 g/100 g fatty acids for breast cancer (■, —), -1.2 for prostate cancer (⊠, ...) and +0.3 for colon cancer (●, --). From left to right: Helsinki, Berlin, Coleraine, Edinburgh, Sarsborg, Zurich, Granada, Malaga, Moscow, Zeist and Jerusalem.

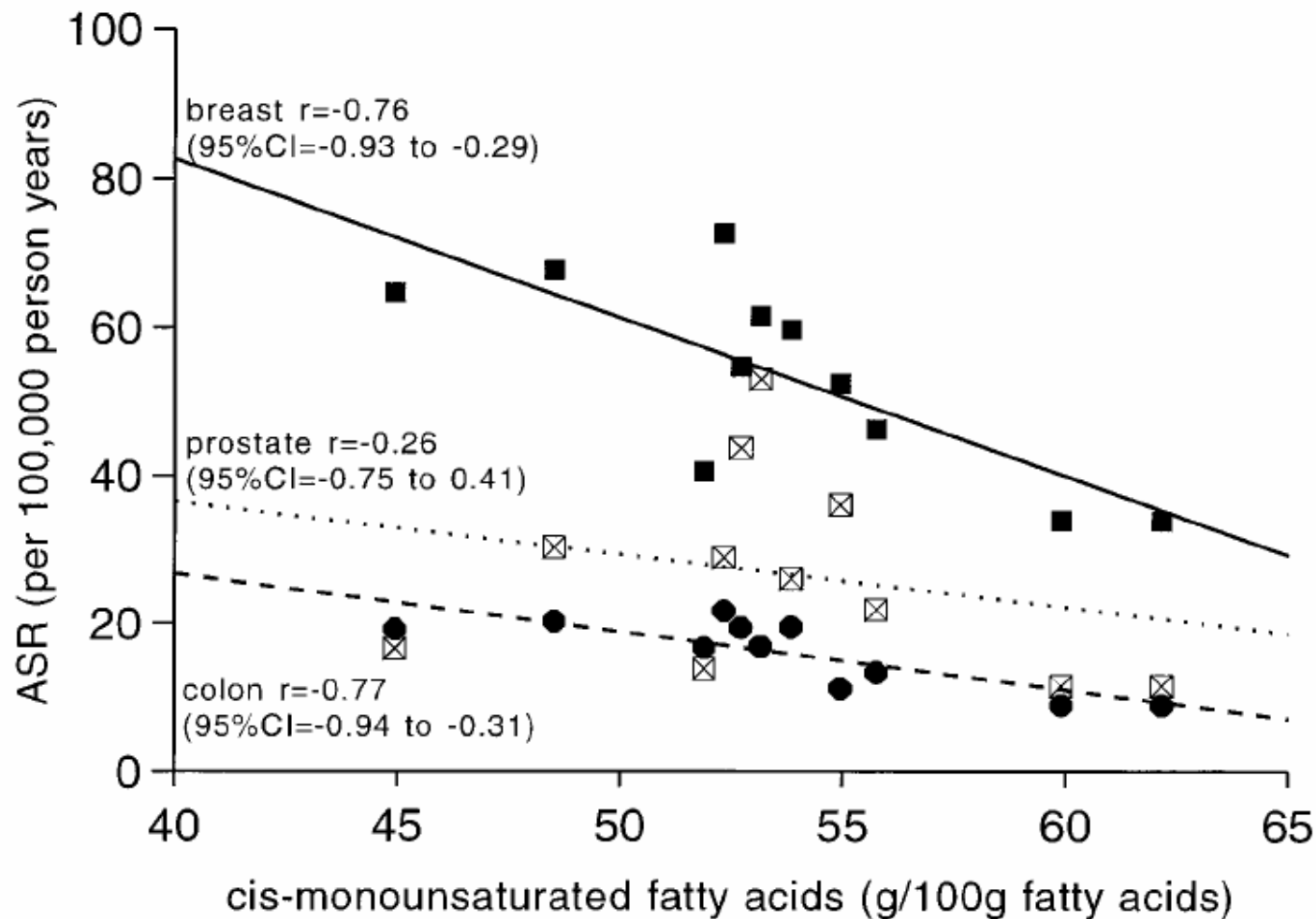


FIGURE 2 – Relationships between age-standardised cancer-incidence rate and adipose *cis*-mono-unsaturated fatty acid status in 11 EURAMIC Study centres. Linear regression coefficients are -2.1 per 1 g/100 g fatty acids for breast cancer (■, —), -0.8 for prostate cancer (□, ...) and -0.7 for colon cancer (●, --). From left to right: Jerusalem, Coleraine, Moscow, Zeist, Sarpsborg, Zurich, Edinburgh, Helsinki, Berlin, Malaga and Granada.

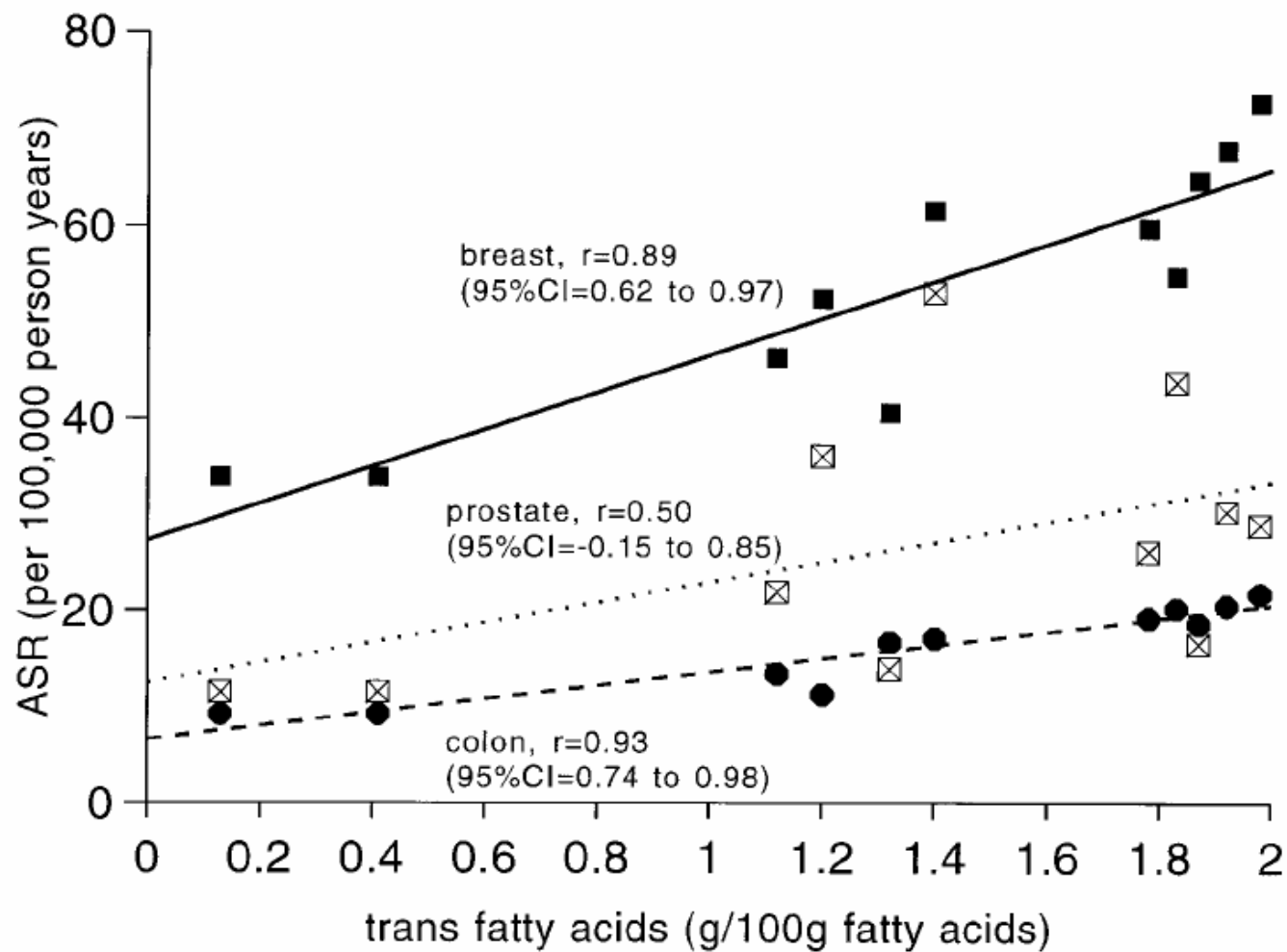


FIGURE 3 – Relationships between age-standardised cancer-incidence rate and adipose *trans* fatty acid status in 11 EURAMIC Study centres. Linear regression coefficients are +19.3 per 1 g/100 g fatty acids for breast cancer (■, —), +11.0 for prostate cancer (⊠, ...) and +6.6 for colon cancer (●, --). From left to right: Malaga, Granada, Berlin, Helsinki, Moscow, Zurich, Edinburgh, Sarpsborg, Jerusalem, Coleraine and Zeist.

OBEZITA A NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Nadváha a obezita

- ◆ zvyšuje riziko vývoje některých nádorů
- ◆ U pacientů s nádory
- ◆ zvyšuje pravděpodobnost návratu onemocnění a horšího přežití
- ◆ zvyšuje riziko výskytu komplikací po operaci (hojení, edémy, kardiovaskulární onemocnění, diabetes)

Statisticky významná souvislost zejména u pacientů s nádory prsu, kolonu a prostaty.

Mechanismy:

Zvýšená indukce estrogenu a testosteronu, insulinu, insuline-like růstového faktoru, leptinu a dalších cytokinů v tukové tkáni

Snížení imunitních funkcí a rozdíly ve stravovacích návycích a fyzické aktivitě u obézních a neobézních pacientů.

Doporučení snížení váhy a fyzická aktivita

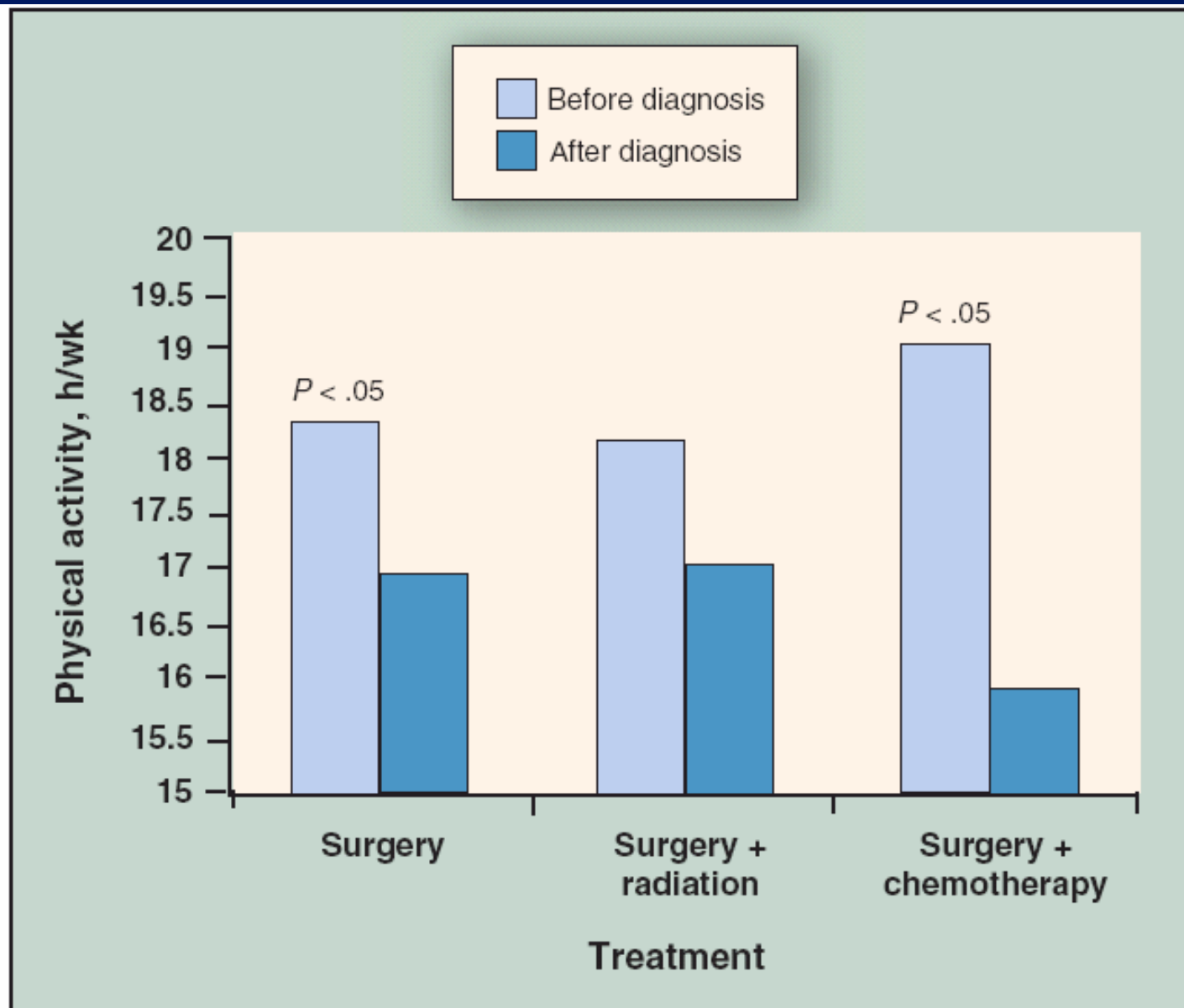


Figure 3: Total Physical Activity Before and After Diagnosis by Primary Treatment—The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 1,185).

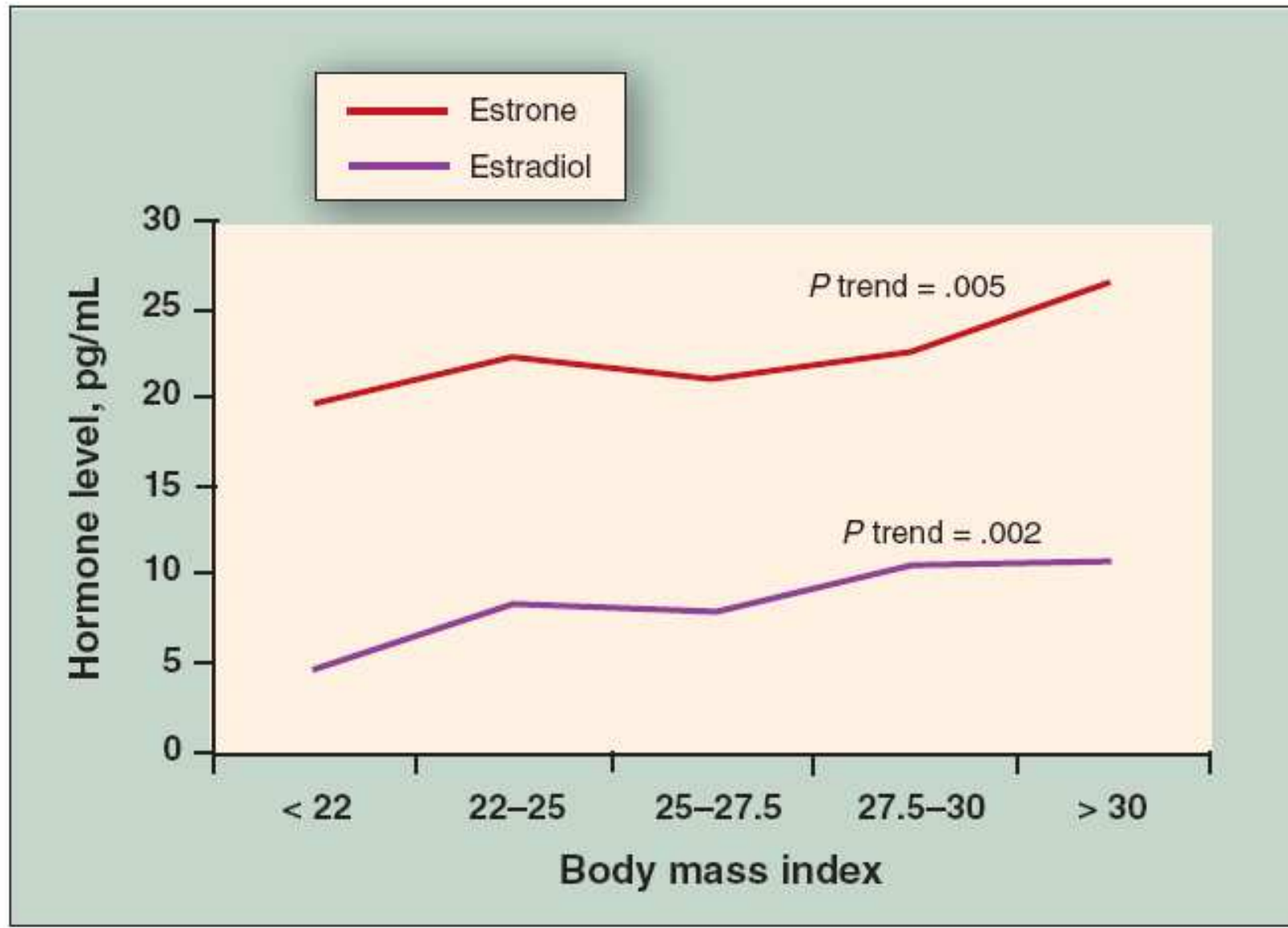


Figure 5: Estrone and Estradiol Concentrations According to Body Mass Index—The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).

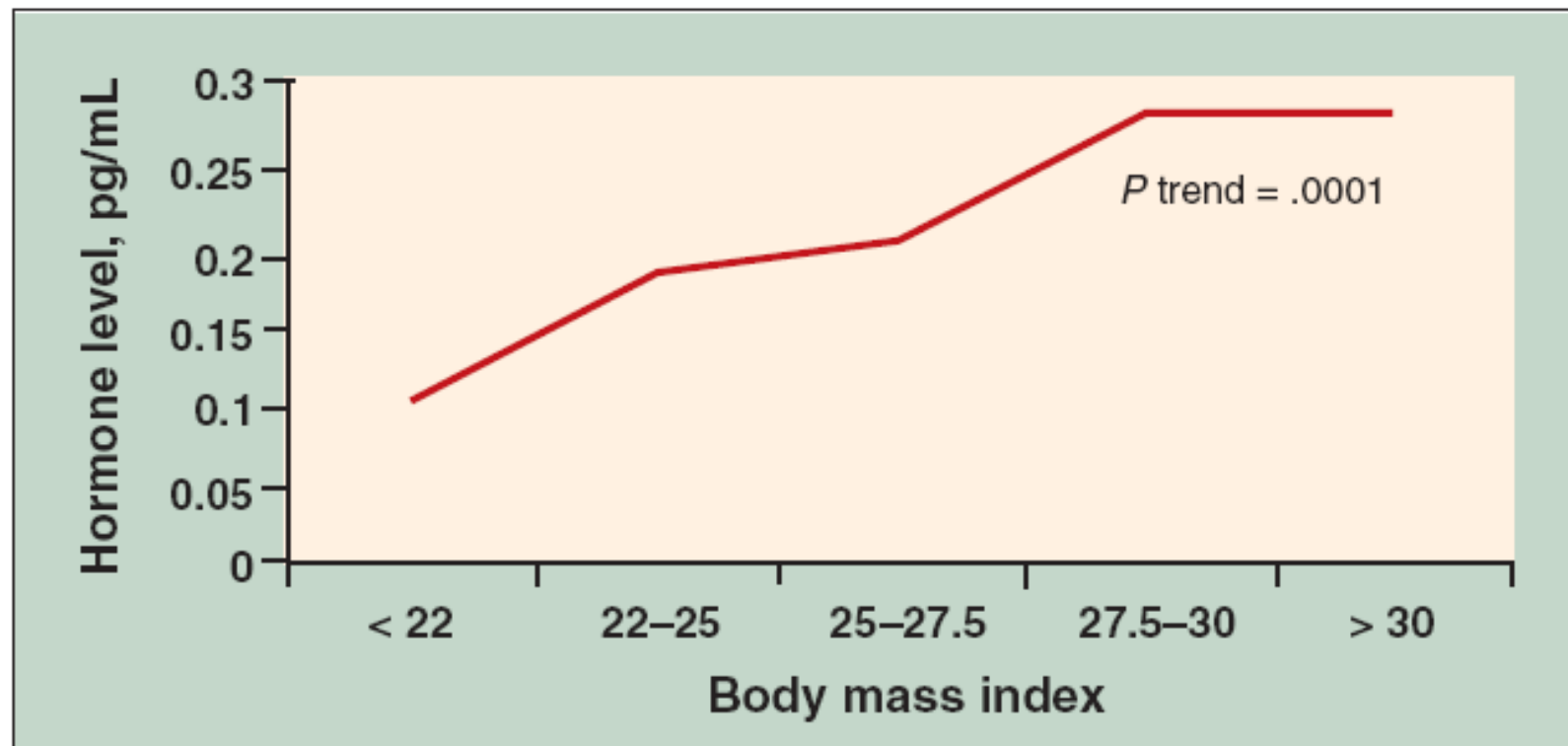


Figure 6: Free Estradiol Concentrations According to Body Mass Index—The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).

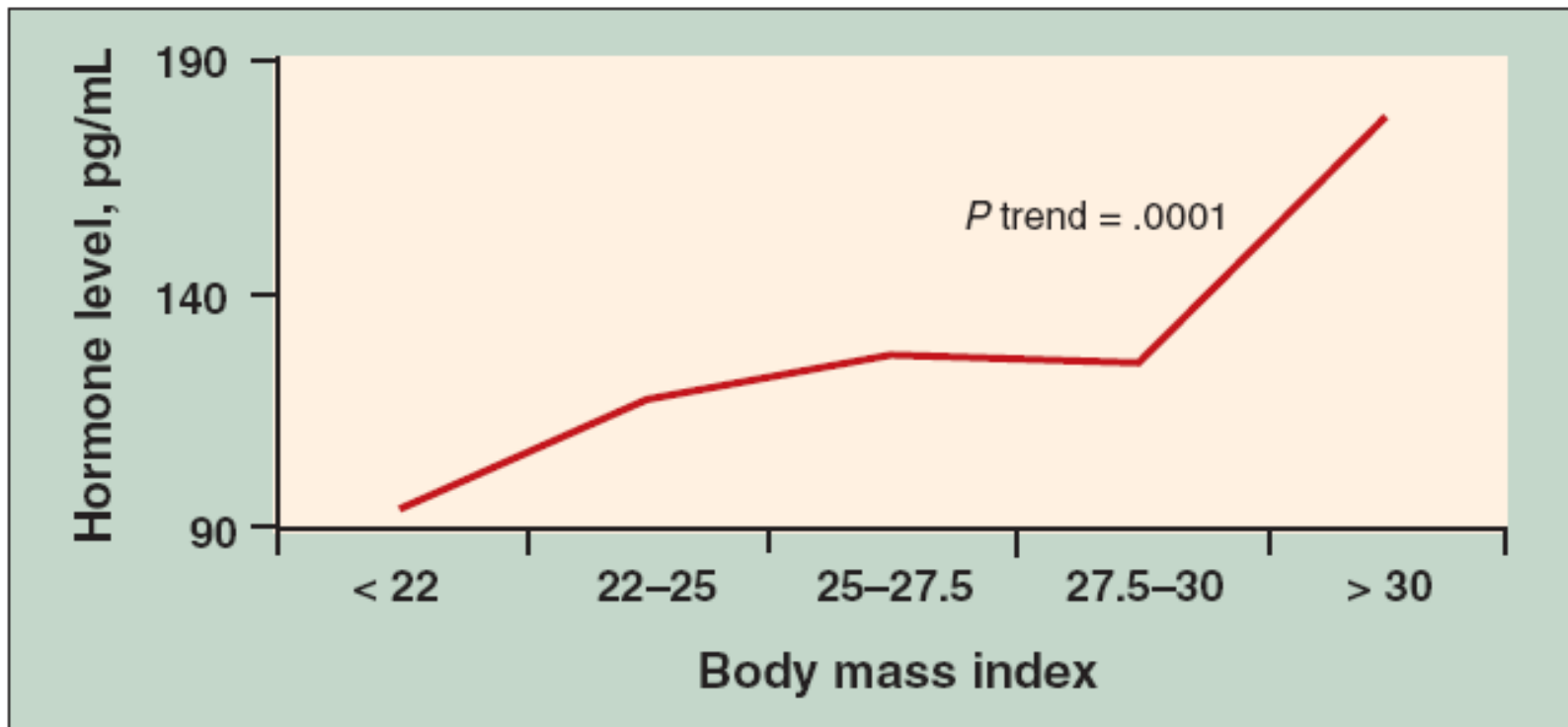


Figure 7: Testosterone Concentrations According to Body Mass Index— The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).

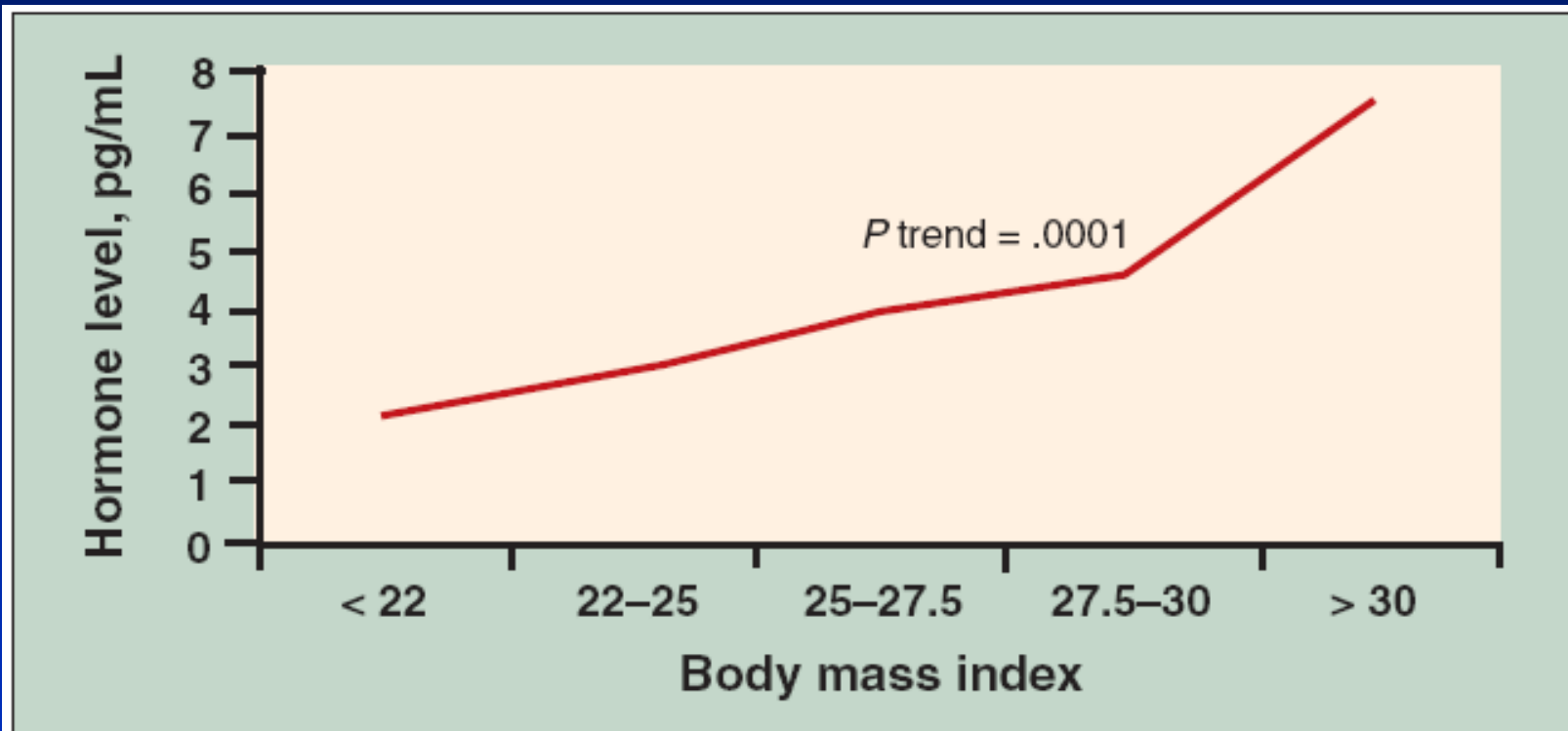


Figure 8: Free Testosterone Concentrations According to Body Mass Index—The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).

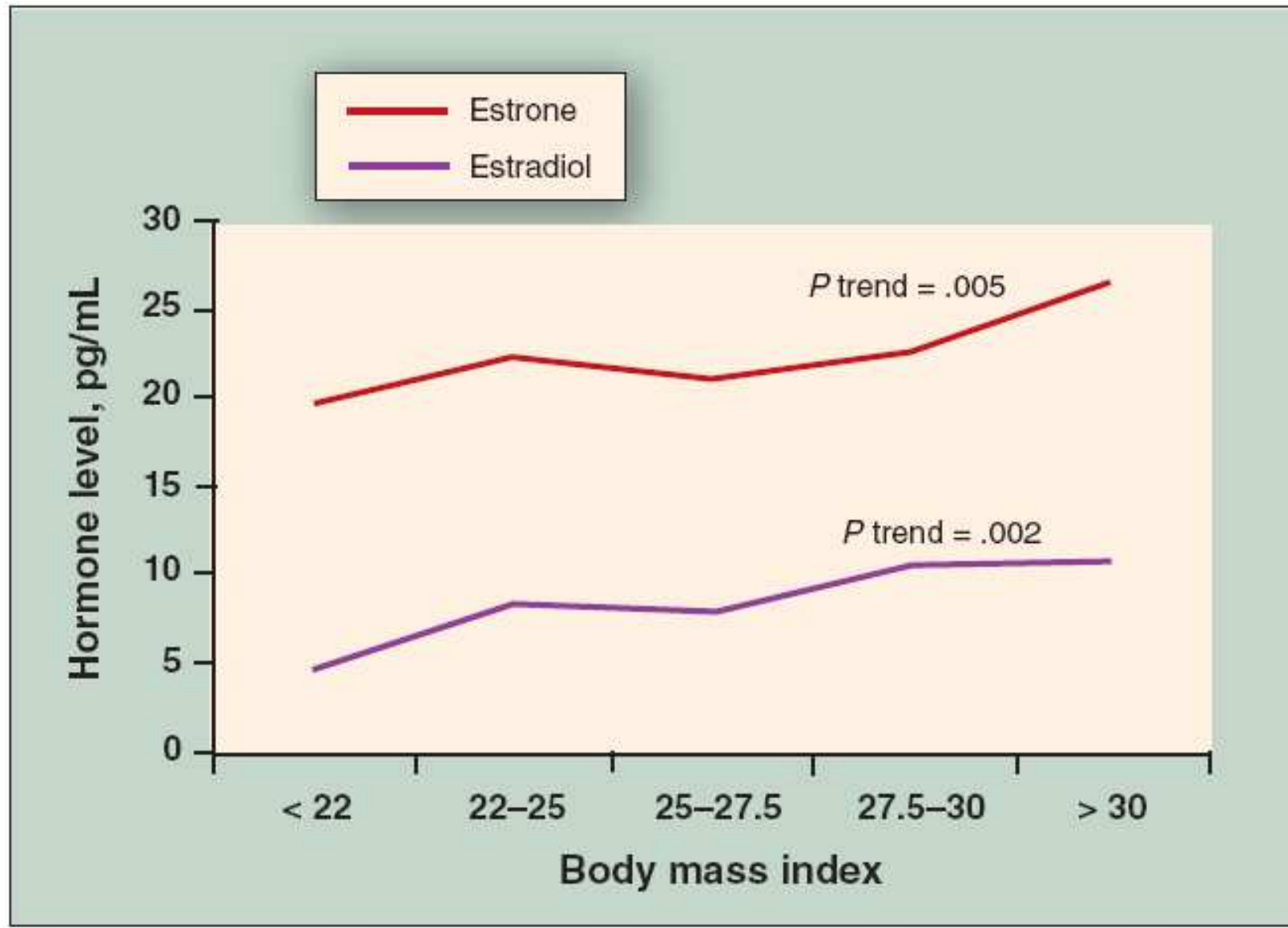


Figure 5: Estrone and Estradiol Concentrations According to Body Mass Index—The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).

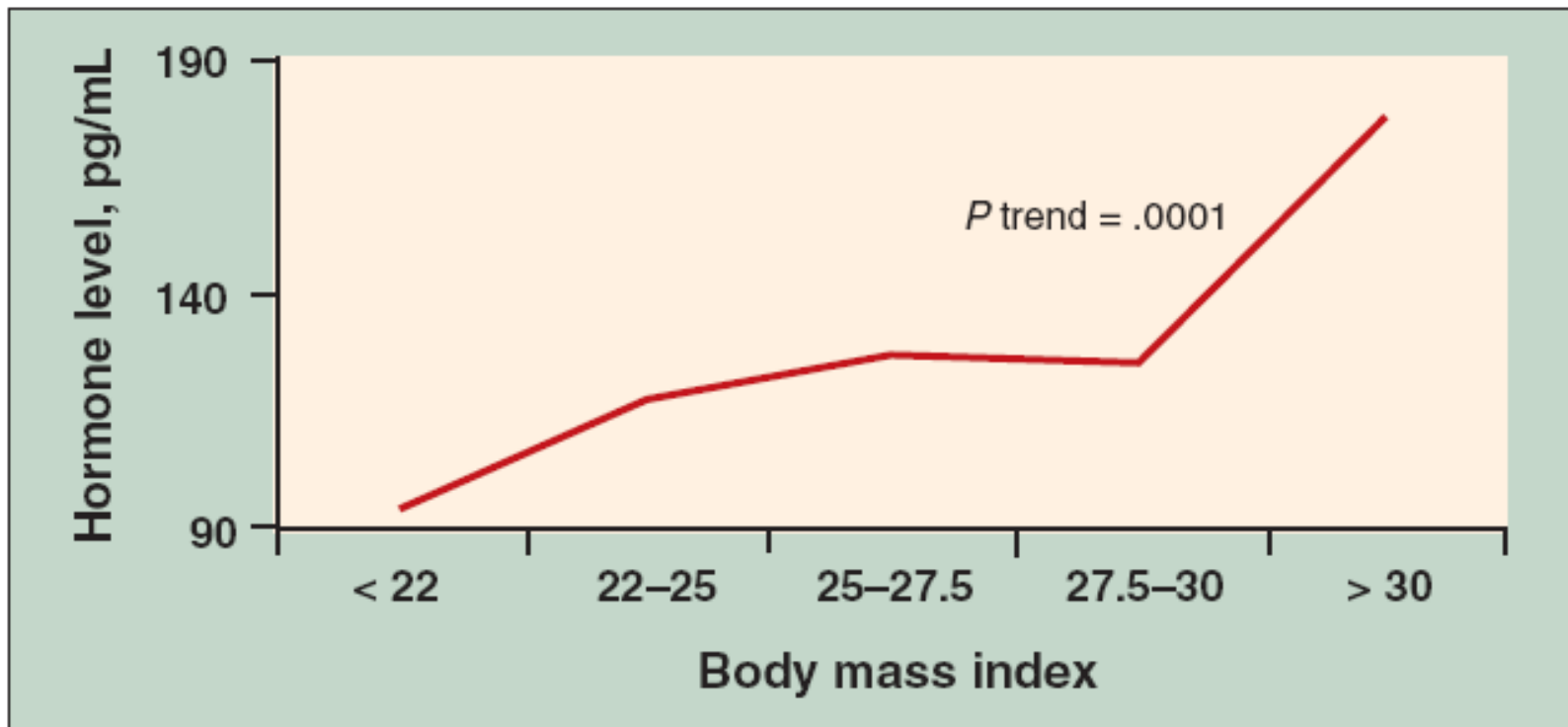


Figure 7: Testosterone Concentrations According to Body Mass Index— The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).

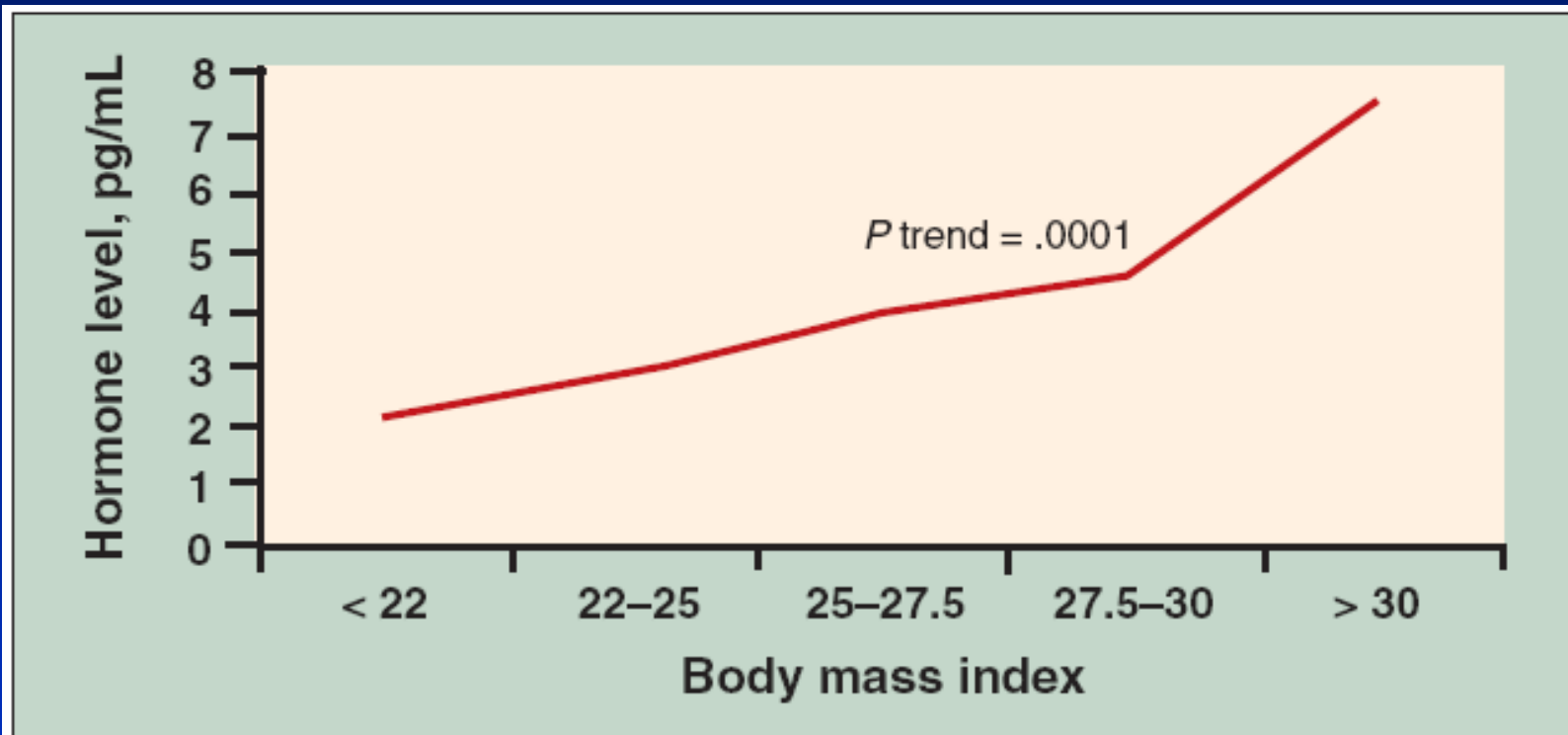


Figure 8: Free Testosterone Concentrations According to Body Mass Index—The Health, Eating, Activity, Lifestyle (HEAL) population-based cohort of stage 0–IIIA breast cancer patients (N = 505 postmenopausal cases).



**Laboratoř
Cytokinetiky**

Biofyzikální ústav AVČR, BRNO





FACSCalibur



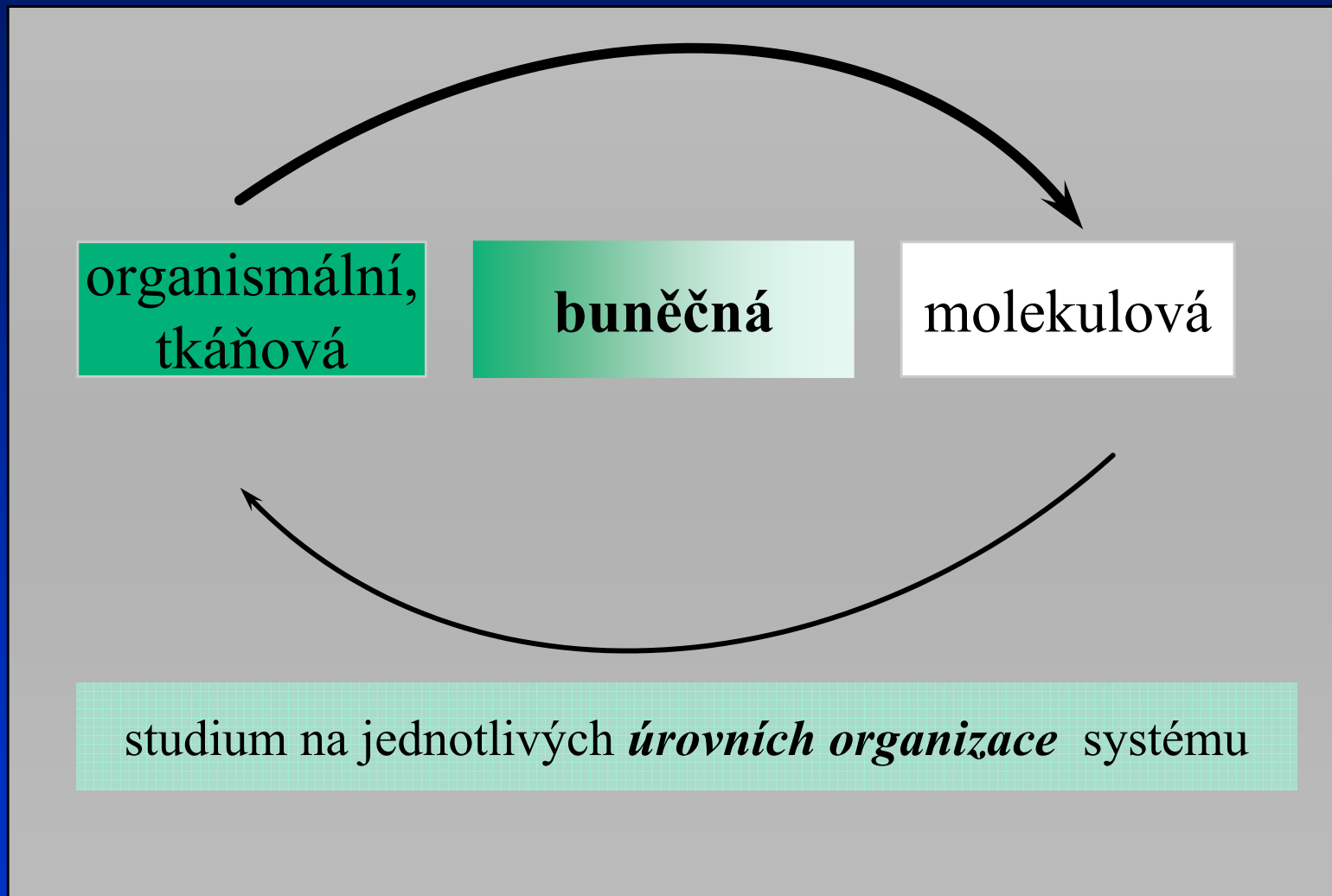
**Průtoková
(flow) cytometrie:**

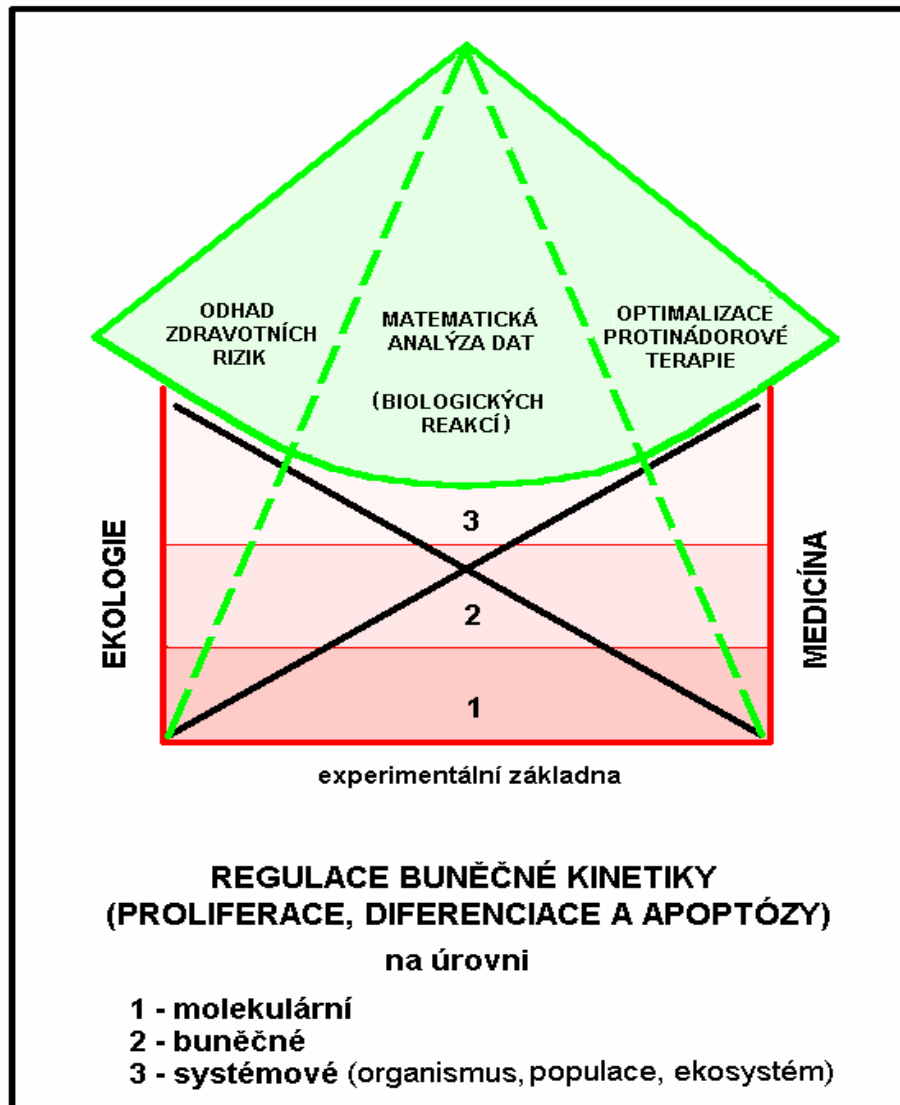
**jedna z hlavních
používaných
metodologií**

**Laboratory
of Cytokinetics**

**Institute of Biophysics, Brno
Academy of Sciences
Czech Republic**

Komplexní povaha biologických systémů vyžaduje komplexní přístupy k jejich studiu



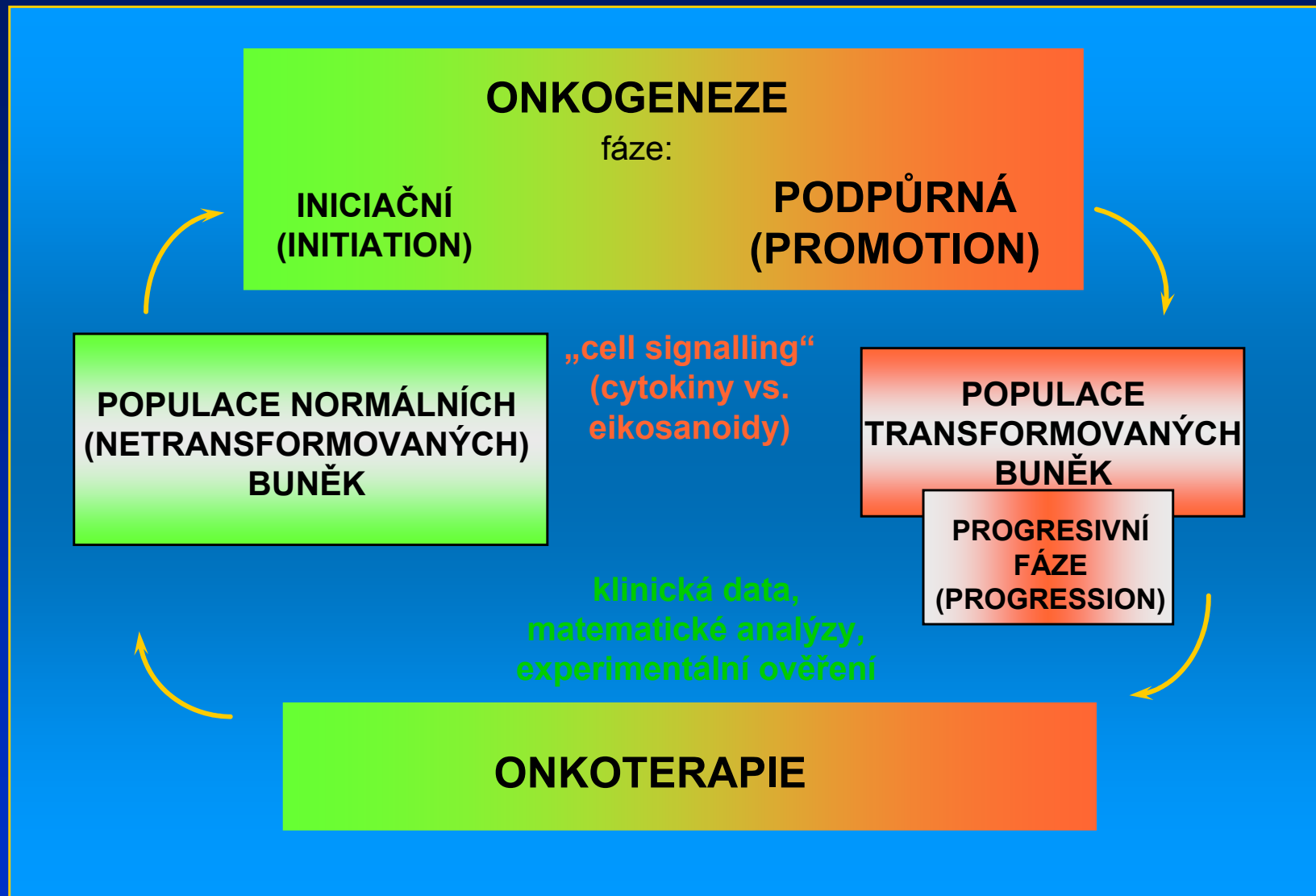


Hlavní oblasti výzkumu,

**Laboratoř
Cytokinetiky**
Biofyzikální ústav AVČR, BRNO

jeho pojetí, organizace,
struktura a výstupy

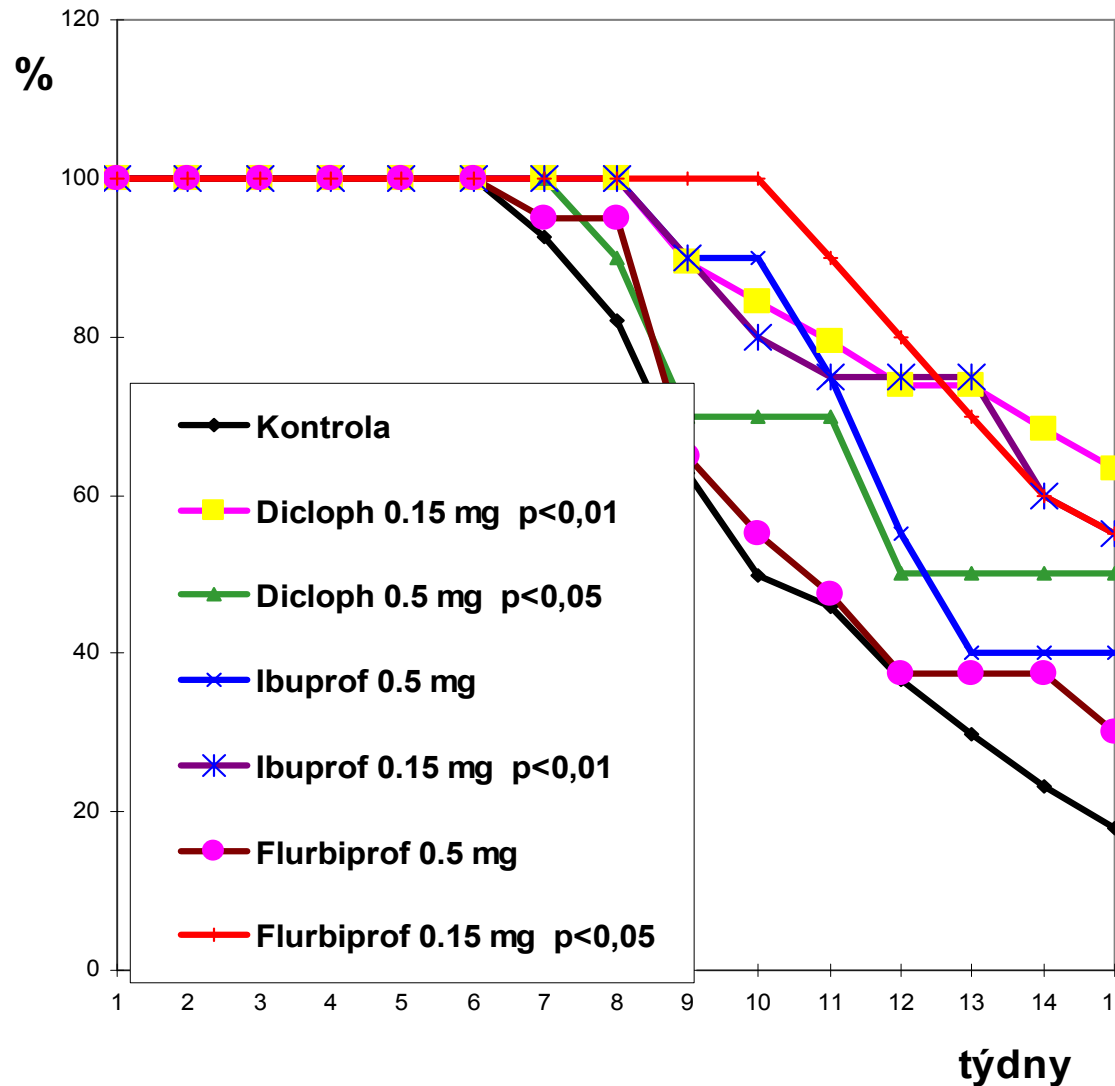
VÝZKUMNÉ CÍLE A OBLASTI PRAKTICKÉHO VYUŽITÍ

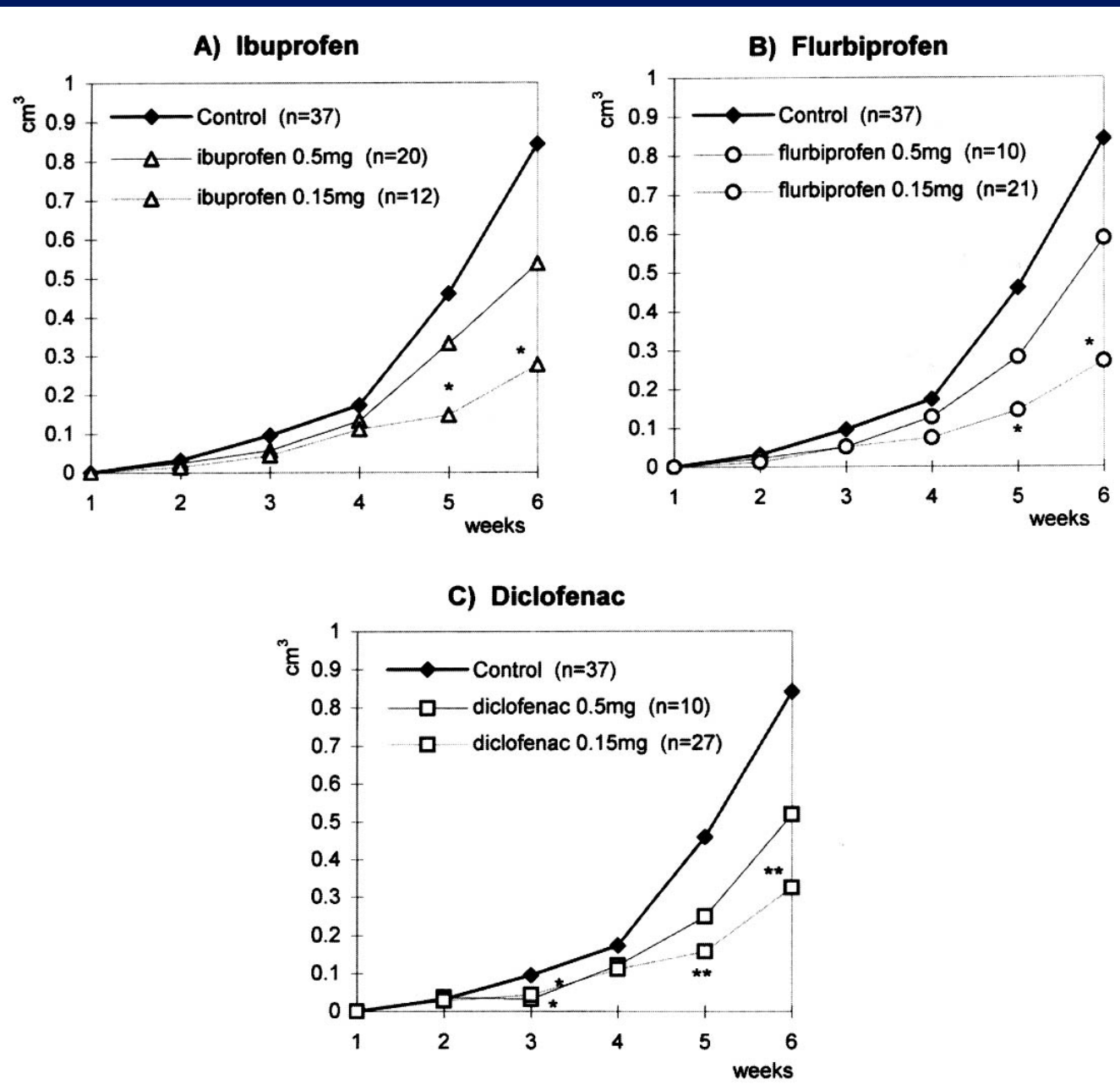




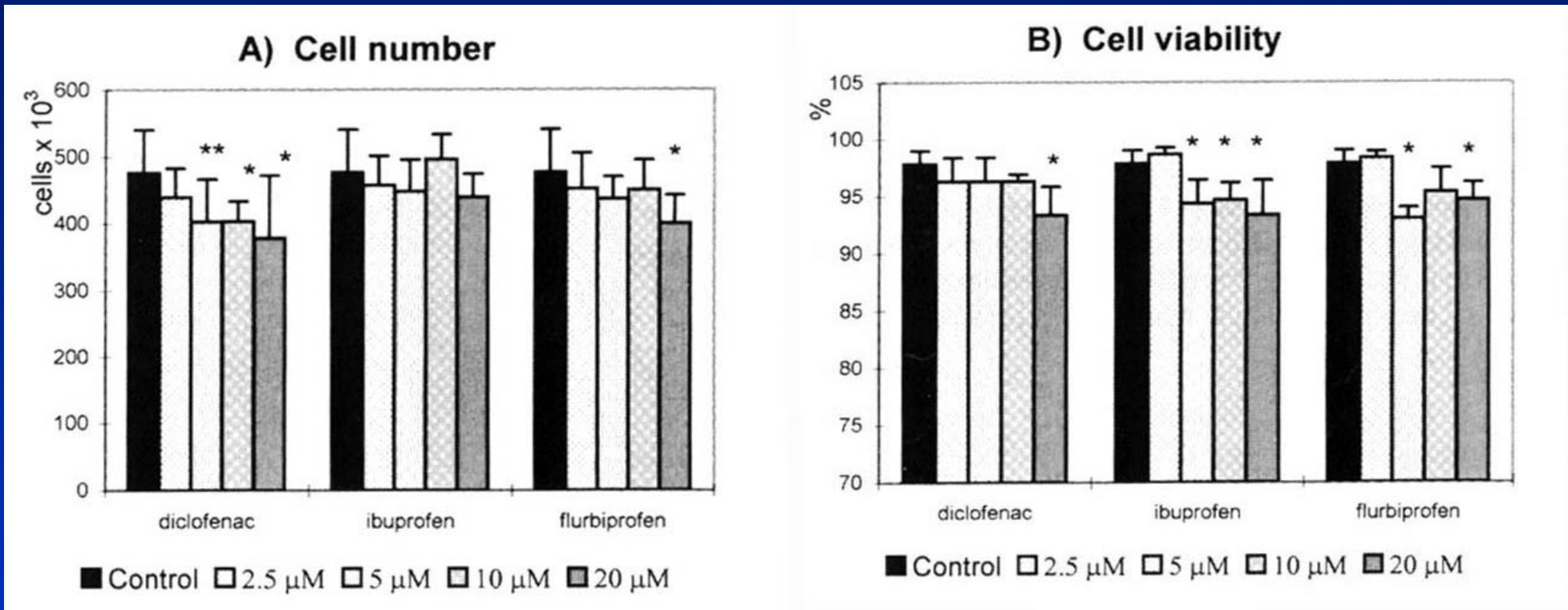
Snaha o naplnění cyklu
a důsledky pro finanční zajištění

PŘEŽÍVÁNÍ ZVÍŘAT s nádorem (G:5:113) PO TERAPII S INHIBITORY CYKLOOXYGENÁZ

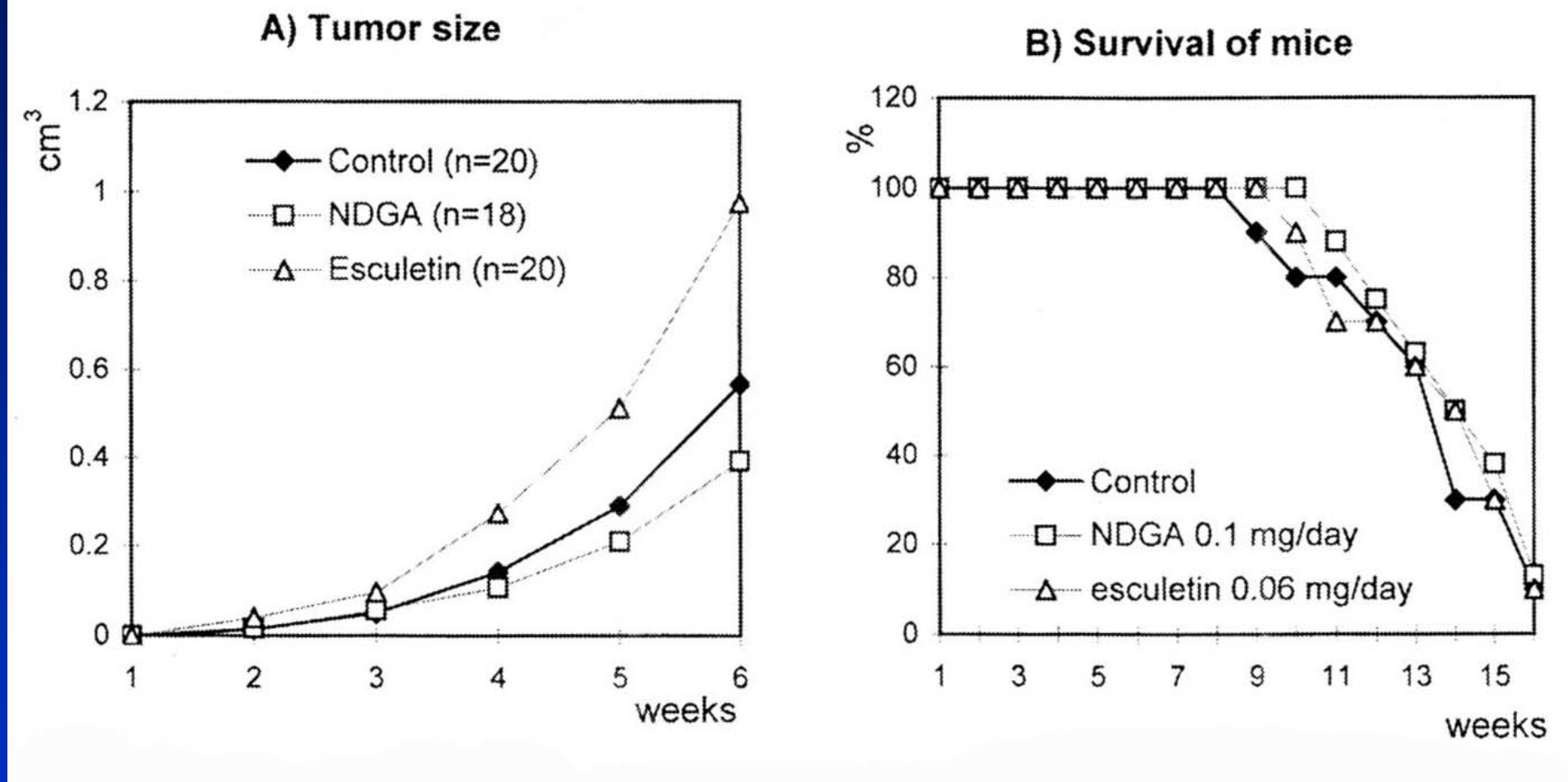




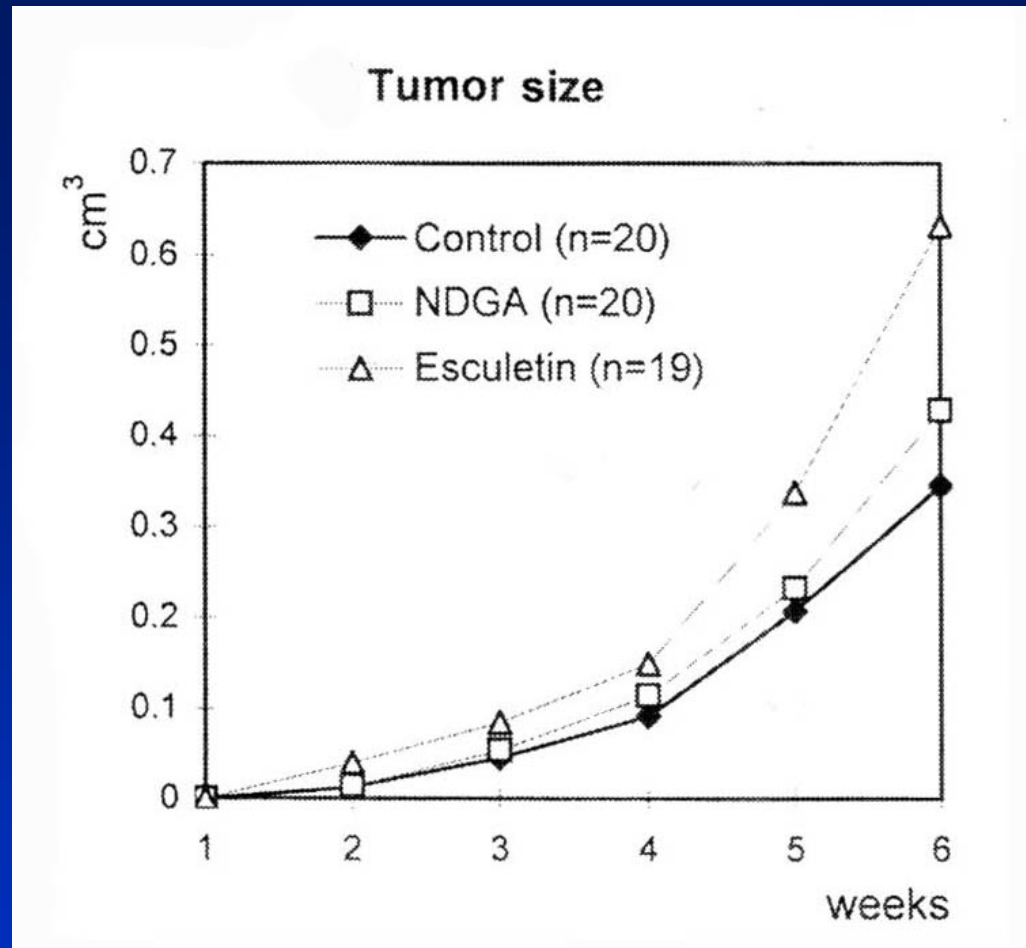
Růst fibrosarkomových buněk G:5:113 *in vivo* v syngenních myších ovlivněných nesteroidními protizánětlivými látkami. Pět dní po injekci buněk G:5:113 byla zvířata ovlivněna COX inhibitory a každý týden byla stanovena velikost tumoru.



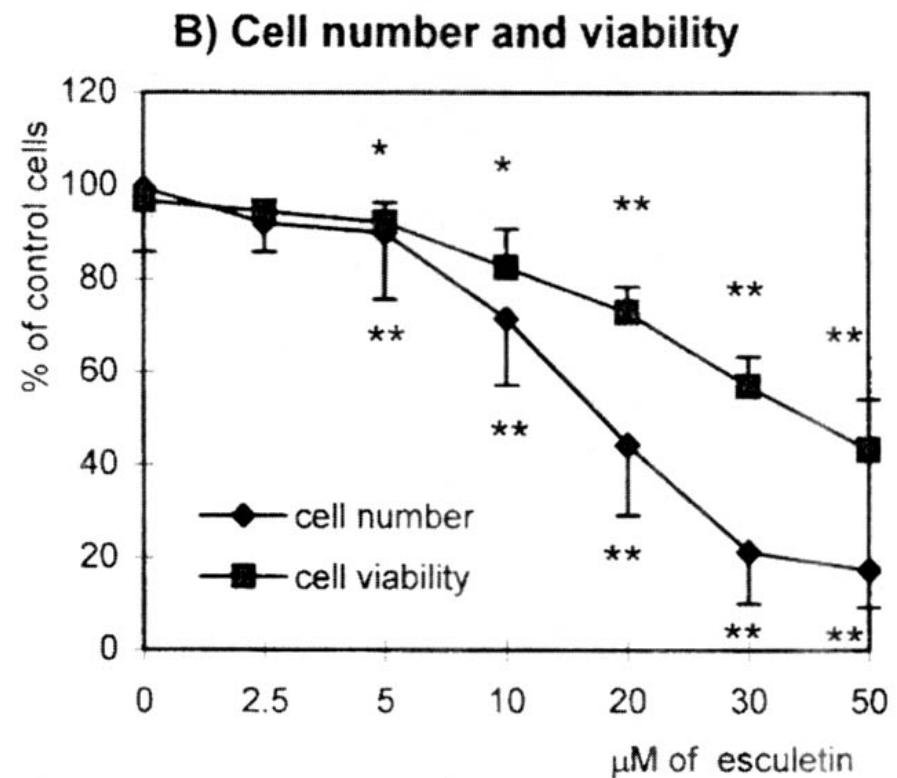
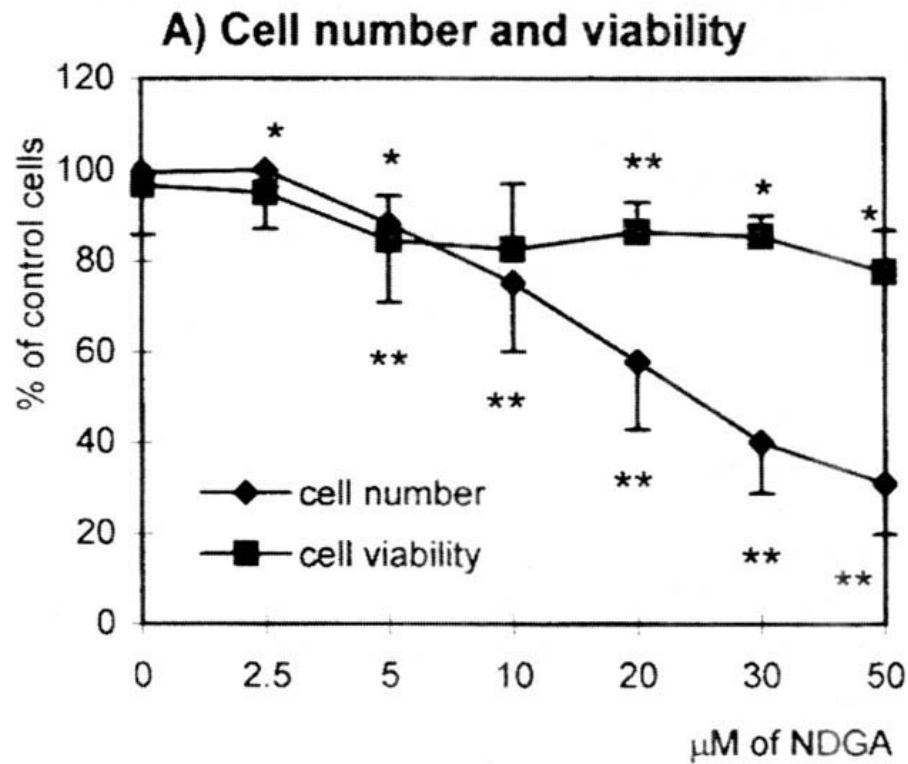
Nízké *In vitro* efekt nesteroidních protizánětlivých látek (inhibitorů COX) na proliferaci a viabilitu buněk G:5:113. Stanoveno po dvou dnech inkubace.



Růst buněk G:5:113 *in vivo* v syngenních myších a přežívání myši nesoucích tumor ovlivněných NDGA nebo esculetinem. Pět dní po injekci buněk G:5:113 byla zvířata ovlivněna LOX inhibitory a každý týden byla stanovena velikost tumoru, přežití zvířat bylo monitorováno každý den.



Studium tumorigenicity buněk G:5:113 *in vitro* ovlivněných NDGA a eskuletinem. Buňky byly ovlivněny 48 h inhibitory LOX, poté byly přeneseny s.c. do syngenních myší a bez další terapie byly ponechány do konce experimentu. Velikost tumorů byla stanovována týdně.



Významný efekt (LOX inhibitoru) NDGA a esculetinu na *in vitro* proliferaci buněk G:5:113 po 48 hodinovém působení.

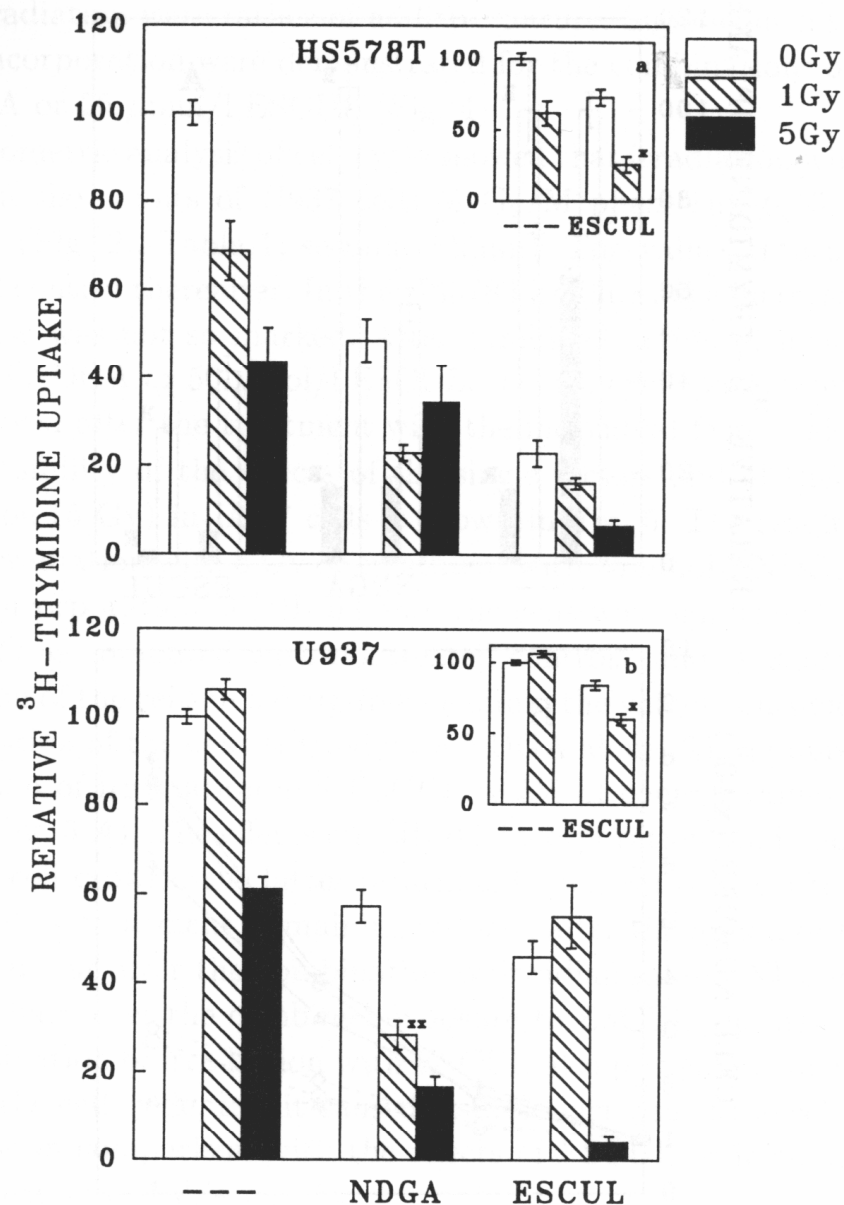


Figure 4. ^3H -thymidine incorporation (% of nontreated control) in HS578T and U937 cells subjected to different treatment. The nonirradiated cells or cells irradiated with 1 or 5 Gy were cultivated in the presence of 25 $\mu\text{mol/l}$ NDGA, 25 $\mu\text{mol/l}$ ESCUL (inserts 3 a, b) or 50 $\mu\text{mol/l}$ ESCUL or without the agents (---) for 72 h. Data are means \pm S.E.M. for three independent experiments performed in six parallels. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ significance of the interactive component

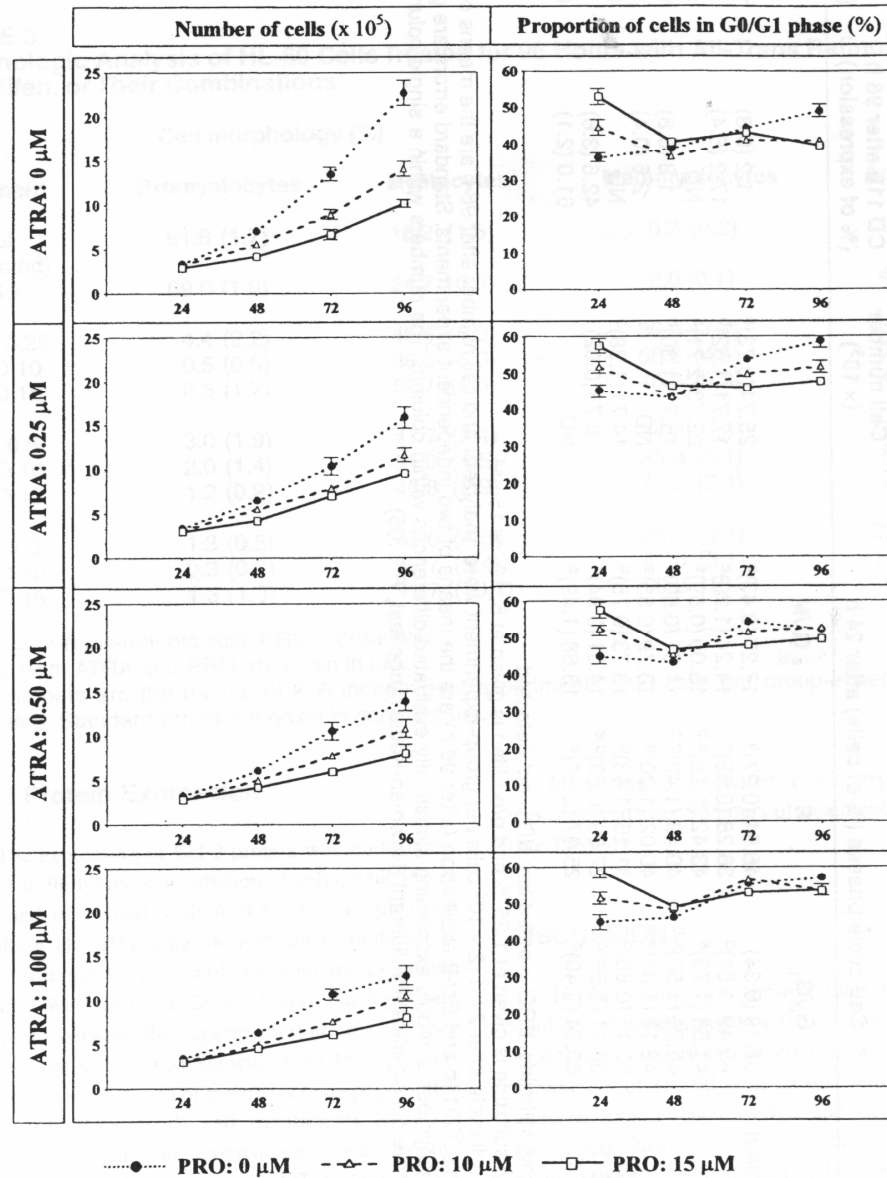


FIGURE 5. Number of cells and proportion of cells in cell cycle phases as influenced by combined all-*trans*-retinoic acid (ATRA) and proadifen (PRO) during the experimental 24- to 96-h period. The points represent the means of 3-8 independent experiments supplied with standard errors (error bars).

DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob
(nedostatek a nadbytek potravy, správná výživa)

Terapeutické využití – nutriční farmakologie
(adjuvantní terapie, „disease specific nutrition“,
nosiče léků)

Parenterální a enterální výživa

VÝZNAM SLOŽENÍ TUKŮ V PARENTERÁLNÍ VÝŽIVĚ PACIENTŮ

LCT - “long chain” triglyceridy - z rostlinných olejů s vysokým obsahem PUFA (důležitý poměr n-3 : n-6) - regulační funkce, mohou zvyšovat nebo snižovat např.

produkci TNF α (kachektin) - prozámětlivý cytokin spojený s kachexií

MCT - “short chain” triglyceridy - nasycené MK (6-12 uhlíků) - zdroj energie, působí proti supresi imunitních a fagocytárních funkcí u silně stresovaných pacientů.

1) Složení lipidových výživ ovlivňuje spektrum lipidů v plasmě i v buněčných membránách, přičemž metabolismus a obrat fosfolipidů v membránách transformovaných-nádorových buněk se zásadně liší od buněk netransformovaných-nenádorových.

2) Změny ve složení fosfolipidů membrán mění její vlastnosti (fluiditu, produkci volných reaktivních radikálů a biologicky aktivních metabolitů - eikosanoidů), což se dále odráží ve schopnosti příjmu a přenosu signálů důležitých regulačních molekul s následnými účinky na důležité biologické procesy jako jsou buněčný růst, diferenciace a apoptóza a dále funkce buněk imunitního systému

3) PUFAs a jejich metabolity mohou být důležitými regulátory genové exprese. Předpokládá se, že tyto látky jsou schopny ovlivňovat aktivitu transkripčních faktorů, které se pak váží na klíčové elementy spojené se specifickými geny.

4) Změny membrán a růstových vlastností nádorových buněk po působení PUFA mohou modulovat jejich citlivost k různým terapeutickým zásahům.

5) Inhibitory metabolismu AA, tj. produkce eikosanoidů, k nimž patří i řada běžně v klinice využívaných NSAID, mohou významným způsobem modulovat zmíněné procesy.

Složení a využití lipidových emulzí

Směsi přírodních olejů (sojový –LCT, kokosový – MCT), emulgované fosfolipidy (vaječný lecitin, sojové fosfolipidy), izotonizační přísada (glycerol)

Tukové částice podobné chilomikronům

Parenterální výživa – emulze součást tzv. „all-in-one“ vaků

Funkce - zdroj energie a esenciálních MK

Na základě nových poznatků o regulační úloze lipidů využití jako farmaka

Trendy budoucího vývoje v oblasti lipidových výživ

◆ řešení stability emulzí, zejména otázky oxidačních procesů a lipidové peroxidace, která je vážným problémem při podávání pacientům (zvláště novorozencům s ještě nevyvinutou antioxidační ochranou), změny vlastností lipidových emulzí v all-in-one vaku.

S tím souvisí

◆ dodávání antioxidant – vitamínů, zejména tocopherolu (alpha) – otázky koncentrací (20-50 mg/l, ve vysokých konc. naopak prooxidační působení)

◆ snížení množství fytosterolů (vedlejší účinky)

◆ strukturované lipidy nebo specifická aditiva: SCFA, MCT, n-3 MK, rybí olej, olivový olej (kys. olejová, skvalen)

◆ vše směřováno na tzv. „disease specific nutrition“

◆ nosiče pro léčiva (hypnotika, cytostatika)