

Sprężone kwasy linolowe w terapii wybranych jednostek chorobowych — fakty i kontrowersje

Conjugated linoleic acids in the therapy of selected diseases — facts and controversies

STRESZCZENIE

Sprężone kwasy linolowe (CLA) są grupą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wzbudzających zainteresowanie badaczy ze względu na swoje potencjalne właściwości przeciwnowotworowe, przeciwmiażdżycowe, zapobiegające otyłości oraz modulujące odpowiedź immunologiczną. Korzystne prozdrowotne efekty wynikające z suplementacji CLA zaobserwowano w odniesieniu do dwóch izomerów cis-9, trans-11 oraz trans-10, cis-12 lub ich mieszanin. Pomimo licznych dowodów pochodzących z badań eksperymentalnych do chwili obecnej brakuje przekonujących danych pochodzących z badań klinicznych, które w jednoznaczny sposób potwierdziłyby możliwości wykorzystania CLA u ludzi.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 1, 25–30)

Słowa kluczowe: CLA, miażdżycza, otyłość, nowotwory, odpowiedź immunologiczna

ABSTRACT

Conjugated linoleic acids are a group of essential polyunsaturated fatty acids widely known for their health properties. Studies show the potential use of CLA in atherosclerosis, obesity, cancers prevention. CLA also has a favourable influence on immune system modulation. Beneficial effects of CLA, particularly emphasized, are observed for isomers cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 or combined. Despite of numerous data from experimental studies there is a lack of clinical studies confirming the potential use in human.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 1, 25–30)

Key words: CLA, atherosclerosis, obesity, cancers, immune response

WSTĘP

Sprężone kwasy linolowe (CLA, *conjugated linoleic acids*) obejmują grupę pozytywnych i geometrycznych izomerów kwasu

linolowego (oktadekadienowego), których cechą charakterystyczną jest obecność w cząsteczce układu wiązań podwójnych zlokalizowanych blisko siebie — niejako

Agata Czochralska-Duszyńska¹,
Katarzyna Grabańska¹,
Edyta Mądry²,
Paweł Bogdański¹

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Grabańska,
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego UM
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel. 615 493 77, faks: 618 478 529
e-mail: kgrabanska@wp.pl

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2081–2450

”sprzężonych”, co odróżnia je między innymi od kwasu linolowego.

Wykazano istnienie wielu różnych izoform CLA. Przyjmuje się, że za ich aktywność biologiczną odpowiada przede wszystkim izomer cis-9, trans-11, stanowiący około 80% całkowitej puli CLA w mięsie wołowym oraz izomer trans-10, cis-12, będący główną izoformą syntetycznie otrzymywanego CLA. Za pierwotne źródło CLA uważa się bakteryjne procesy biohydrogenacji kwasu linolowego w żwaczach zwierząt przeżuwających, w wyniku których wytwarzane są izomery, które wraz z krwią transportowane są do tkanki tłuszczowej i mleka. Izomery geometryczne kwasu linolowego powstają również w procesach katalitycznego otrzymywania olejów roślinnych oraz w procesach termicznej obróbki żywności. Na skalę przemysłową CLA otrzymywany jest przez rafinację oleju słonecznikowego. Zainteresowanie tą grupą związków zostało zapoczątkowane wynikami badań prowadzonych przez Michaela Pariza i wsp. na przełomie lat 70.–80. minionego stulecia. Wykazali oni, że w mięsie wołowym, zarówno surowym, jak i poddanym obróbce termicznej, obecne są czynniki hamujące mutagenzę u bakterii *Salmonella tiphimuricum* [1]. Dalsze wyniki badań wykazały, że ta grupa związków to kwasy tłuszczowe, które dodatkowo mogą wpływać na hamowanie rozwoju niektórych chorób, takich jak: miażdżyca, otyłość, osteoporoza. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń wykazały także interakcję CLA z układem odpornościowym przejawiającą się wzrostem aktywności limfocytów oraz produkcji przeciwciał odpornościowych [2]. Ponadto, wyniki licznych badań wskazują na potencjalne właściwości przeciwnowotworowe tej grupy związków. Jako jedyne ze wszystkich kwasów tłuszczowych zostały uznane w 1985 roku przez Amerykańską Akademię Nauk (*National Academy of Sciences of USA*) za związki o zdolności hamowania

nowotworu u zwierząt [3]. Te niezwykle obiecujące właściwości CLA stanowiły podstawę do rozpoczęcia szeroko zakrojonych badań nad przeciwnowotworowymi, przeciwcukrzycowymi, przeciwzapalnymi i przeciwmiażdżycowymi działaniami CLA.

BADANIA WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWMIAŻDŻYCOWYCH

W badaniu Mundaya i wsp., w którym myszom podawano mieszaninę izomerów CLA w ilościach odpowiednio 2,5 g i 5,0 g CLA na kilogram masy ciała przez okres 15 tygodni, stwierdzono niższe stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*). Nie wykazano natomiast różnic w zakresie cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*). Co zaskakujące, obszar i ilość pasm tłuszczowych w zatokach aortalnych wśród zwierząt otrzymujących CLA był większy niż w grupie kontrolnej [4]. Analogiczne wyniki uzyskano, wzbogacając dietę myszy z rozwiniętą cukrzycą (*apoE knockout*) o kwas żwaczowy w ilości 0,9%. Zaobserwowano wyraźne obniżenie stężenia TG we krwi przy jednoczesnym utrzymaniu wyjściowego stężenia cholesterolu całkowitego i zwiększeniu frakcji HDL o około 50% [5]. Wyniki tych badań wykazały także, że włączenie do diety izomeru cis-9, trans-11 nie wywoływało działania hamującego na zmiany miażdżycowe łuku aorty [5]. Natomiast istotne efekty przeciwmiażdżycowe wyrażone cofnięciem się 90% zmian zlokalizowanych w aorcie obserwowali Toomey i wsp. W modelach eksperymentalnych dodano do diety myszy (pro-aterogeniczej ApoE) mieszaniny izomerów cis-9, trans-11 i trans-10, cis-12 (w proporcjach 80:20) [6]. Analizując mechanizm obserwowanych zmian, autorzy stwierdzili, że suplementacja CLA prowadziła do istotnego wzrostu ekspresji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów γ (PPAR γ), a także wyraźnie indukowała ekspresję PPAR α w aorcie.

►► Za pierwotne źródło CLA uważa się bakteryjne procesy biohydrogenacji kwasu linolowego w żwaczach zwierząt przeżuwających, w wyniku których wytwarzane są izomery, które wraz z krwią transportowane są do tkanki tłuszczowej i mleka ◀◀

►► Te niezwykle obiecujące właściwości CLA stanowiły podstawę do rozpoczęcia szeroko zakrojonych badań nad przeciwnowotworowymi, przeciwcukrzycowymi, przeciwzapalnymi i przeciwmiażdżycowymi działaniami CLA ◀◀

Arbones-Mainar i wsp. [7] wykazali, że izomer trans-10, cis-12 kwasu oktadekadienowego obniża przyrost masy ciała zwierząt, jednocześnie zwiększając stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych. Stwierdzono przy tym, iż forma cis-9, trans-11 tego kwasu w korzystny sposób modyfikowała stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów. Wyniki badań eksperymentalnych Deckere'a i wsp. [8] dowodzą, że izomer trans-10, cis-12 wykazywał lepszy efekt hipoglikemiczny niż izomer *zwaczowy*. Cechowała go ponadto przewaga w zakresie hamowania przyrostu masy ciała. Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie przez autorów hipotezy o wyższej efektywności przeciwmiażdżycowej izomeru trans-10, cis-12 od formy cis-9, trans-11. Wyniki badań, w których analizowano przeciwmiażdżycowe właściwości CLA w różnych modelach eksperymentalnych są niejednoznaczne i często wykluczające się. Obserwowane sprzeczności mogą wynikać z międzygatunkowych różnic w metabolizmie tłuszczów i sposobów regulacji ekspresji genów [9].

BADANIE WPŁYWU NA REDUKCJĘ MASY TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Park i wsp. [10] jako pierwsi wykazali, że CLA moduluje skład ciała oraz wpływa na obniżenie zawartości tłuszczu w ustroju. W badaniach na myszach, którym podawano mieszaninę izomerów trans-10, cis-12 CLA w dawce 0,5% masy diety, masa tkanki tłuszczowej zmniejszyła się o ponad 50% w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne wyniki obserwowano w innych badaniach eksperymentalnych [11, 12]. Badania oceniające wpływ CLA na redukcję masy tkanki tłuszczowej u ludzi przyniosły mniej spójne wyniki. Nazare i wsp., podając mieszaninę izomerów trans-10, cis-12 osobom otyłym w ilości 3–4 g/dziennie przez 24 tygodni nie obserwowali zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej oraz zwiększenia bez-

tłuszczowej masy ciała [13]. Z kolei Gaullier i wsp. stosując tę samą mieszaninę izomerów w ilości 3,75 g/dziennie przez okres 14 tygodni nie wykazali żadnego wpływu na masę ciała [14]. Jeszcze inne wyniki uzyskał Laso i wsp. W grupie doświadczalnej, w której spożywane mleko suplementowano 3 g CLA przez okres 12 tygodni zaobserwowano znaczne obniżenie masy tkanki tłuszczowej, ale tylko u osób z nadwagą, lecz nie u otyłych [15].

Larsen i wsp. [16] ocenili rolę CLA w zapobieganiu efektowi „jojo” — ponownemu zwiększaniu masy tkanki tłuszczowej u osób umiarkowanie otyłych, które straciły około 10 kg w wyniku 8 tygodniowej terapii odchudzającej. Suplementacja przez 1 rok mieszaniną izomerów trans-10, cis-12 CLA nie zapobiegła powrotowi do pierwotnej masy ciała w porównaniu do osób z grupy kontrolnej.

Przyпуска się, że prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za wpływ CLA na zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej jest między innymi obniżenie ilości spożywanych pokarmów, oraz zwiększenie wydatku energetycznego. Zmniejszony pobór żywności obserwowali jako pierwsi So i wsp. [17], którzy stwierdzili, że u myszy karmionych dietą niskotłuszczową wzbogaconą izomerami trans-10, cis-12 CLA ilość przyjmowanego pokarmu zmniejszyła się o ponad 20%. U myszy suplementowanych izomerem trans-10, cis-12 CLA wykazano zwiększoną ekspresję genu *proopiomelanokortyny* w podwzgórzu, którego produkty wykazują działanie anorektyczne. Wyniki te potwierdza doświadczenie Cao i wsp., którzy w modelu eksperymentalnym podawali szczurom CLA bezpośrednio do podwzgórza. Autorzy wykazali zmniejszenie stężenia NPY oraz białka *Agouti* (*AgRP-aguti-related protein*) — głównych neuropeptydów układu stymulującego łaknienie [18].

Ważnym mechanizmem, który może tłumaczyć redukcję masy ciała przy stosowaniu CLA, jest zwiększenie wydatku energetycz-

▶▶ Przyпуска się, że prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za wpływ CLA na zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej jest między innymi obniżenie ilości spożywanych pokarmów, oraz zwiększenie wydatku energetycznego ◀◀

►► W kilku badaniach eksperymentalnych wykazano, że CLA hamuje rozwój chemicznie indukowanych nowotworów sutka, skóry, okrężnicy, żołądka, jelita grubego ◀◀

nego poprzez wzrost tempa podstawowej przemiany materii (BMR, *basal metabolic rate*) oraz nasilenie termogenezy [19–21]. Wyniki badań na myszach suplementowanych mieszaniną izomerów trans-10, cis-12 CLA w dawce 0,5 g/100 g diety przez 6 tygodni wykazały wzrost BMR, któremu towarzyszyło zmniejszanie masy tkanki tłuszczowej o 50% w porównaniu z grupą kontrolną [22]. Uważa się, że zwiększona termogeneza może być związana ze stymulacją działania białek mitochondrialnych systemów rozprzegających energię (UCPs, *uncoupling proteins*), które ułatwiają transport protonów przez wewnętrzną błonę mitochondriów, a tym samym przekazywanie energii z syntezy ATP do produkcji ciepła.

CLA A HAMOWANIE KANCEROGENEZY

Od odkrycia właściwości antymutagennych CLA wykazano, że suplementacja izomerami tego związku przeciwdziała skutecznie procesom nowotworowym na różnych modelach zwierzęcych [23]. Do potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za ten efekt należą: modulacja produkcji eikozanoidów, ingerencja w szlaki sygnalizacji komórkowej, hamowanie syntezy DNA oraz promowanie apoptozy [24]. Sommer i wsp. w modelu eksperymentalnym u myszy wykazali, że CLA hamuje angiogenezę skórną wywołaną przez komórki mięsaka [25]. Inni badacze opisali hamujący wpływ CLA na rozwój nowych naczyń w mózgu zdrowych ssaków poprzez obniżenie aktywności czynników wzrostu, a uzyskane wyniki mogą mieć zastosowanie w leczeniu nowotworów układu nerwowego [26]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że suplementacja CLA zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [27, 28] oraz podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) [29]. Obniża ponadto stężenie cyklin D i A oraz stymuluje ekspresję białka p53 [30].

W kilku badaniach eksperymentalnych wykazano, że CLA hamuje rozwój chemicznie indukowanych nowotworów sutka, skóry, okrężnicy, żołądka, jelita grubego [31]. Co ciekawe, obserwowano zależność pomiędzy siłą hamowania onkogenezy a ilością podawanej mieszaniny izomerów. Najkorzystniejsze wyniki stwierdzono przy 0,05–1% spożywanego izomerów CLA w diecie. Większa dawka nie zwiększa aktywności przeciwnowotworowej [28, 32].

Wyniki badań na ludziach są znacznie mniej przekonujące. Koronowicz i wsp. wykazali, że izomery CLA zarówno cis-9, trans-11, jak i trans-10, cis-12 hamują proliferację komórek raka sutka [33]. Inni badacze nie potwierdzili tych wyników [34]. Rozbieżności w wynikach pomiędzy badaniami eksperymentalnymi i obserwacjami u ludzi mogą być spowodowane między innymi różnicą w stosowanych dawkach i proporcjach izomerów CLA oraz faktem, że naturalne formy CLA pochodzące z produktów przeżuwaczy wykazują wyższą antyproliferacyjną aktywność względem komórek nowotworowych niż syntetyczne preparaty tego kwasu [35].

WPŁYW CLA NA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Izomery sprzężonych kwasów linolowych przyczyniają się do wzrostu stężenia przeciwciał klasy IgG i IgM, IgA [36] i obniżenia stężenia poziomu IgE, odgrywających istotną rolę w reakcjach alergicznych I typu [37, 38]. CLA zmniejszają ponadto produkcję cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworu alfa i interferonu gamma, które odgrywają wiodącą rolę w patogenezie przewlekłych chorób układu odpornościowego [39]. Sugeruje się, że CLA może mieć wpływ na zmiany w układzie odpornościowym w wyniku interakcji z receptorami PPAR, pełniących rolę czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję licznych genów modulujących odpowiedź immunologiczną i procesy metaboliczne [40].

PODSUMOWANIE

Wyniki licznych badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na działanie przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe sprężonych kwasów linolowych. Odgrywają one również rolę w redukcji masy ciała.

Te pozytywne właściwości CLA wydają się istotnym faktem i zachęcają do poszerzenia badań pozwalających określić mechanizmy oddziaływania izomerów CLA na organizm.

PIŚMIENNICTWO

1. Pariza M.W., Asheer S.H., Chu I.S. i wsp. Effects of temperature and time on mutagen formation in pan-fried hamburger. *Cancer Lett.* 1979; 7: 63–69.
2. Park Y. Conjugated linoleic acid.: Good or bad trans fat? *J. Food Comp. Anal.* 2009; 22S: S4–S12.
3. Pariza M.W., Hargraves W.A. A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis* 1985; 6: 591–593.
4. Munday J.S., Thompson K.G., James A.C. Dietary conjugated linoleic acids promote fatty steak formation in the C57BL/6mouse atherosclerosis model. *Br. J. Nutr.* 1999; 81: 251–255.
5. Nestel P., Fujii A., Allen T. The cis-9, trans-11 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) lowers plasma triglyceride and raises HDL cholesterol concentration but does not suppress aortic atherosclerosis in diabetic apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2006; 189: 282–287.
6. Toomey S., Harhen B., Roche H.M i wsp. Profound resolution of early atherosclerosis with conjugated linoleic acid. *Atherosclerosis* 2006; 187: 40–49.
7. Arbones-Mainar J.M., Navarro M.A., Guzman M.A. i wsp. Selective effect of conjugated linoleic acid isomers on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein e knockout mice. *Atherosclerosis* 2006; 189: 318–327.
8. Deckere E.A.M., van Amelsvoort J.M.M., Neill G.P. i wsp. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) isomers on lipid levels and peroxisome proliferation in the hamster. *B. J. Nutr.* 1999; 82: 309–317.
9. Moya-Camarena S.Y., Belury M.A. Species Differences in the Metabolism and Regulation of Gene Expression by Conjugated Linoleic Acid. *Nutr. Rev.* 1999; 57: 336–340.
10. Park Y., Albright K.J., Liu W. i wsp. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997; 32: 853–858.
11. Wendel A.A., Purushotham A., Liu L.F. i wsp. Conjugated linoleic acid fails to worsen insulin resistance but induces hepatic steatosis in the presence of leptin in ob/ob mice. *J Lipid Res.* 2008; 49: 98–106.
12. House R.L., Cassady J.P., Eisen E.J. i wsp. Functional genomic characterization of delipidation elicited by trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid(t10c12-CLA) in a polygenic obese line of mice. *Physiol. Genomics* 2005; 21: 351–361.
13. Nazare J.A., de la Perriere A.B., Bonnet F., Dasage M. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yogurts:effects on energy metabolismand adipose tissue gene expression in healthy subjects. *Br. J. Nutr.* 2007; 97: 273–280.
14. Gaullier J.M., Halse J., Hoivik H.O. i wsp. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br. J. Nutr.* 2007; 97: 550–560.
15. Laso N., Brugue E., Vidal J. i wsp. Effects of milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers cis-9, trans-11 and trans-10,cis-12) on body composition and metabolic syndrome components. *Br. J. Nutr.* 2007; 98: 860–867.
16. Larsen T.M., Toubro S., Gudmundsen O. i wsp. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 606–612.
17. So M.H., Tse I.M., Li E.T. i wsp. Dietary fat concentration influences the effects of trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on temporal patterns of energy intake and hypothalamic expression of appetite controlling genes in mice. *J Nutr.* 2009; 139: 145–151.
18. Cao Z.P., Wang F., Xiang X.S. i wsp. Intracerebroventricular administration of conjugated linoleic acid(CLA) inhibits food intake by decreasing gene expression of NPY and AgRP. *Neurosci. Lett.* 2007; 418: 217–221.
19. Miner J.L., Cederberg C.A., Nielsen M.K. i wsp. Conjugated linoleic acid(CLA),body fat,and apoptosis. *Obes. Res.* 2001; 9: 129–134.
20. West D.B., Blohm F.Y., Truett A.A. i wsp. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J. Nutr.* 2000; 130:2471-2477.
21. Nagao K., Wang Y.M., Inoue N. i wsp. The 10trans, 12cis isomer of conjugated linoleic acid promotes energy metabolism in OLETF rats. *Nutrition* 2003; 19: 652–656.
22. Terpstra A.H., Javadi M., Beynen A.C. i wsp. Dietary conjugated linoleic acids as free fatty acids and triacylglycerols similarly affect body composition and energy balance in mice. *J. Nutr.* 2003; 133: 3181–3186.
23. Lee K.W., Lee H.J., Cho H.Y. i wsp. Role of the CLA in prevention of cancer. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2005; 45: 135–144.
24. Masso-Welch P.A., Zangani D., Ip C. i wsp. Isomers of conjugated linoleic acid differ in their effect on angiogenesis and survival of mouse mammary adipose vasculature. *J. Nutr.* 2004; 134: 299–307.
25. Sommer E., Krotkiewski M., Sommer S. i wsp. Different effect of linoleic acid and conjugated linoleic acid on cutaneous angiogenesis induced in mice by L-1 sarcoma cells. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2002; 27 (supl. 1):118.
26. Sikorski A.M., Hebert N., Swain R.A. Conjugated linoleic acid (CLA) inhibits new vessel growth in the mammalian brain. *Brain Res.* 2008; 1213: 35–40.
27. Bhattacharya A., Banu J., Rahman M. i wsp. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J. Nutr. Biochem.* 2006; 17: 789–810.

28. Stachowska E. Conjugated dienes of linoleic acid and tumorigenesis. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2008; 54: 122–125.
29. Moon E.J., Lee Y.M., Kim K.W. Anti-angiogenic activity of conjugated linoleic acid on basic fibroblast growth factor — induced angiogenesis. *Oncol. Rep.* 2003; 10: 617–621.
30. Kelley N.S., Hubbard N.E., Erickson K.L. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr.* 2007; 137: 2599–2607.
31. Kuniyasu H., Yoshida K., Sasaki T. i wsp. Conjugated linoleic acid inhibits peritoneal metastasis in human gastrointestinal cancer cells. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 571–576.
32. Kelly G.S. Conjugated linoleic acid: a review. *Altern. Med. Rev.* 2001; 6: 367–382.
33. Koronowicz A., Dulińska-Litewka J., Pisulewski P. i wsp. Effect of conjugated linoleic acid isomers on proliferation of mammary cancer cells. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 2009; 60: 261–267.
34. Larsson S.C., Bergkvist L., Wolk A. Conjugated linoleic acid intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90: 556–560.
35. De La Torre A., Debiton E., Juaneda P. i wsp. Beef conjugated linoleic acid isomers reduce human cancer cell growth even when associated with other beef fatty acids. *Br. J. Nutr.* 2006; 95: 346–352.
36. O'Shea M., Bassaganya-Riera J., Mohede I.C. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 1199S-1206S.
37. Sugano M., Tsjita A., Yamasaki M. i wsp. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids.* 1998; 33: 521–527.
38. Yamasaki M., Chujo H., Hirao A. i wsp. Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes in modulated in C57BL/6J mice by dietary cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J. Nutr.* 2003; 133: 784–788.
39. Bassaganya-Riera J., Hontecillas R. Dietary conjugated linoleic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2010; 13: 569–573.
40. Perdomo M.C., Santos J.E., Badinga L. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid and the PPAR-gamma agonist rosiglitazone attenuate lipopolysaccharide — induced TNF-alpha production by bovine immune cells. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2011; 41: 118–125.