



## **Tej és tejtermékek konjugált linolsav-tartalma III. A konjugált linolsavak és a tejsír biológiai hatása; konjugált linolsavak az emberi szervezetben (Irodalmi feldolgozás)**

**<sup>1</sup>Csapó J., <sup>1</sup>Vargáné Visi É., <sup>2</sup>Csapóné Kiss Zs., <sup>3</sup>Szakály S.**

<sup>1</sup>Kaposvári Egyetem, Állattudományi Kar, Kémiai Intézet, Biokémiai és Élelmiszerkémiai Tanszék, Kaposvár, 7400 Guba S. u. 40.

<sup>2</sup>Kaposvári Egyetem, Állattudományi Kar, Kémiai Intézet, Kémia Tanszék, Kaposvár, 7400 Guba S. u. 40.

<sup>3</sup>Magyar Tejgazdasági Kísérleti Intézet, Pécs, 7623 Tüzér u. 15.

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*Állatkísérletek alapján bizonyítottnak látszik, hogy a takarmányhoz kevert szintetikus KLS gátolja a gyomor és a bőr rák kialakulását egerekben, valamint a bélrák és az emlőrák kifejlődését patkányokban. Bár in vitro kísérletekben a KLS több emberi szövet esetében is jelentősen csökkentette a rákos sejtek proliferációját, nem tudjuk, hogy hatása mennyiben módosul in vivo körülmények között. Az eddigi kutatások alapján megállapítható, hogy a KLS-nek a karcinogenezis folyamatára gyakorolt hatása nagyon összetett és teljességében még nem ismert. Az emberi szervezetben a kedvező élettani hatások kiváltásához szükséges napi KLS-bevitel mennyisége sem ismert, csupán állatkísérleteken alapuló becslést értékelhetünk ismerünk. Az ember KLS fogyasztása és a rosszindulatú daganatos betegségek kialakulása közötti kapcsolat kimutatása nehézségekbe ütközik, mivel a kísérletben résztvevő önkéntesek táplálkozási szokásait akár évtizedeken keresztül rögzíteni kellene, hogy a KLS-bevitel összevethető legyen a betegségek kialakulásának mértékével. A kísérletben résztvevő önkéntesek életmódjában és környezetében nagy eltérések lehetnek szemben az azonos kísérleti körülmények között tartott állatokkal, s így a zavaró faktorok hatását csak nehezen lehetne csökkenteni vagy kiküszöbölni. Mindezen nehézségek ellenére célszerű lenne az állatkísérletek eredményeinek figyelembevételével kísérleteket folytatni a KLS emberre gyakorolt élettani hatásának megismerésére és a rákellenes hatás igazolására, mielőtt az élelmiszerek KLS-tartalmának növelését tűznénk ki célul.*

(Kulcsszavak: konjugált linolsav, tejsír, biológiai hatás, karcinogenezis)

### **ABSTRACT**

#### **Conjugated linoleic acid content of milk and milk products III. Biological effect of conjugated linoleic acid and milkfat; conjugated linoleic acid in the human organism (A review)**

J. <sup>1</sup>Csapó, É. <sup>1</sup>Varga-Visi, Zs. <sup>2</sup>Csapó-Kiss, S. <sup>3</sup>Szakály

<sup>1</sup>University of Kaposvár, Faculty of Animal Science, Institute of Chemistry, Department of Biochemistry and Food Chemistry, Kaposvár, H-7400 Guba S. u. 40.

<sup>2</sup>University of Kaposvár, Faculty of Animal Science, Institute of Chemistry, Department of Chemistry, Kaposvár, H-7400 Guba S. u. 40.

<sup>3</sup>Hungarian Dairy Research Institute, Pécs, H-7623 Tüzér u. 15.

*Based on the results of animal experiments it seems to be proved that the CLA mixed to the feed hinders the formation of gastric- and skin cancer in mice, and also the development of intestine- and breast cancer in rats. Although at in vitro experiments in the case of several human tissues the CLA significantly decreased the proliferation of the cancerous cells, it is not known how its effect is changed at in vivo circumstances. Based on some recent experiments it can be stated that the effect of the CLA on the process of carcinogenesis is very complex and it is not completely known. The required amount of CLA intake for the desirable physiological effects in human organism is not even known, we only able to give estimated values based on animal experiments. Revealing the connection between the CLA consumption and the formation of malignant tumour illnesses in human subjects encounters difficulties, since the feeding habits of volunteers taking part in the experiments should be put on record perhaps even for decades, in order to be able to compare the CLA intake with the degree of the formation of illnesses. There might be great differences in the lifestyle and environment of the volunteers taking part in the experiments opposite to the animals kept in the same experimental circumstances, so the effects of the disturbing factors could only hardly be decreased or eliminated. Despite of these difficulties, taking the results of the animal experiments into consideration, it might be expedient to carry on with the experiments on recognising the physiological effects of the CLA on humans, and for the justification of its anti-cancer effects, before we aim to increase the CLA content of food-products.*

(Keywords: conjugated linoleic acid, milkfat, biological effect, carcinogenesis)

#### **A konjugált linolsavak biológiai hatása**

A daganatos betegségek kialakulásának több oka lehet, ugyanis mind a genetikai, mind a káros környezeti hatások növelhetik a betegség kialakulásának kockázatát (Parodi, 1997b). Egy epidemiológiai tanulmányokról írt összefoglalóban leírták, hogy a rákos halálesetek körülbelül 35%-a táplálkozási okokra vezethető vissza. A különféle rákbetegségek esetében ez az érték 20 és 60% között van (Doll, 1992). Az elfogyasztott táplálék tartalmazhat olyan összetevőket, melyek segítenek megelőzni a rákot, és lehetnek benne olyan alkotók is, amelyeknek szerepe lehet a rák kialakulásában (Ames és mtsai., 1995; Doll, 1996). Manapság a rák megelőzési stratégia egyik fontos része olyan természetes élelmiszer komponensek felfedezése, melyeknek rákellenes hatásuk van. A legtöbb ilyen vizsgálat a növényi eredetű élelmiszerekre irányul, azonban a kutatások során kiderült, hogy az állati eredetű tejszír is tartalmaz több olyan komponenst, melyeknek rákellenes hatása van. Ilyenek a konjugált linolsavak, a szfingomielinek, a vajsav, és az éter-lipidek (Parodi, 1997b).

A KLS rákellenes hatását először Pariza és Hargraves (1985) tapasztalta, akik kezdetben arra kerestek választ, hogy milyen mutagén anyagok keletkeznek a hús konyhatechnikai kezelése során. A mutagén anyagok helyett felfedeztek egy csoport antimutagén hatással rendelkező zsírsavat, melyekről kiderült, hogy konjugált linolsavak. A szerzők ledarált, majd megsütött marhahúsból készítettek tisztítatlan, és részlegesen tisztított kivonatokat. Ezek a kivonatok gátolták a baktériumok mutagenezisét, és a 7,12-dimetilbenz(a)antracénnel (DMBA) kiváltott bőrrák kifejlődését egerekben. Ez a mutagenezist szabályozó anyag szintén jelen volt a nyers darált marhahúsból készült kivonatokban, és nem bomlott le a sütés hatására sem. Ezt a kísérletet Ha és munkatársai (1987) folytatták tovább, akik egy alaposan tisztított frakciót különítettek el, amely legnagyobb mennyiségben a következő négy KLS izomert tartalmazta: c9,t11; t9,t11; t10,c12; és t10,t12. Ez a négy izomer adta a teljes KLS-tartalom több mint 90%-át. Ez a frakció a citokróm P-450 enzimesalád aktivitását *in*

*in vitro* gátolta. Ez az enzimes család felelős a rákkeltő IQ (2-amino-3-metilimidazo[4,5-f] kinolein, IQ) aktiválásáért a májban. Néhány év múlva kiderült, hogy a KLS a májban, *in vivo* körülmények között is gátolta a citokróm P-450 enzimes család működését. Az IQ aktiválását a májon kívül a prostaglandin H-szintetáz végzi, és a KLS ezt az enzimet is gátolta (Liew és mtsai., 1995). Ha és munkatársai (1987) a frakció elemzése után szintetikus KLS készítményekkel vizsgálták azok élettani hatását. Egy kétlépcsős kísérlet során arra kerestek választ, hogy gátolja-e a KLS a bőrrák kialakulását egerekben. A KLS-t helyileg alkalmazták, az egerek háti bőrrétegén. A kontroll egereket linolsavval, vagy acetonnal kezelték, majd az egerek DMBA-t és 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetátot (TPA) kaptak, a tumorképződés kiváltása érdekében. A linolsavval és az acetonnal kezelt egerek esetében nem volt különbség a daganatos esetek számában. Ezzel szemben a KLS-sel kezelt egereken mindössze fele annyi papillóma keletkezett, és a daganatos esetek száma is alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportokban. Egy későbbi tanulmányban Ha és munkatársai (1990) azt tapasztalták, hogy a szintetikus KLS meggátolta a benz(a)pirén (BP) által indukált kóros szövettépződést az egerek gyomrának elülső részében. Három egymástól független kísérletsorozatot végeztek, melyek során egereknek gyomorszondán keresztül KLS-t, olíva olajat, vagy linolsavat adtak, majd rákkeltő anyaggal (BP) karcinogenezist idéztek elő. Azokban az állatokban, melyeknek KLS-t adtak a BP adagolás előtt, csak fele annyi daganat keletkezett, mint a kontroll csoportokban (olívaolaj, vagy linolsav adagolás). A három kísérletsorozatból két esetben a daganatos egyedek száma szintén kevesebb volt a KLS-sel kezelt csoportban. A KLS intubálása után eltávolították az egerek gyomrát, és biokémiai analízisnek vetették alá. Azt tapasztalták, hogy a KLS beépült a szöveti sejtek membránjának foszfolipid frakciójába, azonban a kilenc izomer közül, amely jelen volt a szintetikus KLS-ben, mindössze egyet, a c9,t11-C18:2 zsírsavat tudták kimutatni a foszfolipidekből. Ebből arra következtettek, hogy csak ennek az egy izomernek van biológiai aktivitása. A szerzők a kísérletek során a KLS antioxidáns tulajdonságára is felfigyeltek, és a KLS-t még az  $\alpha$ -tokoferolnál is hatékonyabb antioxidánsnak találták. A KLS majdnem annyira hatásosnak bizonyult a lipid peroxidációs folyamatok ellen, mint a butil-hidrox-toluol (BHT). A szerzők feltételezése szerint a KLS rákellenes hatása azon alapult, hogy a KLS molekula *in situ* védelmet nyújtott a membránt támadó szabad gyökök ellen.

A sejtproliferációs folyamatok beindulását többek között az ornitin dekarboxiláz enzim (ODC) aktivizálódása jelzi. Az ODC szintje magas a gyorsan osztódó szövetekben, például a bélnyálkahártyában, de a magas ODC érték a daganatképződés jele is lehet (Parodi, 1994). Benjamin és munkatársai (1992) azt tapasztalták, hogy az egerek előgyomrában rákkeltő anyaggal (TPA) kiváltott ODC aktivizálódás a KLS-adagolás hatására mérséklődött. A protein kináz C számos sejtfolyamatban vesz részt, többek között a sejtek közötti kommunikációban, a sejtsztódásban, és a daganatképződés előmozdításában. A daganatkeltő TPA hatékonyan aktiválja a protein kináz C enzimet (Parodi, 1994). Ha KLS jut a szervezetbe a rákkeltő TPA beadása előtt, a KLS meggátolja, hogy a TPA a protein kináz C-t aktivizálja, és ez is okozhatja a KLS rákellenes hatását a gyomorban és egyéb szervekben (Benjamin és mtsai., 1992).

A grillezett marhahús olyan heterociklikusos amint tartalmaz (2-amino-3-metilimidazo[4,5-f] kinolein, IQ) amely több szervben DNS elváltozásokat okoz. Ezt a folyamatot is gátolták a konjugált linolsavak Zu és Schut (1992) egerekkel végzett kísérleteiben. A KLS etetése szintén gátolta az IQ DNS-re gyakorolt negatív hatását patkányok vastagbélében, és a rendellenes bemélyedések számának növekedését is jelentősen korlátozta. A rendellenes crypták mikroszkóppal megfigyelhetők, és

menyiségük a korai kóros szövete képződést megelőzően jelzi, hogy milyen esély van arra, hogy a vastagbél karcinogenezis rosszindulatúvá fajuljon (*Liew és mtsai.*, 1995). Emlőrák esetében a szintetikus úton előállított KLS jelentős antikarcinogén hatásáról számolt be több szerző, patkányokon végzett kísérletek eredményei alapján. *Ip és munkatársai* (1991) a DMBA beadása előtt két héten át KLS-t etettek a patkányokkal, és folytatták a védőanyag adását egészen a kísérlet végéig. A takarmány 0,5; 1; és 1,5%-át kitevő KLS-bevitel hatására az emlődaganatok száma 32; 56; és 60%-kal csökkent. A daganatos állatok száma, az egyedeken található átlagos daganatszám, és a daganatok tömege hasonló mértékben csökkent a KLS bevitel növelésének hatására. A fibroadenomák száma szintén csökkent a KLS-szintjének növelésével; tehát a KLS mind a jó, mind a rosszindulatú daganatok képződését gátolta. Az emlők rákos sejtjeinek kivonatából és a májból nyert foszfolipid frakciók analízise azt mutatta, hogy csupán a c9,t11-KLS izomer épült be a foszfolipidekbe, mindkét szerv esetében. A KLS összes izomere megtalálható volt a szövetek triacil-glicerol molekuláiban; de csak a *cisz-9*, *transz-11* izomer épült be a foszfolipid membránokba. Ez az eredmény egybevág *Ha és munkatársai* (1990) kísérleteinek eredményével. A KLS antioxidáns tulajdonságát *Ip és munkatársainak* (1991) kísérlete is igazolta. A KLS-etetés hatására az emlőmirigyekben csökkent a lipid peroxidációs folyamatok intenzitása, azonban hasonló hatást a szerzők nem tapasztaltak a májban. Más szerzők véleménye szerint a KLS-nek nincs antioxidáns hatása, sőt, még elő is segítheti a lipidoxidációt (*van den Berg és mtsai.*, 1995; *Chen és mtsai.*, 1997).

Egy másik kísérletben, alacsonyabb karcinogén dózis alkalmazása esetén úgy találták, hogy még alacsonyabb KLS-szintek (0,1 g KLS/100 g táplálék) hatására is jelentősen csökkent a kialakult emlődaganatok száma. A fenti két kísérlet során (*Ip és mtsai.*, 1991, 1994) kiderült, hogy a KLS hatása arányos volt annak dózisával egy adott szintig (1 g KLS/100 g táplálék), viszont ezen érték fölött már nem volt további javulás. Az elválasztástól (21 napos kor), a rákkeltő anyag beadásáig (50 napos kor) tartó rövid időtartamú KLS-bevitel szintén csökkentette a daganatképződést azokban az esetekben, mikor DMBA-t, vagy metil-nitrozo-ureát használtak karcinogén vegyületként (*Ip és mtsai.*, 1994). A 21. és az 50. életnapok között zajlik a patkányok emlőmirigyének érési folyamata. Az 50. napra az emlőmirigyek szerkezete megegyezik a felnőtt állatok emlőmirigyének felépítésével (*Parodi*, 1997b). A KLS emlőrák kialakulását gátló hatása nem függött a táplálékkal bevitt zsíradék mennyiségétől, és típusától (*Ip és mtsai.*, 1996). Szintén fontos kitérni arra, hogy a KLS csak akkor jelentett védelmet az emlőtumor képződéssel szemben, ha adagolását már a rákkeltő anyag beadása előtt megkezdték az elválasztás után, vagy a perpubertás időszakában. Mikor olyan patkányoknak adtak be karcinogén anyagot, melyek ezt megelőzően nem kaptak KLS-t, és emlőmirigyek már kifejlődtek, akkor a védelem érdekében egész életük alatt fogyasztaniuk kellett a KLS-t. Ezek a tapasztalatok közelebb visznek minket ahhoz, hogy megértsük a malignus emlőtumorok kialakulásának folyamatát, és tanulmányozzuk a KLS kölcsönhatását a fejlődő emlőszövetekkel, és a karcinogén anyagokkal (*Parodi*, 1997b).

Sejtkultúrákban a KLS citotoxikus hatást gyakorolt az emberi rákos sejtekre. Ha az inkubálás során a sejtenyészetekhez annyi KLS-t adtak, hogy az a vérben mért fiziológiai koncentrációban legyen jelen, akkor a humán eredetű rosszindulatú melanoma, a colorektális rákos sejtek, és az emlőtumor sejtjeinek proliferációja jelentősen csökkent a kontroll kultúrákhoz képest (*Schultz és mtsai.*, 1992). A KLS gátló hatása nagyobb volt, mint a  $\beta$ -karotiné, amely csak az emlő tumorsejtjeinek proliferációját csökkentette. A KLS-szintén gátolta három tüdő adenocarcinoma

sejtvonal szaporodását, de nem gátolta a glioblastoma sejtvonalak proliferációját (Schonberg és Krokan, 1995). Azok a rákos emlősejtek, melyekhez KLS-t adtak, kevesebb leucint, uridint, és timidint, a colorektális és a melanóma sejtek pedig kevesebb leucint építettek be, mint a kontroll kultúrák. Schultz és munkatársai (1992) ebből azt a következtetést vonták le, hogy a KLS a fehérje- és a nukleotid bioszintézis gátlásán keresztül gátolja a rákos sejtek növekedését. Ezen kívül elképzelhetőnek tartották, hogy a KLS befolyásolta az eikozanoid lebontást vagy a lipid peroxidációt is.

Jiang és Kamal-Eldin (1998) a KLS antioxidáns tulajdonságait vizsgálták egy *in vitro* modell rendszerben. Linolsav-metilészter (LSM) és konjugált linolsav-metilészter (KLSM) oldatokhoz metilénkéket (MK) adtak, majd megvilágítással fotooxidációt váltottak ki. A KLSM oldatok peroxidszáma lényegesen kisebb volt, mint a LSM oldatoké. A zsírsavészterek mennyisége is kisebb mértékben csökkent a besugárzási idő függvényében, mint a LSM oldatoknál. A zsírsavészterek mennyiségének csökkenésével arányosan nőtt a peroxid-érték mindkét zsírsavészter esetében, de az egyenes meredeksége nem volt azonos; egységnyi zsírsavészter veszteségnél lényegesen kisebb volt a peroxidszám növekedés a KLSM oldatok esetében, mint a LSM oldatokban. A szerzők ezt a jelenséget azzal magyarázták, hogy a KLSM-nek a hidroperoxidokon kívül egyéb elsődleges oxidációs termékei is voltak, vagy/és a KLSM-ből származó hidroperoxidok keletkezésükhöz hasonló sebességgel le is bomlottak másodlagos termékekre. Ebből az következik, hogy csupán a peroxid-érték mérése nem elégséges a KLSM oxidatív lebomlásának nyomon követésére. A fényérzékeny anyagként használt metilénkék egy idő után elszíntelenedett, mivel hidrogént vett fel a hidroperoxidoktól (Steward és mtsai., 1983; Tanielian és mtsai., 1992). A megvilágítás első két napján a MK színváltozása nagyobb volt a KLSM oldatoknál, mint a LSM oldatoknál, a harmadik naptól viszont fordított helyzet állt elő. Azonos zsírsav-észter veszteségnél viszont a KLSM oldatok sokkal jobban elszíntelenedtek, mint a LSM oldatok. Mivel a KLSM oldatokban kevesebb hidroperoxid keletkezett, mint a LSM oldatokban, a szerzők az indikátor gyors színváltozásának okát valamely más, eddig még nem ismert reakcióban keresték. Az eredményekből azt a következtetést vonták le, hogy a KLSM és a LSM nem viselkedik azonos módon a MK indikálta fotooxidáció során.

Sokan vizsgálták már, hogy a KLS milyen folyamatokon keresztül befolyásolja a karcinogenezist, de ennek ellenére ezek a folyamatok még nagy részben feltáratlanok. A kölcsönhatás mechanizmusa eltérő lehet különböző típusu tumorok esetében, de az életkor, a karcinogén anyaggal való kapcsolat időtartama, és a karcinogenezis előrehaladottsága is megváltoztathatja a KLS hatásmechanizmusát (Parodi, 1997b). Az eddig ismertté vált, a KLS antikarcinogén hatását okozó folyamatok, a következők: a KLS viselkedhet antioxidánsként (Ha és mtsai., 1990; Ip és mtsai., 1991), lehet prooxidáns, amelynek citotoxikus hatása van (Schonberg és Krokan, 1995) gátolja a nukleotid szintézist (Schultz és mtsai., 1992), csökkenti a proliferatív aktivitást (Ip és mtsai., 1994), gátolja a DNS károsodást (Zu és Schut, 1992) és gátolja a rákkeltő anyag aktivizálódását (Liew és mtsai., 1995).

A KLS rákellenes hatásán kívül egyéb biológiai hatásairól is beszámol néhány kutató. A KLS alkalmazásával az immunstimuláció által okozott katabolikus hatás megelőzhető volt (Cook és mtsai., 1993; Miller és mtsai., 1994). Koleszterinszint-csökkentő és antiatherogén hatást is tulajdonítanak a KLS-nek (Lee és mtsai., 1994; Nikolosi és Laiinen, 1996). Állatkísérletekben, egerek testének zsírtartalma 60%-kal csökkent annak hatására, hogy tápjukba 0,5% KLS-t keverték (Park és mtsai., 1997). Még nem ismertek azok a folyamatok, melyek ezekért a biológiai hatásokért felelősek.

### A tejszír rákellenes hatása

Számos tanulmány szerint a tejtermékek fogyasztása csökkenheti bizonyos rákbetegségek kialakulásának az esélyét. A tej több komponensének tulajdonítanak antikarcinogén hatást: a tejfehérjéknek (*McIntosh és mtsai.*, 1995), a tejsav baktériumoknak (*Goldin és mtsai.*, 1996), a kalciumnak (*Newmark és Lipkin*, 1992) valamint a tejszír több alkotóelemének (konjugált linolsavak, szfingomielinek, vajsav, éter-lipidek) (*Parodi*, 1997b).

Néhány kísérletben az állatok takarmányában a tejszírt vagy a vaját izokalorikusan növényi olajokkal, vagy margarinnal helyettesítették. *Caroll és Khor* (1971) úgy találták, hogy bármely zsiradék etetése esetében magas volt a daganatos esetek száma (az állatok jelentős %-ában alakult ki daganat), ha a takarmány zsirtartalma 20% volt. A növényi olajban gazdag takarmánnyal ellátott csoport esetében, a DMBA-val kiváltott patkány emlő adenokarcinómás esetek száma magasabb volt, mint a vaját, vagy az egyéb telített zsiradékot fogyasztó csoportok esetében. Egy másik kísérletben nőstény patkányoknak 1,2-dimetilhidrazint (DMH), és DMBA-t adtak be, hogy vastagbél-, és emlődaganatok keletkezését idézzék elő. A patkányok alaptakarmánya 15 g/100 g vaját (B), vagy 15 g/100 g kukoricaolajat (C) tartalmazott, fölözött tejjel (M), vagy kazeinnel és szacharózzal (S) kombinálva. A négy kezelés (MB, MC, SB, SC) esetében a vastagbél daganatos állatok aránya 46, 83, 46, és 78% volt (*Khurfeld és mtsai.*, 1983a). Mikor *Khurfeld és munkatársai* (1983b) a fenti diétákkal az elválasztástól kezdve etették a patkányokat, a DMBA-indukált emlődaganatos esetek aránya 20% volt az MB, 58% az MC, 26% az SB és 56% az SC diéta esetében. Mikor ezeket a takarmányokat csak a rákkeltő anyag beadása után kezdték el adagolni a patkányoknak, a daganatok előfordulási aránya magasabb volt (56; 70; 70; 100%). *Yanagi és munkatársai* (1989) négy különböző táppal etettek nőstény egereket, az elválasztás után. Az alaptápot 20% vajjal, vagy margarinnal (64 g linolsav/100 g zsírsav), vagy pórsáfrány-olajjal gazdagították. A főként adenokarcinómás spontán emlőrák kialakulásának mértéke kisebb volt a vajjal etetett csoportban (21%), mint a margarinnal (43%) és a pórsáfrány-olajjal (44%) táplált csoportban. Hasonló takarmányokat adtak nőstény patkányoknak, egy héttel a rákkeltő anyag (DMBA) beadása előtt. Az emlőtumor előfordulásának gyakorisága az alaptáp esetében, mely csak 4,9% zsírt tartalmazott, 44%; a vaj hozzáadásánál 36%; a margarin hozzáadásánál 63%, és a pórsáfrány-olaj hozzáadásánál pedig 46% volt. Annak érdekében, hogy eldöntsék, ténylegesen a tejszír okozta-e a vaj emlőrák kifejlődését gátló hatását, *Yanagi és munkatársai* (1992) az előző kísérletükhöz hasonló körülmények között, patkányokkal a következő tápokkal etették: alaptáp (4,6% zsír); alaptáp és teljes tejpor (8,9% zsír) kiegészítés; fölözött tej (3,9% zsír) kiegészítés; tejszín (20,8% zsír) kiegészítés. Ebben az esetben a magas tejszír tartalmú tejszínes tápot fogyasztó csoportban nem volt nagyobb a rákos esetek száma (42,3%), mint az alaptápot fogyasztó csoportban. A teljes tejpört és a fölözött tejet fogyasztó csoportokban magasabb volt a rák előfordulási aránya (60%, illetve 52%), mint az előző csoportokban. *Yanagi és munkatársai* (1994) patkányok alaptápját egy magasabb (20%) és egy alacsonyabb szinten margarinnal egészítették ki. Az emlőrákos esetek aránya a kontroll csoportban 40%, a kevesebb margarint fogyasztó csoportban 70%, a több margarint fogyasztó csoportban pedig 80% volt. Mikor a táphoz 20% margarin mellett 20% vaját is adtak, a rákos esetek aránya 70% körül alakult, azonban az összes kialakult daganatok száma, az átlagos daganatszám, és a daganatok átmérője jelentősen kisebb volt a csak margarint fogyasztó csoporthoz képest. *Cope és Reeve* (1994) kísérletében a szőrtelen (nude) egerek hajlamosabbak voltak az ultraviola (UV) fény, és az UV/DMBA kombinált hatásával kiváltott fotokarcinózisra abban az esetben, ha sokszorosán telítetlen

zsírsavakat tartalmazó margarínokat és napraforgóolajat fogyasztottak, mint ha vajjat tartalmazott a tápjuk.

A fenti állatkísérletek - melyekben a magas zsírbevitel miatt magas volt a bélrák kialakulásának kockázata (Reddy, 1992) - világosan mutatták, hogy a tejalapú étrend kevesebb daganat kialakulását vonta maga után, mint a sokszorosan telítetlen növényi olajokban gazdag étrend. Azonban a fenti kísérletekből nem derült ki, hogy a daganatos esetek számában mért különbség minek volt tulajdonítható: a tejszír rákellenes hatásának; vagy a linolsav bélrákot (Reddy, 1992), emlőrákot (Welsch, 1992), és bőrrákot (Reeve és mtsai., 1988) előmozdító hatásának. Ennek a kérdésnek a megválaszolására olyan kísérleteket kellene elvégezni, melyekben a linolsav bevitel és az energia bevitel is egyensúlyban van. Bár az állatkísérletek nagymértékben elősegítik a karcinogenezis jobb megértését, a kapott adatokat humán (klinikai) esetekre csak nagy óvatossággal és körültekintéssel szabad alkalmazni (Parodi, 1997b).

### **A konjugált linolsavak előfordulása és eredete az emberi szervezetben**

A KLS az emberi szervezetben is megtalálható; a vérszérumból, az anyatejből, az epéből, a béltartalomtól, és a zsírdépőkből is kimutatták ezeket a zsírsavakat (Cawood és mtsai., 1983; Iversen és mtsai., 1985; Fogerty és mtsai., 1988; Ackmann és mtsai., 1981). A c9,t11-KLS koncentrációja 0,3-0,5% között változott a vérszérumban, 0,3-1,3% között az anyatejben (Fogerty és mtsai., 1988); 0,3-0,9% között volt a zsírszövetben (Ackmann és mtsai., 1981), a teljes zsírsavtartalom %-ában megadva. A vérszérumban a KLS a koleszterin észterek, a triacil-glicerolok és a foszfolipidek alkotórészeként szerepelt (Cawood és mtsai., 1983). A KLS izomerek közül az emberi vérszérumban a c9,t11-KLS volt a legnagyobb mennyiségben előforduló konjugált dién (Iversen és mtsai., 1984). Fogerty és munkatársai (1988) 18 ausztráliai anyatej minta KLS-tartalmát határozták meg. Az átlagos érték 0,58 g KLS/100 g zsír volt, a szélső értékek 0,31-0,85 g KLS/100 g zsír tartományba estek. A Hare Krisna vallási szektához tartozó nők esetében az anyatej átlagos KLS-tartalma 1,18 g/100 g zsír volt (0,97-1,25 g KLS/100 g zsír).

A KLS lipid csoportok közti megoszlására ellentmondó eredményeket kaptak. Harrison és munkatársai (1985) szerint a KLS közel azonos mértékben található a foszfolipidekben (36%), a triacil-glicerolokban (36%), és a koleszterin-észterekben (28%). Ezzel szemben Fogerty és munkatársai (1988) azt állítják, hogy a szérumban KLS inkább a triacil-glicerolokban található (58-78%), mint a foszfolipidekben (16-34%) vagy a koleszterin-észterekben (2-8%).

Kezdetben úgy vélték, hogy a konjugált linolsavak eredete az emberi szérumban a többszörösen telítetlen zsírsavak szabad gyökös reakcióira vezethető vissza (Dormandy és Wickens, 1987). Később kiderült, hogy a táplálék KLS-tartalma az a tényező, ami jelentősen befolyásolja a vérszérumban és az anyatej c9,t11-KLS-szintjét. Mivel a tejszír KLS-szintje általában magas, a tejszír-bevitel mennyisége jelentős hatást gyakorolhat a szérumban KLS-szintjére (Fogerty és mtsai., 1988; Britton és mtsai., 1992). Fogerty és munkatársai (1988) feltételezték, hogy a Hare Krisna vallási szekta tagjainak esetében azért volt magasabb az anyatejek KLS-tartalma (1,18 g/100 g zsír), mint az ausztráliai anyák esetében (0,58 g/100 g zsír), mert előbbieket nagy mennyiségű ghee-t, vagy vajjat használtak fel ételeik elkészítéséhez. A vaj és a ghee a KLS-ben leggazdagabb ételek közé tartoznak (Parodi, 1977; Aneja és Murthi, 1991). Bár az emberi szövetek KLS-tartalmának nagy része valószínűleg táplálék eredetű, nem zárható ki az endogén szintézis lehetősége sem. Lehetséges, hogy a táplálék eredetű linolsav az emberi bélrendszerben is átalakul KLS-sé biológiai hidrogénezéssel, bár erre a folyamatra még

nincs minden kétséget kizáró bizonyíték (Parodi, 1994). Brown és Moore (1960) emberi bélsárból is ki tudott mutatni olyan baktériumokat (*Butyrivibrio fibrisolvens*), melyek kérődzőkben a linolsav biológiai hidrogénezésében vesznek részt. A monogasztrikus állatok közül a patkányok esetében valószínű, hogy a KLS endogén úton is létrejöhet, mivel Chin és munkatársai (1992a) kísérleteiben a patkány szövetek KLS-szintje megemelkedett a magasabb linolsav-tartalmú diéta fogyasztásának hatására. Ezen felül a patkányok májában a táplálék eredetű transz-11-C18:1 zsírsav is átalakulhat c9,t11-C18:2 zsírsavvá, a  $\Delta 9$ -deszaturáz enzim hatására (Pollard és mtsai., 1980; Holman és Mahfouz, 1981). Emberben eddig még csak a méhnyakban találtak bizonyítottan baktérium eredetű KLS-t (Fairbank és mtsai., 1989), a KLS bakteriális termelődésére a bélcsatornában még nincs bizonyíték (Jiang, 1998). Nem zárható ki annak a lehetősége sem, hogy az emberi szövetekben a táplálék eredetű transz zsírsavak egy része konjugált linolsavakká alakul. Salminen és munkatársai (1998) kísérleteiben az emberi vérszérum KLS-koncentrációjának emelkedését figyelték meg, ha a táplálékban a transz zsírsavak szintje magas volt.

### Az emberi szövetek konjugált linolsav szintje és a táplálkozás

A KLS beépülését a szövetekbe patkányokon már tanulmányozták. E vizsgálatok során kiderült, hogy a beépülés mértéke függ a szövetfajtától; a tüdőszövetben a legmagasabb, és az agyszövetben a legalacsonyabb a KLS-szintje (Sugano és mtsai., 1997). Az emberi zsírszövet összetétele függ a táplálkozási szokásoktól, mely nagymértékben; míg a kor, a nem, a mintavétel helye és a genetikai adottságok csak kis mértékben befolyásolják a zsírszövet összetételét (Field és Clandinin, 1984; Van Staveren és mtsai., 1986).

Britton és munkatársai (1992) azt vizsgálták, hogy az étrend KLS-tartalma milyen hatással volt a vérszérum foszfolipidjeiben található konjugált linolsavak szintjére. Azt tapasztalták, hogy magas KLS-tartalmú ételek fogyasztása esetében, a kísérletben résztvevők ( $n=14$ ) szérum-KLS-szintje három hét alatt átlagosan  $12,1 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  értékről  $18,8 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  értékre nőtt. Ezt követően alacsony KLS-tartalmú ételeket fogyasztottak a résztvevők, és három hét alatt a szérum KLS-szintje  $14,3 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  értékről  $8,9 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  értékre csökkent. Egy másik kísérletben kilenc lakto-ovovegetáriánus ember a szokásos étrendjén felül, naponta cheddar sajtot fogyasztott ( $112 \text{ g}$  sajt/nap;  $178,5 \text{ mg}$  KLS/nap). Négy hetes kísérleti időszak alatt a foszfolipid észterekben található KLS mennyisége  $7,1 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  értékről  $9,6 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  szintre nőtt, majd ezt követően, négy hetes kiegészítés nélküli étrend hatására, a szérum KLS-szintje  $7,8 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  szintre állt vissza (Huang és mtsai., 1994).

A fenti vizsgálatokkal szemben, ahol a résztvevők száma csupán tizennégy, és kilenc volt, Jiang (1998) 123 ember esetében vizsgálta meg az összefüggést a táplálékkal bevitt KLS-mennyiség és a szérumban, valamint a zsírszövetben mért KLS-koncentráció között. Az egy hetes kísérleti időszak alatt a résztvevők feljegyezték, milyen ételből mennyit fogyasztottak, majd vér és szövetmintát vettek tőlük. Ezt az egy hétig tartó kísérletet hat hónapon belül még egyszer megismételték, majd ezt követően 24 órás időszakok fogyasztását jegyezték fel a résztvevők, egy éven belül 14 alkalommal. Az elfogyasztott tejszír mennyiségét, és a bevitt zsírsavak mennyiségét irodalmi adatok alapján, az ételek tejszír-tartalmából, és az ételek zsírsav-tartalmából számították ki. A kísérleti időszakok után vér és zsírszövet mintát vettek a résztvevőktől. A zsírszövetek KLS-tartalma és a tejszír bevitel között jelentős pozitív kapcsolatot találtak, mely azt jelzi, hogy az emberek zsírszövetének KLS-tartalma jelentős mértékben függ az elfogyasztott tejtermékek mennyiségétől. A zsírszövet KLS-szintje szintén pozitív kapcsolatban állt a becsült KLS-bevitellel. Ezzel szemben a zsírszövet KLS-tartalma



fordítottan volt arányos a táplálékkal bevitt linolsav mennyiségével. A vérérum KLS-szintje átlagosan 0,24 g KLS/100 g zsír volt (0,13-0,52 g/100 g zsír), ami körülbelül fele annyi, mint amennyit a zsírszövetben mértek. A szérum és a zsírszövet KLS-tartalma között pozitív összefüggés állt fenn ugyan, de a korreláció alacsony volt ( $r=0,38$ ;  $P<0,05$ ). A szerzők az utóbbi alacsony korreláció, és a zsírszövet szérumhoz viszonyított magas KLS-szintje miatt további vizsgálatok elvégzését javasolták a KLS lehetséges endogén szintézisének és metabolizmusának felderítésére.

A zsírszövetben Jiang (1998) nem talált kapcsolatot a KLS és a linolsav mennyisége között, ami egybevág az emberi vérplazma esetében kapott régebbi eredményekkel (Huang és mtsai., 1994). Jiang és munkatársai (1996) egy ezt megelőző vizsgálat során pozitív kapcsolatot fedeztek fel a tehéntej c9,t11-KLS és trans11-C18:1 zsírsav szintje között. Ebben a tanulmányban csak gyenge korrelációt tapasztaltak az emberi zsírszövetben ( $r=0,20$ ) e két zsírsav mennyisége között. Ezzel szemben erős kapcsolatot állapítottak meg a c9,t11-KLS, és a C15:0, a C14:1, és a C16:1 zsírsavak koncentrációja között. A szerzők e kapcsolatokra nem találtak magyarázatot. A kapott eredmények viszont összhangban voltak a szerzők egy régebbi megfigyelésével, amely szerint az emberi zsírszövet C15:0 szintjét biológiai markerként lehet használni a bevitt tejszír mennyiségének becslésére. Heffernan (1964) és a szerzők által mért eredmények összevetéséből kiderült, hogy a C14:1, és a C16:1 zsírsavak mennyisége duplája volt a hatvanas években az emberi zsírszövetben, mint a kilencvenes években. Mivel Jiang és munkatársai (1998) a zsírszövet C14:1 és C16:1 szintje, valamint a KLS-szintje között szoros pozitív korrelációt találtak, ennek alapján feltételezték, hogy a KLS mennyisége is a felére csökkent az elmúlt évtizedekben az emberi zsírszövetben. A KLS-szint hanyatlását az állati eredetű zsírok fogyasztásának csökkenésével magyarázták.

Még nem ismerjük pontosan, hogy milyen mennyiségű KLS-t kell naponta az embernek elfogyasztania ahhoz, hogy a KLS kedvező élettani hatásai megmutatkozzanak. Az eddig elvégzett vizsgálatok tapasztalatai azt mutatták, hogy a patkányok emlődaganat képződése jelentősen mérséklődött, ha takarmányuk 100 grammja 0,1-1 g KLS-t tartalmazott. Egyes kutatók (Ip és mtsai., 1991) ebből az adatból számolták ki az ember számára szükséges napi KLS-bevitelt (3,5 g KLS/nap), az ember és a patkány testtömeg-aránya alapján. Az Egyesült Államokban a napi KLS-fogyasztás kb. 0,5-1 g, Ausztráliában 0,5-1,5 g (Parodi, 1994), Németországban pedig 0,4 g (Fritsche és Steinhart, 1998). Ezek az értékek alacsonyabbak, mint amennyire szükségünk lenne – már amennyiben a patkány és az ember KLS-igénye egységnyi testtömegre vonatkoztatva megegyezik. Jiang és munkatársai (1998) úgy vélték, hogy a hatékony mennyiség bevitel nem oldható meg a hagyományos tej alapú élelmiszerek fogyasztásának növelésével, mivel ez 20-30 liter tej (!) fogyasztásával járna naponta. A szerzők véleménye szerint a KLS-bevitel jelentős növelése csak a KLS-ben gazdagított tejtermékek fogyasztásával lehetséges. A tejalapanyag KLS-tartalmának növelését már több szerző megvalósította KLS-szint növelő takarmányozási módszerekkel (Jiang és mtsai., 1996; Precht és Molkenin, 2000; Dhiman és mtsai., 2000; Donovan és mtsai., 2000; Bauman és mtsai., 2000), azonban ezeknél a módszereknél problémát jelenthet a tej összetételének jelentős megváltozása (tejszír- és fehérjetartalom, zsírsavösszetétel változás). Ezek a folyamatok nem minden esetben kedvezőtlenek, azaz élettani szempontból nem mindig járnak kedvezőtlen hatással, azonban ki kell emelni, hogy a tejszír KLS-tartalmának növekedése, ezekben a takarmányozási kísérletekben együtt járt az élettani szempontból nem kívánatos transz-C18:1 zsírsavak mennyiségének növekedésével (Jiang és mtsai., 1996; Fritsche és Steinhart, 1998; Precht és Molkenin, 2000; Donovan és mtsai., 2000; Bauman és mtsai., 2000). Ha a tej alapú élelmiszerek

KLS-szint emelését a *transz* zsírsavak szintjének emelkedése nélkül akarjuk megvalósítani, akkor szintetikus KLS-t kell az élelmiszerhez adni (*Fritsche és Steinhart*, 1998), és azt enzimes úton kell a tejsír triacil-gliceroljaiba bejuttatni (*Garcia és mtsai.*, 2000). Megoldást jelenthet az is, ha KLS-ben gazdag tejsír frakciót állítunk elő extrakcióval, de ebben az esetben felmerül a kérdés, hogy a visszamaradt KLS-ben szegény, értékcsökkent frakciók hogyan hasznosíthatók (*Romero és mtsai.*, 2000).

## IRODALOM

- Ackmann, R.G., Eaton, C.A., Sipos, J.C., Crewe, N.F. (1981). Origin of cis-9,trans-11- and trans-11-octadecadienoic acids in the depot fat of primates fed a diet rich lard and corn oil and implications for the human diet. *Can. Inst. Food Sci. Technol*, 14. 103-107.
- Ames, B.N., Gold, L.S., Willett, W.C. (1995). The causes and prevention of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 92. 5258-5265.
- Aneja, R.P., Murthi, T.N. (1991). Beneficial effects of ghee. *Nature*, 350. 280.
- Banks, W., Clapperton, J.L., Kelly, M.E., Wilson, A.G., Crawford, R.J.M. (1980). The yield, fatty acid composition and physical properties of milk fat obtained by feeding soya oil to dairy cows. *J. Sci. Food Agric.*, 31. 368-374.
- Bauman, D.E., Barbano, D.M., Dwyer, D.A., Griinari, J.M. (2000). Technical note: production of butter with enhanced conjugated linoleic acid for use in biomedical studies with animal models. *J. Dairy Sci.*, 2000. 83. 2422-2425.
- Bayard, C.C., Wolff, R.L. (1996). Analysis of trans-18:1 isomer content and profile in edible refined beef tallow. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 73. 531-533.
- Benjamin, H., Storkson, J.M., Liu, W., Pariza, M.W. (1992). The effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid (CLA) on mouse forestomach protein kinase C (PKC)-like activity. *FASEB, J.*, 6. A1396.
- Berdeaux, O., Christie, W.W., Gunstone, F.D., Sebedio, J.L. (1997). Large-scale synthesis of methyl cis-9,trans-11-octadecadienoate from methyl ricinoleate. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 74. 1011-1015.
- Bhaskar, A.R., Rizvi, S.S.H., Bertoli, C., Fay, L.B., Hug, B. (1998). A comparison of physical and chemical properties of milk fat fractions obtained by two processing technologies. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 75. 1249-1264.
- Booth, R.G., Kon, S.K. (1935). A study of seasonal variation in butter fat. *J. Biochem.*, 29. 133-137.
- Byers, F.M., Schnelling, G.T. (1988). Lipids in ruminant nutrition. *The Ruminant Animal: Digestive Physiology and Nutrition*. Ed. Church, D.C., Waveland Press, Inc. Prospect Heights, IL. 300 pp.
- Britton, M., Fong, C., Wickens, D., Yudkin, J. (1992). Diet as a source of phospholipid esterified 9,11-octadecadienoic acid in humans. *Clin. Sci.*, 83. 97-101.
- Brown, D.W., Moore, W.E.C. (1960). Distribution of *Butyrivibrio fibrisolvens* in nature. *J. Dairy Sci.*, 43. 97-101.
- Cant, J.P., Fredeen, A.H., MacIntyre, T., Gunn, T., Crowe, N. (1997). Effect of fish oil and monoensim on milk fat composition in dairy cows. *Can. J. Anim. Sci.*, 77. 125-131.
- Caroll, K.K., Khor, H.T. (1971). Effect of level and type of dietary fat on incidence of mammary tumors induced in female Sprague-dawley rats by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Lipids*. 6. 415-420.

- Cawood, P., Wickens, D.G., Iversen, S.A., Braganza, J.M., Dormandy, T.L. (1983). The nature of diene conjugation in human serum, bile and duodenal juice. *FEBS Lett.* 162. 239-243.
- Chen, Z.Y., Chan, P.T., Zhang, A. (1997). Reassessment of the antioxidant activity of conjugated linoleic acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 6. 749-753.
- Chin, S.F., Liu, W., Albright, K., Pariza, M.W. (1992a). Tissue levels of cis-9,trans-11 conjugated dienoic isomer of linoleic acid (CLA) in rats fed linoleic acid (LA). *Faseb J.*, 6. A1396.
- Chin, S.F., Liu, W., Storkson, J.M., Ha, Y.L., Pariza, M.W. (1992b). Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognised class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Anal.*, 5. 185-197.
- Christie, W.W., Dobson, G., Gunstone, F.D. (1997). Isomers in commercial samples of conjugated linoleic acid. *J. Nutr.*, 124. 694-701.
- Christie, W.W. (1979). The effects of diet and other factors on the lipid composition of ruminant tissues and milk. *Prog. Lipid Res.*, 17. 245-277.
- Cook, M.E., Miller, C.C., Park, Y., Pariza, M.W. (1993). Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression. *Poultry Sci.*, 72. 1301-1305.
- Cope, R.B., Reeve, V.E. (1994). Modification of 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA)/ultraviolet radiation (UVR) co-carcinogenesis, UVR carcinogenesis and cis urocanic acid by dietary fats. *Photochem. Photobiol.*, 59. 24S.
- DePeters, E.J., Taylor, S.J., Franke, A.A., Aguirre, A. (1985). Effects of feeding whole cottonseed on composition of milk. *J. Dairy Sci.*, 68. 897-902.
- Dhiman, T.R., Anand, G.R., Satter, L.D., Pariza, M.W. (1996). Dietary effects on conjugated linoleic acid content of cow's milk. 87<sup>th</sup> AOCS Annual Meeting and Expo, USA.
- Dhiman, T.R., Anand, G.R., Satter, L.D., Pariza, M.W. (1999a). Conjugated linoleic acid content of milk from cows fed different diets. *J. Dairy Sci.*, 82. 2146-2156.
- Dhiman, T.R., Helmink, E.D., McMahon, D.J., Fife, R.L., Pariza, M.W. (1999b). Conjugated linoleic acid content of milk and cheese from cows fed extruded oilseeds. *J. Dairy Sci.*, 82. 412-419.
- Dhiman, T.R., Satter, L.D., Pariza, M.W., Galli, M.P., Albright, K., Tolosa, M.X. (2000). Conjugated linoleic acid (CLA) content of milk from cows offered diets in linoleic acid. *J. Dairy Sci.*, 83. 1016-1027.
- Dhiman, T.R., Zanten, K.V., Satter, L.D. (1995). Effect of dietary fat source on fatty acid composition of cow's milk. *J. Sci. Food Agric.*, 69. 101-107.
- Doll, R. (1992). The lessons of life: keynote address to the nutrition and cancer conference. *Int. J. Cancer*, 52. 2024S-2029S.
- Doll, R. (1996). Nature and nurture: possibilities for cancer control. *Carcinogenesis*, 17. 177-184.
- Donovan, D.C., Schingoethe, D.J., Baer, R.J., Ryali, J., Hippen, A.R., Franklin, S.T. (2000). Influence of dietary fish oil on conjugated linoleic acid and other fatty acids in milk fat from lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 83. 2620-2628.
- Dormandy, T.L., Wickens, D.G. (1987). The experimental and clinical pathway of diene conjugation. *Chem. Phys. Lipids*, 45. 353-364.
- Fairbank, J., Hollingworth, A., Griffin, J., Ridgway, E., Wickens, D., Singer, A., Dormandy, T. (1989). Octadeca-9,11-dienoic acid in cervical intraepithelial neoplasia: a colposcopic study. *Clinica Chimica Acta*, 186. 53-58.

- Field, C.J., Clandinin, M.T. (1984). Modulation of adipose tissue fat composition by diet: A review. *Nutr. Res.*, 4. 743-755.
- Fogerty, A.C., Ford, G.L., Svoronos, D. (1988). Octadeca-9,11-dienoic acid in foodstuffs and in the lipids of human blood and breast milk. *Nutr. Rep. Intl.*, 38. 937-944.
- Fritsche, J., Steinhart, H. (1998). Amounts of conjugated linoleic acid (CLA) in German foods and evaluation of daily intake. *Z. Lebensm Unters Forsch A*, 206. 77-82.
- Garcia, H.S., Keough, K.J., Arcos, J.A, Jr. Hill, G.C. (2000). Interesterification (acidolysis) of butterfat with conjugated linoleic acid in batch reactor. *J. Dairy Sci.*, 83. 371-377.
- Gerson, T., Jihn, A., King, A.S.D. (1985). The effect of dietary starch and fibre on the in vitro rates of lipolysis and hydrogenation by sheep rumen digesta. *J. Agric. Sci.*, 105. 27.
- Griinari, J., Bauman, T.B. (1999). Biosynthesis of conjugated linoleic acid and its incorporation into meat and milk in ruminants. *Advances in Conjugated Linoleic acid Research*. Eds. Yuracez, M.W., Mossoba, M.M., Kramer, J.K.G., Pariza, M.W., Nelson, G. AOCS Press, Champaign, IL, 1. 180-198.
- Griinari, J., Corl, B.A., Lacy, P.Y., Chouinard, K.V., Nurmela, V., Bauman, D.E. (2000). Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by  $\Delta^9$ -desaturase. *J. Nutr.*, 130. 2285-2291.
- Grummer, R.R. (1988). Influence of prilled fat and calcium salt of palm oil fatty acids on ruminal fermentation and nutrient digestibility. *J. Dairy Sci.*, 71. 117-123.
- Grummer, R.R. (1991). Effect of feed on the composition of milk fat. *J. Dairy Sci.*, 74. 3244-3257.
- Goldin, B.R., Guatieri, L.J., Moore, R.P. (1996). The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr. Cancer*, 25. 197-204.
- Ha, Y.L., Grimm, N.K., Pariza, M.W. (1987). Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, 8. 1881-1887.
- Ha, Y.L., Grimm, N.K., Pariza, M.W. (1989). Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J. Agriculture and Food Chemistry*, 37. 75-81.
- Ha, Y.L., Storckson, J., Pariza, M.W. (1990). Inhibition of benzo(a)prene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res.*, 50. 1097-1101.
- Hansen, R.P., Czochanska, Z. (1976). Fatty acid composition of the subcutaneous and perinephric fats of lambs grazed on pasture in New Zealand. *J. Sci.*, 119. 413-419.
- Harrison, K., Cawood, P., Iversen, A., Dormandy, T.L. (1985). Diene conjugation patterns in normal human serum. *Life Chem. Rep.*, 3. 41-44.
- Harfoot, C.G. (1981). In lipid metabolism in ruminant animals. Ed. Christie, W.W. Pergamon Press, Oxford, 21-55.
- Harfoot, C.G., Hazelwood, G.P. (1988). Lipid metabolism in the rumen. *The Rumen Microbiological Ecosystem*. Ed. Hobson, P.N., Elsevier Applied Sci. Publishers, London, 285-322.
- Heffernan, A.G.A. (1964). Fatty acid composition of adipose tissue in normal and abnormal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 15. 5-10.
- Holman, R.T., Mahfouz, M.M. (1981). Cis- and trans-octadecenoic acids as precursors of polyunsaturated acids. *Prog. Lipid Res.*, 20. 151-156.
- Huang, Y.C., Luedecke, L.O., Shultz, T.D. (1994). Effect of cheddar cheese consumption on plasma linoleic acid concentrations in men. *Nutr. Res.*, 14. 373-386.

- Ip, C., Briggs, S.P., Haegele, A.D., Thompson, H.J., Storkson, J., Scimeca, J.A. (1996). The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet. *Carcinogenesis*, 17. 1045-1050.
- Ip, C., Chin, S.F., Scimeca, J.A., Pariza, M.W. (1991). Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res.*, 51. 6118-6124.
- Ip, C., Singh, M., Thompson, H.J., Scimeca, J.A. (1994). Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res.*, 54. 1212-1215.
- Iversen, S.A., Cawood, O.M., Madigan, J., Lawson, A.M., Dormandy, T.L. (1984). Identification of a diene conjugated component of human lipid as octadeca-9,11-dienoic acid. *FEBS Lett.*, 171. 320-324.
- Iversen, S.A., Cawood, O.M., Dormandy, T.L. (1985). A method for the measurement of linoleic acid, 18:2(9,11) in serum phospholipid, and possible origins. *Ann. Clin. Biochem.*, 22. 137-140.
- Jahreis, G., Fritsche, J., Steinhart, H. (1997). Conjugated linoleic acid in milk fat: high variation depending on production system. *Nutr. Res.*, 17. 1479-1484.
- Jenkins, T.C. (1993). Lipid metabolism in the rumen. *J. Dairy Sci.*, 76. 3851-3863.
- Jiang, J. (1998). Conjugated Linoleic Acid. Doctoral thesis.
- Jiang, J., Björck, L., Fondén, R. (1998). Production of conjugated linoleic acid by dairy starter cultures. Doctoral thesis.
- Jiang, J., Björck, L., Fondén, R., Emanuelson, M. (1996). Occurrence of conjugated cis-9,trans-11-octadecadienoic acid in bovine milk: effects of feed and dietary regimen. *J. Dairy Sci.*, 79. 438-445.
- Jiang, J., Kamal-Eldin, A. (1998). Comparing methylene blue-photosensitized oxidation of methyl-conjugated linoleate and methyl linoleate. Doctoral thesis.
- Kabara, J.J. (1983). Medium-chain fatty acids and esters. *Antimicrobials in Foods*. Eds. Branen, A.L., Davidson, P.M. Marcel Dekker, Inc, New York, 109-133.
- Kayahan, M., Tekin, A. (1994). *Gıda*, 19. 147-143.
- Kelly, M.L., Bauman, D.E. (1996). Conjugated linoleic acid: a potent anticarcinogen found in milk fat. *Cornell Nutrition Conference for Feed manufacturers*. Rochester NY. (proceedings) 68-74.
- Kelly, M.L., Berry, D.A., Dwyer, J.M., Griinari, J.M., Chouinard, P.Y., Amburgh, M.E.W., Bauman, D.E. (1998). Dietary fatty acid sources affect conjugated linoleic acid concentrations in milk from lactating dairy cows. *J. Nutr.*, 128. 881-885.
- Kemp, P., White, R.W., Lander, D.J. (1975). The hydrogenation of unsaturated fatty acids by five bacterial isolates from sheep rumen, including a new species. *J. Gen. Microbiol.*, 90. 100.
- Kepler, C.R., Hirons, K.P., McNeill, J.J., Tove, S.B. (1966). Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *Journal of Biological Chemistry*, 241. 1350-1354.
- Kepler, C.R., Tove, S.B. (1967a). Biohydrogenation of unsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 241. 1351-1354.
- Kepler, C.R., Tove, S.B. (1967b). Biohydrogenation of unsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 242. 5686.
- Kepler, C.R., Tucker, W.P., Tove, S.B. (1971). Biohydrogenation of unsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 246. 2765-2771.
- Klurfeld, D.M., Weber, M.M., Kritchevsky, D. (1983a). Inhibition of chemically induced colon or breast cancer by milk fat and milk solids. *Fed. Proc.*, 42. 802.

- Klurfeld, D.M., Weber, M.M., Kritchevsky, D. (1983b). Comparison of semipurified and skim milk protein containing diets on DSMBA-induced breast cancer in rats. *Kiel. Milchwirtschaft*, 35. 421-422.
- Lavillonnière, F., Martin, J.C., Bougnoux, P., Sébédio, J.L. (1998). *Am. Oil Chem. Soc.*, 75. 343-352.
- Lee, K.N., Kritchevsky, D., Pariza, M.W. (1994): Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 108. 19-25.
- Liew, C., Schut, H.A.J., Pariza, M.W., Dashwood, R.H. (1995). Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazol(4,5-f)quinoline induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*, 16. 3037-3043.
- Lin, H., Boylston, T.D., Chang, M.J., Luedecke, L.O., Schultz, T.D. (1995). Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J. Dairy Sci.*, 78. 2358-2365.
- McIntosh, G.H., Regeter, G.O., Le Leu, R.K., Royle, P.J., Smithers, G.W. (1995). Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancer in rats. *J. Nutr.*, 125. 809-816.
- Miller, C.C., Park, Y., Pariza, M.W., Cook, M.E. (1994). Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198. 1107-1112.
- Mohamed, O.E., Satter, L.D., Grummer, R.R., Ehle, F.R. (1988). Influence of dietary cottonseed and soya bean on milk production and composition. *J. Dairy Sci.*, 71. 2677-2688.
- Mossoba, M.M., McDonald, R.E., Armstrong, D.J., Page, S.W. (1991). *J. Chromatogr., Sci.*, 29. 324-330.
- Newmark, H.L., Lipkin, M., (1992). Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Res.*, 52. 2067S-2070S.
- Nicolosi, R.J., Laitinen, L. (1996). Dietary conjugated linoleic acid reduces aortic fatty streak formation greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Faseb J.*, 10. 2751.
- Padley, F.B., Gunstone, F.D., Harwood, J.L. (1994). Occurrence and characteristic of oils and fats. *The lipid Handbook*. (Eds. Gunston, F.D., Harwood, J.L., Padley, F.B.) Chapman & Hall, London, 51 pp.
- Palmquist, D.L., Schanbacher, F.L. (1991). Dietary fat composition influences fatty acid composition of milk fat globule membrane in lactating cows. *Lipids*, 26. 718.
- Pariza, M.W., Hargraves, W.A. (1985). A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumours by 7,12 dimethylbenz(a)anthracene. *Carcinogenesis*, 6. 591-593.
- Park, Y., Albright, K.J., Liu, W., Storkson, J.M., Cook, M.E., Pariza, M.W. (1997). Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipid*, 32. 853-858.
- Parodi, P.W. (1977). Conjugated octadecadienoic acids of milk fat. *J. Dairy Sci.*, 60. 1550-1553.
- Parodi, P.W. (1994). Conjugated linoleic acid: An anticarcinogenic fatty acid present in milk fat. *Journal of Dairy Technology*, 49. 93-97.
- Parodi, P.W. (1997). Cow's milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *Am. Soc. for Nut. Sci.*, 1055-1060.
- Polan, C.E., McNeill, J.J., Tove, S.B. (1964). Biohydrogenation of unsaturated fatty acids by rumen bacteria. *J. Bacteriol.*, 88. 1056.

- Pollard, M.R., Gunstone, F.D., James, A.T., Morris, L.J. (1980). Desaturation of positional and geometric isomers of monoenoic fatty acids by microsomal preparations from rat liver. *Lipids*, 15. 306-314.
- Precht, D., Molkentin, J. (2000). Frequency distributions of conjugated linoleic acid and trans fatty acid contents in European bovine milk fats. *Milchwissenschaft*, 55. 12. 687-691.
- Reddy, B.S. (1992). Dietary fat and colon cancer: animal model studies. *Lipids*, 27. 807-813.
- Reeve, V.E., Matheson, M., Greenoak, G.E., Canfield, P.J., Boehm-Wilcox, C., Gallagher, C.H. (1988). Effect of dietary lipid on UV light carcinogenesis in the hairless mouse. *Photochem. Photobiol.*, 48. 689-696.
- Riel, R.R. (1963). Physico-chemical characteristics of Canadian milk fat. Unsaturated fatty acids. *J. Dairy Sci.*, 46. 102-106.
- Rizvi, S.S.H., Bhaskar, A.R. (1995). Supercritical fluid processing of milk fat: fractionation, scale-up, and economics. *Food Technol.*, 49. 90-98.
- Romero, K.P., Rizvi, S.S.H., Kelly, M.L., Bauman, D.E. (2000). Short communication: concentration of conjugated linoleic acid from milk fat with a continuous supercritical fluid processing system. *J. Dairy Sci.*, 83. 20-22.
- Romo, G.A., Casper, D.P., Erdman, R.A., Teter, B.B. (1996). Abomasal infusion of cis or trans fatty acid isomers and energy metabolism of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 79. 1005-1015.
- Salminen, I., Mutanen, M., Jauhiainen, M., Aro, A. (1998). Dietary trans fatty acids increase conjugated linoleic acid levels in human serum. *Nutr. Biochem.*, 9. 93-98.
- Schingothe, D.J., Casper, D.P. (1991). Total lactation response to added fat during early lactation. *J. Dairy Sci.*, 74. 2617-2622.
- Schonberg, S., Krokan, H.E. (1995). The inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives (CLA) of linoleic acid on the growth of human tumor cell lines is in part due to increased lipid peroxidation. *Anticancer Res.*, 15. 1241-1246.
- Shantha, N.C., Crum, A.D., Decker, E.A. (1994). *J. Agric. Food Chem.*, 42. 1757-1760.
- Shantha, N.C., Decker, E.A. (1992). Conjugated linoleic acid concentrations in processed cheese containing hydrogen donors, iron and dairy-based additives. *Food Chem.*, 47. 257-261.
- Shantha, N.C., Decker, E.A., Ustunol, Z. (1992). Conjugated linoleic acid concentration in processed cheese. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 69. 425-428.
- Shantha, N.C., Ram, L.N., O'Leary, J., Hicks, C.L., Decker, E.A. (1995). Conjugated linoleic acid concentrations in dairy products as affected by processing and storage. *J. Food Sci.*, 60. 695-697.
- Shorland, F.B., Weenink, R.O., Johns, A.T. (1955). Effect of the rumen on the dietary fat. *Nature*, 175. 1129.
- Schultz, T.D., Chew, B.P., Seaman, W.R., Luedecke, L.O. (1992). Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and  $\beta$ -carotene on the in vitro growth of human cancer cells. *Cancer Lett.*, 63. 125-133.
- Spitzer, V., Marx, F., Maia, J.G.S., Pfeilsticker, K. (1991a). *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 68. 183-189.
- Spitzer, V., Marx, F., Maia, J.G.S., Pfeilsticker, K. (1991b). *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 68. 440-442.
- Stanton, C., Lawless, F., Kjellmer, G., Harrington, D., Devery, R., Connolly, J.F., Murphy, J. (1997). Dietary influences on bovine milk cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid content. *J. Food Sci.*, 62. 1083-1086.

- Steward, L.C., Carlsson, D.J., Wiles, D.M., Scaino, J.C. (1983). Triplet quenching by tert-butyl hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.*, 105. 3605-3609.
- Sugano, M., Tsujita, A., Yamasaki, M., Yamada, K., Ikeda, I., Kritchevsky, D. (1997). Lymphatic recovery, tissue distribution and metabolic effects of conjugated linoleic acid in rats. *J. Nutr. Biochem.*, 8. 38-43.
- Tanielian, C., Mechin, R., Shakirullah, M. (1992). Origin of dye bleaching and polymer degradation in the methylene bluesensitized photooxygenation of polybutadiene. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.*, 64. 191-199.
- Yanagi, S., Yamashita, M., Sakamoto, M., Kumazawa, K., Imai, S. (1989). Comparative effects of butter, margarine, safflower oil and dextrin on mammal tumorigenesis in mice and rats. *The Pharmacological Effects of Lipids. The Role of Lipids in Cancer research.* Ed. Kabara, J.J. Lauricidin Inc., Galena, IL. 159-169.
- Yanagi, S., Yamashita, M., Tsuyuki, M., Morimoto, J., Haga, S., Imai, S. (1992). Milk cream does not enhance 2,7-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis. *Cancer Lett.*, 61. 141-145.
- Yanagi, S., Yamashita, M., Ogoshi, K., Imai, S. (1994). Comparative effect of milk, yoghurt, butter and margarine on mammary tumorigenesis induced 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats. *Cancer Detect. Prev.*, 18. 415-423.
- Van den Berg, J.J.M., Cook, N.E., Tribble, D.L. (1995). Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid. *Lipids*, 30. 599-605.
- Van Staveren, W.A., Deurenberg, P., Katan, M.B., Burema, J., De Groot, L.C.G.M., Hoffmans, M.D.A.F. (1986). Validity of the fatty acid composition of subcutaneous fat tissue microbiopsies as an estimate of long-term average fatty acid composition of the diet of separate individuals. *Am. J. Epidemiol.* 123. 455-463.
- Werner, S.A., Luedecke, L.O., Schultz, T.D. (1992). Determination of conjugated linoleic acid content and isomer distribution in three cheddar-type cheeses: effects of cheese cultures, proceeding and aging. *J. Agric. Food Chem.*, 40. 1817-1821.
- Welsch, C.W. (1992). Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis a review: and critique. *Cancer Res.*, 52. 2040S-2048S.
- Wolff, R.L., Bayard, C.C., Fabien, R.J. (1995). *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 72. 1471-1482.
- Zu, H.X., Schut, H.A.J. (1992). Inhibition of 2-amino-3-methylimidazo-4,5-quinoline-DNA adduct formation in CDF1 mice by heat-altered derivatives linoleic acid. *Food Chem. Toxicol.*, 30. 9-16.

Levelezési cím (*corresponding author*):

**Csapó János**

Kaposvári Egyetem, Állattudományi Kar  
7401 Kaposvár, Pf. 16.

*University of Kaposvár, Faculty of Animal Sciences  
H-7401 Kaposvár, P.O.Box 16.*

Tel.:36-314-155, Fax:36-82-320-175

e-mail:csapo@mail.atk.u-kaposvar.hu