

## ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN LİPİD METABOLİZMASINA ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI : HANGİ YAĞ ?

EFFECTS OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON LIPID METABOLISM AND  
THEIR MECHANISMS : WHICH FAT ?

**Tayfun GÜLDÜR**

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 44280 Malatya - TÜRKİYE

### ÖZET

*Yakıt molekülleri ve membran bileşenleri olarak rollerine ilaveten çoklu doymamış yağ asitleri, (ÇDYA) gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle dikkat çekmektedirler. ÇDYA spesifik nükleer reseptörler ve transkripsiyon faktörlerine bağlanarak lipid-lipoprotein metabolizması ile ilgili genlerin ekspresyonlarını düzenlemektedirler. Örneğin, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör (PPAR).*

*Besinsel ÇDYA nin plazma lipid ve lipoproteinleri üzerine etkileri geniş olarak çalışılmıştır. Bu araştırmaların sonuçları, beslenme yoluyla koroner kalp hastalığının önlenmesinde temel teşkil etmektedirler. İnsanlarda besinler yoluyla n-3 ÇDYA nin alınımı sonucunda VLDL triaçilgliserol ve apo B sentezi azalmaktadır. Bununla beraber, n-3 ÇDYA nin LDL ve HDL kolesterolü üzerindeki etkileri net değildir. n-6 ÇDYA nden zengin besinlerle beslenen insanlarda total ve LDL-kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Besinlerdeki n-6:n-3 ÇDYA oranındaki değişikliklerin inflamasyona yol açan aykozanooidlerin üretimini etkileme ve aterosklerozis gibi inflamasyonla bağlantılı kronik hastalıkların oluşumuna katkıda bulunma potansiyelleri bulunmaktadır.*

*ÇDYA nutrigenomiks çalışmalarının konusunu teşkil etmektedir. Fertler arasındaki genetik farklılıkların besinsel ÇDYA ne karşı oluşan cevaptaki değişikliklerden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Örneğin, bir PPAR  $\alpha$  tek nükleotid polimorfizmi plazma lipid konsantrasyonu ve besinsel n-3 ve n-6 yağ asiti alınımı arasındaki bağlantıyı belirlemektedir. Gen ekspresyonunda besinlerden kaynaklanan değişiklikler*

**Correspondence :** e-mail : tayfun.guldur@inonu.edu.tr Tel : 0422-3410660/1256

*bakımından fertler arasındaki farklılıkların belirlenmesi ve anlaşılmasıyla, kime ? hangi yağ ? sorularına belkide cevap verebileceğiz.*

**Anahtar kelimeler :** Çoklu doymamış yağ asitleri, Nükleer reseptörler, Lipid metabolizması, inflamasyon, Nutrigenomiks.

#### **ABSTRACT**

*In addition to their roles as membran components and fuel molecules, polyunsaturated fatty acids (PUFAs) have gained much attention for their role in regulating gene expression. PUFAs modify gene expressions of lipid-lipoprotein metabolism by binding to specific nuclear receptors and transcription factors e.g. peroxisome proliferator activated receptors (PPAR).*

*Dietary n-3 PUFA supplementation in humans is associated with significantly lower level of VLDL triacylglycerol and apo B synthesis. However effects of n-3 PUFAs on LDL and HDL cholesterol appear to be inconsistent. On the other hand, humans consuming diet rich in n-6 PUFAs have lower total and LDL-cholesterol. Changes in n-6:n-3 PUFA ratios have the potential to significantly influence the production of inflammatory eicosanoids and to contribute to the inflammation mediated chronic diseases such as atherosclerosis.*

*PUFAs have been the subjects of nutrigenomic studies. Genetic differences among individuals have been indicated to be responsible for variations in response to dietary PUFAs. For example, a PPAR a single nucleotid polymorphism modulates the association between plasma lipid concentration and dietary n-6 and n-3 fatty acid intake. With the identification and understanding of individual differences in gen expression in response to diet, we will then , perhaps, be able to answer the following questions: Which fat? To whom ?*

**Key words :** Polyunsaturated fatty acids, Nuclear receptors, Lipid metabolism, İnflammation, nutrigenomics.

Yağ asitleri sadece hücrelerin enerji kaynağı ve yapısal bileşeni olarak değil aynı zamanda çeşitli nükleer reseptörler ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla gen ekspresyonlarını etkileyerek hücre fonksiyonlarının düzenleyen moleküller olarak da insan fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Yağ asitlerinin bu etkilerini, ya doğrudan çeşitli nükleer reseptörlere ( PPAR, LXR, HNF-4α) bağlanıp, ilgili genlerin transkripsiyon aktivitesini artırarak veya dolaylı olarak bazı transkripsiyon faktörlerinin (SREBP-1c, NF-kB) miktarında değişikliklere sebep olarak meydana getirirler.

## YAĞ ASİTLERİNİN İNDÜKLEDİĞİ GEN EKSPRESYONU REGÜLASYONUNUN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

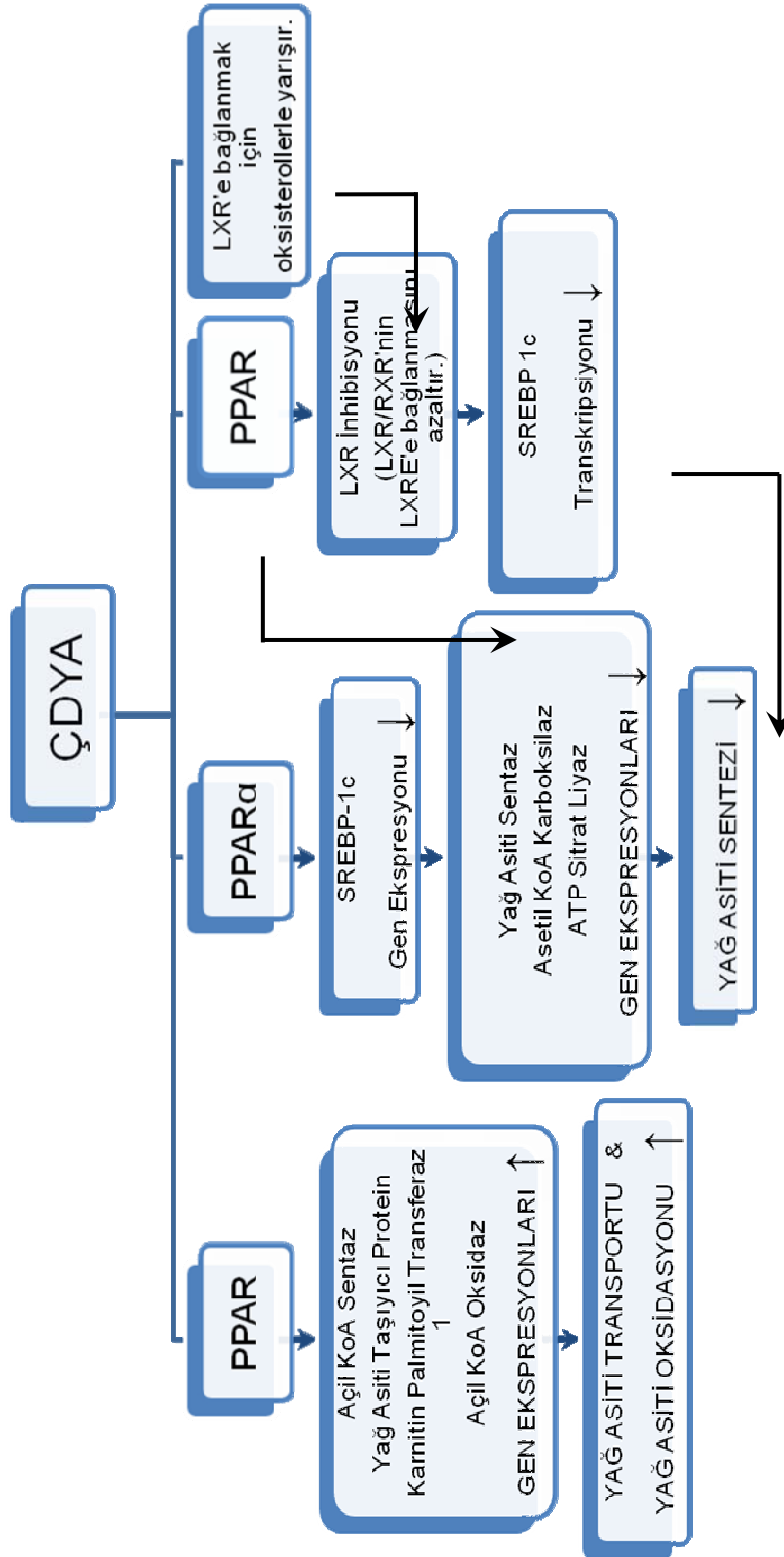
*Peroxisome Proliferatör Activated Receptors (PPAR)* ,nükleer hormon reseptör süperfamilyasına ait transkripsiyon faktörleridir. Doymuş ve çoklu doymamış yağ asitleri, bazı aykozanooidler PPAR'ın ligantıdır. Üç izoformu bilinmektedir : PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta/\delta$  ve PPAR- $\gamma$ . RXR ile heterodimer oluşturarak (PPAR/RXR) peroxisome proliferator responsive element (PPRE) olarak adlandırılan spesifik DNA dizisine bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenlerler (1,2,3). PPAR-RXR transkripsiyonel kompleksleri, trigliserid ve yağ asiti metabolizması ve glukoz homeostazisinde kritik roller üstlenirler. Bu kompleksler endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde inflamatuvar ve vasküler cevaplarda doğrudan rol alırlar (4). Lipogenezis üzerindeki etkisi LXR $\alpha$  ve SREBP-1c vasıtasıyla meydana gelir.ÇDYA PPAR'a bağlanarak yağ asiti transportu ve oksidasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonlarını artırarak ve SREBP-1c gen ekspresyonunu ise baskılayarak lipogenezisi azalttığı bildirilmiştir (2,3,5) (şekil 1). Ancak ÇDYA nin LXR ekspresyonunu artırarak SREBP-1c ekspresyonunu artırdığını ve böylece yağ asiti sentezini aktive ettiğini ileri süren araştırmalar da mevcuttur (6). PPAR  $\delta$  agonistleri apo C-III konsantrasyonunu azaltarak VLDL'lerin karaciğer tarafından uzaklaştırılmasını artırmaktadır. Ayrıca plazma triaçilgliserol, apo B-100 ve B-48 konsantrasyonlarını azaltmaktadır (7). Endotelial PPAR  $\gamma$  nin atherosklerozise karşı önemli bir koruyucu rol üstlendiği (8), PPAR  $\alpha$  nin ise makrofajlarda ters kolesterol transportunu artırdığı ortaya konulmuştur (9).

*Liver X Receptors (LXR)* okside kolesterol türevleri olan oksisterollerin reseptörüdür. Karaciğerde LXR'in aktivasyonu triaçilgliserol üretimini lipojenik transkripsiyon faktörü SREBP-1c nin ve onun hedef genlerinin ekspresyonunu artırarak gerçekleştirir (10,11,12). LXRs yağ asiti sentezinde görevli genleri indükler. Bunlar SREBP-1c, yağ asiti sentaz, stearil KoA desaturaz ve açıl KoA karboksilazı kapsar. Aynı zamanda triaçilgliserolden zengin lipoproteinlerin sekresyonunu ve metabolizmasını kontrol eden genleri de kontrol eder (lipoprotein lipaz, kolesterol ester transfer protein , fosfolipid transfer protein ve apo E/C-I/C-IV/C-II genleri) (13).

LXR $\alpha$  ve LXR $\beta$  isoformları kolesterol homeostazisinde rol alır. LXR sterol sensörü olarak etki gösterir ve organizmanın kanda yüksek kolesterol düzeyi ile başa çıkmasında görev alır. LXR intrasellüler kolesterol düzeylerini kolesterol 7 alfa hidroksilazı (CYP7) indükleyerek düzenler (6). LXR atherosklerozisle iki farklı mekanizma vasıtasıyla etkileşim göstermektedir. Bunlardan ilki, hücrel kolesterolün dışa atılımını sağlayan genleri doğrudan aktive ederek ters kolesterol transportunu artırmalarıdır. İkincisi ise, proinflamatuvar genler üzerindeki genel inhibitör etkileridir (14).

*Hepatic Nuclear Factor-4'ün (HNF-4)* 4 alt tipi mevcuttur (alfa1, alfa2, alfa4 ve gamma). HNF-4 ün regüle ettiği genler ; apo C-II, C-III, A-II, A-IV, demir (transferrin) ve karbohidrat metabolizması ile ilgili (L-piruvat kinaz, fosfoenolpiruvat kinaz) enzimler, sitokrom P450 monooksijenazlar ve safra asiti sentezinden sorumlu enzimler ile ilgilidir. Doymuş açıl KoA lar (C-14 – C-16) HNF-4 $\alpha$  nın transkripsiyonel aktivitesini uyarırken çoklu doymamış açıl KoA lar (C 18:5, C 20:5, C 22:6) HNF-4 $\alpha$  nın gen transkripsiyonu üzerindeki etkisini inhibe eder (3,5). Farelerde HNF-4 $\alpha$  lipid homeostazisinde önemli rol oynar.Ekspresyonundaki artışın plazma kolesterol düzeyini düşürdüğü oysa triaçilgliserol düzeyini etkilemediği gözlemlenmiştir (15).

*Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP)* izoformlarından SREBP-1c yağ asiti sentezi için gerekli genlerin transkripsiyonunu tercihen artırır. SREBP-1a ve SREBP-2 kolesterol sentezini aktive eder. SREBP-2'ye cevap veren kolesterol biyosentezi ile ilgili genler şu enzimleri kapsamaktadır :HMG-CoA sentaz, HMG-CoA redüktaz, farnesil difosfat sentaz, skualen sentaz. SREBP-1c ye cevap veren genler ise ATP sitrat liyaz, asetil Koa karboksilaz ve yağ asiti sentaz. SREBP-1c nin transkripsiyonunu düzenleyen faktörlerden biri LXR dır. SREBP-1c transkripsiyonunu aktive eder.



**Şekil 1 : Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Nükleer Reseptörler Aracılığıyla Yağ Metabolizmasına Etkileri** ÇDYA : Çoklu doymamış yağ asitleri; PPAR: Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör; LXR : Karaciğer X reseptörü; LXR : Karaciğer X reseptörü; LXR : Karaciğer X reseptörü; RXR : Retinoid X reseptör; SREBP : Sterol Regulatory Element Binding Protein ; (3 ve 5 nolu kaynaklardan faydalanılarak oluşturulmuştur.)

LXR, SREBP-1c yi indükleyerek yağ asiti sentezini artırır. SREBP-1c nin regüle ettiği lipojenik açıl KoA karboksilaz ve yağ asiti sentaz enzimlerinin gen ekspresyonunu n-6 ve n-3 ÇDYA baskılar. Ancak n-3 ÇDYA VLDL sekresyonunun inhibisyonunda n-6 ÇDYA den daha güçlüdür. SREBP-1c nin LXR aracılığıyla regülasyonu aynı zamanda doymamış yağ asitlerinin SREBP-1c transkripsiyonunu ve böylece yağ asiti sentezini baskılama mekanizması sunmaktadır. In vitro olarak doymamış yağ asitleri SREBP-1c ekspresyonunun aktivasyonunu, endojen ligantların LXR'ı aktive etmesini anatagonize ederek kompetitif olarak bloke etmektedir. İlaveten, çoklu doymamış yağ asitleri SREBP-1c düzeyini SREBP-1c mRNA parçalanmasını hızlandırarak düşürmektedir. Bu kombine etkiler, çoklu doymamış yağ asitlerinin uzun zamandan beri bilinen plazma TG seviyelerini düşürme kabiliyetine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (3,5,6,16,17). Farelerde hepatik SREBP-1c plazma triaçilgliserol, remnant kolesterolü ve VLDL partiküllerinin büyüklüğünü kontrol etmektedir (18).

*Nuclear Factor kB (NF-kB)* nin aktivitesi veya miktarı yağ asitleri tarafından etkilenir. Sitokin, kemokin, adhezyon molekülleri ve inflamasyon ile ilgili enzim genlerinin promotorlarına bağlanırlar (3,5)

### **ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN İNSAN PLAZMA LİPİD-LİPOPROTEİNLERİNE ETKİLERİ**

Besinlerle alınan ÇDYA çeşitli fizyolojik sistemler üzerinde farklı etkileri vardır. Bunlar arasında; kardiovasküler etkileri ile ilgili olarak aritmi ve aterosklerozis, karaciğer üzerindeki etkileri ile bağlantılı de novo lipogenezis, VLDL sentez ve sekresyonu, yağ asiti oksidasyonu, kolesterol metabolizması, immun sistem üzerine etkisine örnek olarak inflamasyon, iskelet kası etkisi kapsamında ise insülin duyarlılığı sayılabilir (5,19). Burada sadece lipid metabolizması ile ilgili etkileri ele alınmıştır.

Çeşitli araştırmacıların sonuçlarına göre, n-3 çoklu doymamış, n-6 çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitlerinin insanlarda plazma lipid ve lipoproteinlerine etkisi tablo 1 de özetlenmiştir. n-6 çoklu doymamış yağ asitleri ile yapılan çalışmalar genel olarak alınan besinlere ayçiçek yağının kontrol grubuna göre izokalorik olarak katılması, tekli doymamış yağ asitleri için ise aynı şekilde zeytin yağının ilavesi şeklinde gerçekleştirilmektedir. n-3 çoklu doymamış yağ asitleri besinlere balık yağından ziyade aykozapentaenoik asit (EPA)/dokozahekzaenoik asit (DHA) şeklinde katılmaktadır. Taranılan çalışmalarda farklı yağlarla besleme periodu  $7.8 \pm 8$  haftadır (n=51). Denek sayıları  $34 \pm 40$  dir (n=48). Çalışmalarda çok büyük oranda insan denekler kullanılmıştır. Çok az

sayıda da olsa insan HepG2 hücreleri veya CaCo2 hücreleri ile in vitro çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarda test edilen yağ asitlerinin plazma lipid-lipoprotein düzeylerine etkileri, ya izokalorik diyetle beslenen bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak ortaya konulmuştur ya da iki farklı yağdan birisi deneklere belirli bir diyet içerisinde belirli bir süre verildikten sonra birkaç haftalık normal diyetle beslenme sürdürülerek önceki yağın etkisi bertaraf edilmiş (yıkama periyodu-wash-out period), daha sonra aynı deneklere farklı yağ içeren diyetler aynı süreler için verilerek, farklı iki yağın etkisi değerlendirilmiştir.

n-3 PUFA ların en belirgin etkisi plazma triaçilgliserol (TG) seviyesini düşürmek şeklinde ortaya çıkmaktadır. Buna paralel olarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-TG) ve apo B sentez ve sekresyonunu da anlamlı ölçüde azaltmakta, ayrıca dolaşımdaki şilomikron remnantlar ile VLDL remnantların konsantrasyonlarında da düşüş meydana getirmektedirler. Plazma total K, LDL-K ve HDL-K üzerine etkileri net değildir. Artırdığına dair bulguların yanında azalttığına dair araştırma sonuçları da mevcuttur.

n-6 PUFA ların hem total K hem de LDL-K düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır.

MUFA dan zengin besinlerle beslenmenin total ve LDL-K düzeylerini azaltırken HDL-K ün artışına yol açtığı görülmektedir ancak total K konsantrasyonunu artırdığına dair veriler de mevcuttur. Oleik asitten zengin beslenme tarzının LDL oksidasyonunu engellediği oysa n-6 PUFA ağırlıklı beslenme sonrasında LDL'in oksidasyona daha duyarlı hale geldiği görülmektedir.

Hem n-6 hem de n-3 ÇDYA lipojenik gen ekspresyonu eşit oranda baskırlar. Ancak VLDL sekresyonunun inhibisyonunda n-3 ÇDYA n-6 ÇDYA'nden daha güçlüdür. (5,17) . Lipoprotein metabolizmasında görevli birkaç genin PPAR tarafından regülasyonu şu etkilere yol açar : 1. TG den zengin lipoproteinlerin hidrolizinde artma, 2. Hücrel yağ asiti alınımı ve açıl KoA türevlerine dönüşümün uyarılması, 3.  $\beta$  oksidasyonun uyarılması, 4. Yağ asiti ve TG sentezinde ve aynı zamanda VLDL üretiminde (6) ve çapında (20) azalma.

ÇDYA bakımından zengin besinler SREBP-1 geninin transkripsiyonunu baskılayarak lipojenik genlerin transkripsiyonunu baskırlar, böylece TG ve kolesterol esterlerinin plazma ve karaciğerdeki düzeylerini düşürürler. Karaciğerde ÇDYA SREBP-1c nin ekspresyonunu besinsel doymuş yağ asitleri veya tekli doymamış yağ asitlerine göre daha fazla oranda inhibe ederler. Ayrıca, n-3 ÇDYA SREBP-1 ekspresyonunun baskılanmasında n-6 ÇDYA'nden daha güçlüdürler.n-3 ÇDYA'nin potansiyel etki mekanizmalarının şunlar olabileceği belirtilmektedir : 1. SREBP-1 ekspresyonunun baskılanması , böylece lipogenezis ve VLDL sekresyonunun azalması. 2.

Lipoprotein lipaz ekspresyonundaki ve apo C-III düzeyindeki azalma nedeniyle lipoproteinlerin karaciğer tarafından uzaklaştırılmalarında artış, 3. Ters kolesterol transportundaki artış (6).

ÇDYA alınımı ile kolesterol sentezi artar. Çünkü SREBP aracılığıyla HMG KoA sentaz gen ekspresyonunu artırırken, HNF-4 $\alpha$  ve LXR yoluyla 7 $\alpha$  hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltır (3). Ancak PUFA tüketiminde LDL-K düzeyi düşmektedir. Bunun muhtemel nedenleri ; kolesterolün plazma ve doku havuzları arasında yeniden dağılımı veya LDL reseptörün upregülasyonu olabileceği belirtilmektedir. ÇDYA'nın LDL reseptör ekspresyonunun regülasyonu üzerine pozitif bir etkisi söz konusudur. Doymuş yağ asitleri LDL reseptör aktivitesini, protein ve mRNA düzeylerini azaltırken DY A artırmaktadır. Hepatosit membran fluiditesinin besinsel olarak modifikasyonu, ÇDYA'ndan dan zengin besinlerin LDL reseptör aktivitesini doymuş yağ asitlerinden farklı olarak etkilemesinin bir yolu olabilir (6).

## **YAĞ ASİTLERİNİN GEN EKSPRESYONU ÜZERİNE MEMBRANLARDAN KAYNAKLANAN ETKİLERİ**

Membran fosfolipidlerinin sn-2 pozisyonundaki doymamış yağ asitleri spesifik fosfolipazların (fosfolipaz A2 ) etkisiyle uzaklaştırılırlar ve siklooksigenazlar (COX-1 ve 2), lipoksigenazlar (5-, 12- veya 15-LOX) veya Cyt P450 monoooksigenazlar (MOX) için substrat olarak fonksiyon görürler. Arahidonik asit (20:4 n6) COX-1 veya COX-2 nin substratıdır. Arahidonik asitin siklooksigenaz ürünleri prostanoidlere ve tromboksanlara dönüşür. Prostaglandinler G-proteinlerle bağlantılı hücre yüzeyi reseptörlerine (GPR) etki ederler. GPR nin aktivasyonu intrasellüler c-AMP veya kalsiyumda değişikliklere yol açarlar. Bunlarda ikincil haberciler olarak fonksiyon görüp sinyal mekanizmalarını aktive ederler. Bu yollar pek çok homeostatik biyolojik fonksiyonları ve inflamasyonu etkilerler ve bu etkilerin çoğu bazı transkripsiyon faktörleri vasıtasıyla gen ekspresyonundaki değişimleri kapsar (5,17,19).



Tablo 1 : Doymamış Yağ Asitlerinin İnsan Plazma Lipid-Lipoprotein Parametreleri Üzerine Etkileri

Parametreler	n-3 ÇDYA	n-6 ÇDYA	TDYA
Plazma TG	↓ 21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34, <b>35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47</b>	↑↓ 31, <b>50</b>	↓ 67,68,69,70
Total K	↓↑ 26,29,30,31,33,48,49, <b>30,47,50,40,51,52</b>	↓ 29,31,48,49,59,60,61,62,63, <b>50,64</b>	↓↑ 49,59,60,61,67,68, <b>54,71</b>
LDL-K	↑↓ 25,51,53,52, <b>35,36,40,41,44,54,55</b> ,26,29, <b>33,47,48,50,53</b>	↓ 28,48,49,59,61,62,65, <b>64</b>	↓ 49,59,60,61,68,69,72
HDL-K	↓↑ 21,26,29,53,52, <b>44,50,22,24,31,44,45,56</b>	↑ 61,70,71,73	
Şilomikron & VLDL remnant	↓ <b>37,43,47,55</b>		
VLDL-TG sentezi	↓ 21,22,53, <b>39,42,55,56</b>	↓ 60	
VLDL Apo B sentez ve sekresyonu	↓ <b>57,41,46,58</b>		↓ 69
Apo A-I & mRNA	↓ 23,53, <b>42</b>		↑ 61
LDL oksidasyonu		↑ <b>59,65,66</b>	↓ 48,65,72,74

Koyu yazılan kaynaklar, dislipidemik deneklerin sonuçlara aittir. Altı çizili olan kaynaklar sağ taraftaki okun etkisine aittir.

ÇDYA : Çoklu Doymamış Yağ asitleri, TDYA : Teki Doymamış Yağ Asitleri, K: Kolesterol, TG: Triaçilgliserol.

## ÇDYA VE İNFLAMASYON

Her yemek inflamatuvar bir etkiye sahiptir. Ancak bu etki , klasik bir inflamasyon hastalığına göre geçici bir sürelidir ve daha düşük yoğunlukludur. Genel olarak, postprandial inflamasyonun en etkin tetikleyicileri trigliseridler ve doymuş yağ asitleridir. Postprandial immun cevabın en önemli modülatörleri ise ÇDYA özellikle n-3/n-6 oranıdır. Genel olarak n-3 ÇDYA postprandial inflamasyonu baskımlarken n-6 ÇDYA artırmaktadır (75). n-3 ÇDYA nın inflamasyonu baskılamasının patofizyolojik mekanizması şunları kapsar: 1. Fosfolipidlerin sn-2 pozisyonunda 20:4 n-6 (arahidonik asit) yerine kısmen EPAYı (aykozapentaenoik asit, 20:5 n-3) koyması ve böylece inflamatuvar hücre membranında arahidonik asitin kısmen uzaklaştırılması sonucunda inflamasyon mediatörleri üretimi için daha az substratın mevcut olması. 2. 20:5 n-3 ün COX ve LOX için zayıf bir substrat olması. 3. 20:5 n-3 den köken alan COX ve LOX ürünlerinin düşük bioaktivite göstermesi. 4. 20:5 n-3 ün COX ve LOX ürünlerinin peroksizomal oksidasyonunu indüklemesi. 5. Vasküler endotelial hücreler tarafından adhezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) üretiminin baskılanması. 3. İmmun hücrelerde sitokin gen ekspresyonunun baskılanması. 4. Vasküler endotelial hücrelerden vazodilatatör nitrik oksitin salınımının indüksiyonu (5,17,75).

n-3 ÇDYA nın aykozanooid ürünlerin sentezi, ve metabolik olarak uzaklaştırılmaları üzerine bu etkileri n-3 ÇDYA antiinflamatuvar etkilerini kısmen açıklamaktadır. n6:n3 ÇDYA oranındaki değişimlerin inflamatuvar aykozanooidlerin üretimini etkileme ve atherosklerozis ve diabet gibi kronik hastalıkları ile bağlantılı inflamatuvar bileşenlerine katkıda bulunma potansiyelleri vardır (5,17). Farelerde GPR120 nin n-3 yağ asiti reseptörü olduğu, güçlü bir antiinflamatuvar ve insüline karşı duyarlılığı artırıcı etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur (76). Özellikle arahidonik asitin (20:4 n-6) atherosklerozda önemli rol aldığı düşünülmektedir. Çünkü bu yağ asitinin adipoz dokudaki yüksek konsantrasyonu yüksek miyokard enfarktüsü riski ile bağlantılıdır, bu da aşırı 20:4 n-6 nın proatherosklerotik rolünü ortaya koymaktadır. Diğer yandan n-3 yağ asitleri örneğin 18:3 n-3 , miyokard enfarktüsü riskine karşı koruyucu bir role sahip oldukları anlaşılmaktadır (77).

## ÇDYA VE NUTRİGENOMİKS

Nutrigenomiks besinlerde tabii olarak bulunan kimyasalların her bir bireyde genetik bilginin moleküler ekspresyonunu nasıl değiştirdiğini ortaya koymaktadır. Nutrigenomiks aynı zamanda gen ekspresyonu ve tek nükleotid polimorfizmlerinin besinlerin absorpsiyonu, metabolizması, eliminasyonları veya biyolojik etkileri ile ilişkilendirerek genetik varyasyonun beslenme üzerindeki etkisi ile de tanımlanmaktadır (78,79).

5-LO promotor polimorfizminin karotid atherosklerotik lezyonları ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Variant allel taşıyıcılarında arahidonik asit ve linoleik asitin atheroskleroziste artışla (intima-media kalınlığında artış) bağlantılı olduğu, oysa omega 3 yağ asitlerinin ise bu taşıyıcılarda koruyucu olduğu bulunmuştur. Yağ asitleri ile 5-LO genotipi arasında biyolojik bir ilişki tespit edilmiştir (80). Oldukça yaygın bilinen single nükleotid polimorfizmi PPAR $\alpha$  L162V, lipidler ve koroner kalp hastalığı riski ile bağlantılı olduğu ve son zamanlarda ABD beyaz popülasyonunda ÇDYA ile etkileşime girerek plazma triaçilgliserol konsantrasyonu etkilediği bildirilmiştir. Omega 3 yağ asitleri triaçilgliserol düzeyini azaltmaktadır. Bu etkideki bireysel farklılıkların genetik değişkenlikle bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. CD 36 genotipinin triaçilgliserol seviyesindeki balık yağı ile bağlantılı değişimleri düzenlediği ortaya konulmuştur (80). PPAR- $\alpha$  da bulunan tek nükleotid polimorfizmi lipid konsantrasyonu ile besinlerle n-6 ve uzun zincirli n-3 yağ asitleri alınımı arasındaki bağlantıyı düzenler. Homozigot genotipe sahip fertler yüksek oranda n-6 veya n-3 yağ asitleri tükettiklerinde daha düşük total kolesterol ve LDL kolesterole sahip oldukları belirlenmiştir (81). Yağ asiti prekürsörlerinden uzun zincirli ÇDYA ların endojen üretimi delta-5 ve delta-6 desaturaz tarafından sağlanır, bunlarda FADS1 (Fatty Acid Desaturase) ve FADS2 tarafından kodlanmaktadır. Minor alleller düşük desaturaz ekspresyonuna veya aktivitesine sahiptir. Bunun sonucunda uzun zincirli ÇDYA azalır ki buda PPAR $\alpha$  aktivasyonunda azalmaya sebep olur. FADS polimorfizmi ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir bağlantı ortaya koyulmuştur (77). Besinsel  $\alpha$ -linoleik asit alımı, FADS-1 rs 174546 polimorfizmi ve serum total ve HDL kolesterol konsantrasyonu arasındaki bağlantıyı etkilediği bildirilmiştir (82).

Doymamış yağ asitleri genotipe özel beslenmenin belirlenmesine ilişkin çalışmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Doymamış yağların hangi kişilerde plazma lipid-lipoprotein konsantrasyonlarına ve bunların metabolizmasına nasıl bir etki yapacağını belirleyen önemli faktörlerden birinin kişinin genotipi olduğu görülmektedir. Tüm bunların sonucunda, nutrigenomiks çalışmalarının yakın bir gelecekte “kimin, hangi yağı yiyebileceğini” belirleyeceğini söylemek belki mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Pegorier, J-P., May, C.L., Girard J. “Control of gene expression by fatty acids” *J. Nutr.*, **134**, 2444S-2449S (2004).
2. Michalik, L., Aumerx, J., Berger, J.P., Krishna, V. “International union of pharmacology. Peroxisome proliferator-activated receptors” *Pharmacol. Rev.*, **58**, 726-741 (2006).
3. Sampath, H., Ntambi J.M. “Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism” *Annu. Rev. Nutr.*, **25**, 317-340 (2005).

4. **Plutzky, J. , Kelly, D.P.** “The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature” *Circulation Research*, **108**, 1002-1016 (2011).
5. **Jump, D.B.** “Fatty acid regulation of gene transcription” *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **41**, 41-78 (2004).
6. **Fernandez, M.L. , West, K.L.** “Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids” *J. Nutr.*, **135**, 2075-2078 (2005).
7. **Ooi, E.M.M., Watts, G.F., Sprecher, D.L., Chan, D.C. , Barrett, P.H.R.** “Mechanism of action of a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\delta$  agonist on lipoprotein metabolism in dyslipidemic subjects with central obesity” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, E1568-E1576 (2011).
8. **Qu, A., Shah, Y.M., Manna, S.K., Gonzales, F.J.** “Disruption of endothelial peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  accelerates diet-induced atherogenesis in LDL receptor null mice” *Am. J.Clin. Nutr.*, *Ajcn.020107* , December (2011).
9. **Nakaya, K., Tohyama, J., Naik, S.U., Tanigawa, H., MacPhee, C., Billheimer, J.T. and Rader, D.J.** “Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation promotes macrophage reverse cholesterol transport through a liver X receptor-dependent pathway” *Arteriosclerosis Thrombosis and, Vascular Biology*, **31**, 1276-1282 (2011).
10. **Moore, D.D., Kato, S., Xie, W., Mangelsdorf, D.J., Schmidt, D.R. Xiao, R. and, Kliewer, S.A.** “International union of pharmacology. LXII. The NR1H ve NR1I receptors: Constitutive androstane receptor, pregnene X receptor, farnesoid X receptor  $\alpha$ , farnesoid X receptor  $\beta$ , liver X receptor  $\alpha$ , liver X receptor  $\beta$ , and vitamin D receptor” *Pharmacol. Rev.*, **58**, 742-759 (2006).
11. **Repa, J.J., Liang, G., Ou, J., Bashmakov, Y., Lobaccaro, J-M.A., Shimomura, I., Shan, B., Brown, M.S., Goldstein, J.L. and, Mangelsdorf, D.J.** “Regulation of mouse sterol regulatory element binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors” *Genes & Development*, **14**, 2819-2830 (2000).
12. **Yoshikawa, T., Shimano, H., Amemiya-Kudo, M., Yahagi, N., Hastay, A.H., Matsuzaka, T., Okazaki, H., Tamura, Y., Iizaku, Y., Ohashi, K., Osuga, J-I., Harada, K., Gotoda, T., Kimura, S., Ishibashi, S. and, Yamada, N.** “Identification of liver X receptor-retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter” *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 2991-3000 (2001).

13. **Li, A.C., Glass, C.K.** "PPAR- and LXR- dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis" *J. Lipid Res.*, 45, 2161-2173 (2004).
14. **Im, S-S., Osborne, T.F., Kelly, D.P.** "Liver X receptors in atherosclerosis and inflammation" *Circulation Research*, 108, 996-1001, (2011).
15. **Yin, Liya, Ma, H., Ge, X., Edwards, P.A., Zhang, Y.** "Hepatic hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  is essential for maintaining triglyceride and cholesterol homeostasis" *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 328-336 (2011).
16. **Horton, J.D., Goldstein, J.L., Brown, M.S.** "SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver" *J. Clin. Invest.*, 109, 1125-1131 (2002).
17. **Pe'gorier, J-P., Le May, C., Girard, J.** "Control of gene expression by fatty acids" *J. Nutr.*, 134, 2444S-2449S (2004).
18. **Karasawa, T., Takahashi, A., Saito, R., Sekiya, M., Igarashi, M., Iwasaki, H., Miyahara, S., Koyasu, S., Nakagawa, Y., Ishii, K., Matsuzaka, T., Kobayashi, K., Yahagi, N., Takekoshi, K., Sone, H., Yatoh, S., Suzuki, H., Yamada, N., Shimano, H.** "Sterol regulatory element binding protein-1 determines plasma remnant lipoproteins and accelerates atherosclerosis in low density lipoproteins receptor deficient mice" *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 1788-1795, (2011).
19. **Marszalek, J.R., Lodish, H.F.** "Docosahexaenoic acid-interacting proteins, and neuronal function: Breastmilk and fish good for you" *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 21, 633-657 (2005).
20. **Neff, L.M., Culiner, J., Cunningham-Rundless, S., Seidman, C., Meehan, D., Maturi, J., Wittkowski, K.M., Levina, B., Breslow, J.L.** "Algal docosahexaenoic acid affects plasma lipoprotein particle size distribution in overweight and obese adults" *J. Nutr.* 141, 207-13, (2011).
21. **Harris, W.S., Connor, W.E., Illingworth, D.R., Rothrock, D.W., Foster, D.M.** "Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans" *J. Lipid Res.*, 31, 1549-1558 (1990).
22. **Fumeron, F., Brigant, L., Ollivier, V., de Prost D., Driss, F., Darcet, P., Bard, J-M., Parra, H-J., Fruchart, J-C, Apfelbaum, M.** "n-3 polyunsaturated fatty acids raise low-density lipoproteins, high density lipoprotein 2 and plasminogen-activator inhibitor in healthy young men" *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 118-122 (1991).

23. **Lindsey, S., Pronczuk, A., Hayes, K.C.** “Low density lipoprotein from humans supplemented with n-3 fatty acids depresses both LDL receptor activity and LDLr mRNA abundance in HepG2 cells” *J. Lipid Res.*, **33**, 647-658 (1992).
24. **Bonaa, K.H., Bjerve, K.S., Nordoy, A.** “Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in plasma phospholipids are divergently associated with high density lipoprotein in humans” *Arteriosclerosis and Thrombosis*, **12**, 675-681 (1992).
25. **Suzukawa, M., Abbey, M., Howe, P.R.C., Nestel, P.J.** “Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability and uptake by macrophages” *J. Lipid Res.*, **36**, 473-484 (1995).
26. **Schaefer, E.J., Lichtenstein, A.L., Lamon-Fava, S., Contois, J.H., Li, Z., Goldin, B.R., Rasmussen, H., McNamara, J., Ordovas, J.M.** “Effects of national cholesterol education program step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects” *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**, 234-241 (1996).
27. **Bell, J.D., Barnard, M.L., Parkes, H.G., Thomas, E.L., Brennan, C.H., Cunnane, S.C., Dagnelie P.C.** “Effects of n-3 fatty acids on the NMR profile of plasma lipoproteins” *J. Lipid Res.*, **37**, 1664-1674 (1996).
28. **Layne, K.S., Goh, Y.K., Jumpsen, J.A., Ryan, E.A., Chow, P., Clandinin, M.T.** “Normal subjects consuming physiological levels of 18:3(n-3) and 20:5(n-3) from flaxseed or fish oil have characteristic differences in plasma lipid and lipoprotein fatty acid levels” *J. Nutr.*, **126**, 2130-2140 (1996).
29. **Sanders, T.A.B., Oakley, F.R., Miller, G.J., Mitropoulos, K.A., Crook, D., Oliver, M.F.** “Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and hemostatic factors” *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **17**, 3449-3460 (1997).
30. **Galli, C., Casiglia, E., Puato, M., Pauletto, P.** “Fish intake, independent of apo (a) size, accounts for lower plasma lipoprotein (a) levels in Bantu Fishermen of Tanzania: The Lu galawa study” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **19**, 1250-1256 (1999).
31. **Nilsen, D.W.T., Albrektsen, G., Landmark, K., Moen, S., Aarsland, T., Woie, L.** “Effect of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol” *Am. J. Clin. Nutr.*, **74**, 50-56 (2001).

32. **Park, Y., Harris, W.S.** "Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance" *J. Lipid Res.*, 44, 455-463 (2003).
33. **Maki, K.C., Van Elswyk, M.E., McCarthy, D., Hess, S.P., Veith, P.E., Bell, M., Subbaiah, P., Davidson, M.H.** "Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol" *Journal of American College of Nutrition*, 24, 189-199 (2005).
34. **Griffin, M.D., Sanders, T.A.B., Davies, I.G., Morgan, L.M., Millward, D.J., Lewis, F., Slaughter, S., Cooper, J.A., Miller, G.J., Griffin, B.A.** "Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45–70 y: the OPTILIP Study" *Am. J. Clin., Nutr* 84, 1290–1298 (2006).
35. **Kestin, M., Clifton, P., Belling, G.B., Nestel, P.J.** "n-3 Fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and, triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants" . *Am. J. Clin. Nutr.*, 51,1028-1034 (1990).
36. **Nozaki, S., Garg, A., Vega, G.L., Grundy, S.M.** "Postheparin lipolytic activity and plasma lipoprotein response to w-3 polyunsaturated fatty acids in patients with primary hypertriglyceridemia" *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 638-642 (1991).
37. **Dallongeville, J., Boulet, L., Davignon, J., Lussier-Cacan, S.** "Fish oil supplementation reduces beta-very low density lipoprotein in type III dysbetalipoproteinemia" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 11, 864-871 (1991).
38. **Contacos, C., Barter, P.J., Sullivan, D.R.** "Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*,13, 1755-1762 (1993).
39. **Pschierer, V., Richter, W.O., Schwandt, P.** "Primary chylomicronemia in patients with severe familial hypertriglyceridemia responds to long-term treatment with (n-3) fatty acids" *J. Nutr.*, 125, 1490-1494 (1995).
40. **Bonanome, A., Biasia, F., De Luca, M., Munaretto, G., Biffanti, S., Pradella, M., Pagnan, A.** "n-3 Fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriacylglycerolemic hemodialyzed subjects" *Am. J. Clin. Nutr.*, 63, 261-266 (1996).

41. Fisher, W.R., Zech, L.A., Stacpoole, P.W. "Apolipoprotein B metabolism in hypertriglyceridemic diabetic patients administered either a fish oil or vegetable oil-enriched diet" *J. Lipid Res.*, **39**, 388-401 (1998).
42. Tinker, L.F., Parks, E.J., Behr, S.R., Schneeman, B. O., Davis, P.A. "(n-3) Fatty acid supplementation in moderately hypertriglyceridemic adults changes postprandial lipid and apolipoprotein B responses to a standardized test meal" *J. Nutr.*, **129**, 1126-1134 (1999).
43. Ando, M., Sanaka, T., Nihei, H. "Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and, prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients" *J. Am. Soc. Nephrol.*, **10**, 2177-2184 (1999).
44. Mori, T.A., Burke, V., Puddey, I.B., Watts, G.F., O'Neal, D.N., Best, J.D., Beilin, L.J. "Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids had differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men" *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 1085-1094 (2000).
45. Peterson, M., Pedersen, H., Major-Pedersen, A., Jensen, T., Marckmann, P. "Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients" *Diabetes Care*, **25**, 1704-1708 (2002).
46. Chan, D.C., Watts, G.F., Mori, T.A., Barrett, P.H.R., Redgrave, T.G., Beilin, L.J. "Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity" *Am. J. Clin. Nutr.*, **77**, 300-307 (2003).
47. Satoh, N., Shimatsu, A., Kotani, K., Sakane, N., Yamada, K., Suganami, T., Kuzuya, H., Ogawa, Y. "Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome" *Diabetes Care*, **30**, 144-146 (2007).
48. Bonanome, A., Pagnan, A., Biffanti, S., Opportuno, A., Sorgato, F., Dorella, M., Maiorino, M., Ursini, F. "Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility on plasma low density lipoproteins to oxidative modification" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **12**, 529-533 (1992).
49. Lichtenstein, A.H., Ausman, L.M., Carrasco, W., Jenner, J.L., Gualtieri, L.J., Goldin, B.R., Ordovas, J.M., Schaefer, E.J. "Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **13**, 1533-1542 (1993).



50. **Gustafsson, I-B., Vessby, B., Öhrvall, M., Nydahl M.** " A diet rich in monounsaturated rapeseed oil reduces the lipoprotein cholesterol concentration and increases the relative content of n-3 fatty acids in serum in hyperlipidemic subjects" *Am. J. Clin. Nutr.*, **59**, 667-674 (1994).
51. **Theobald, H.E., Chowienczyk, P.J., Whittall, R., Humphries, S.E., Sanders, T.A.B.** "LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women" *Clin. Nutr.*, **79**, 558-563 (2004).
52. **Almendinger, K., Jordal, O., Kierulf, P., Sandstad, B., Pedersen, J.I.** "Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil and butter on serum lipoproteins and Lp(a) in men" *J. Lipid Res.*, **36**, 1370-1384 (1995).
53. **Childs, M.T., King, I.B., Knopp, R.H.** "Divergent lipoprotein responses to fish oils with various ratios of eicosapentaenoic acid and, docosahexaenoic acid" *Am. J. Clin. Nutr.*, **52**, 632-639 (1990).
54. **Hsu, H-C., Lee, Y-T., Chen, M-F.** "Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients" *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 28-35 (2000)
55. **Westphal, S., Orth, M., Ambrosch, A., Osmundsen, K., Luley, C.** "Postprandial chylomicrons and, VLDLs in severe hypertriglyceridemia are lowered more effectively than are chylomicron remnants after treatment with n-3 fatty acids" *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 914-920 (2000).
56. **Valdivielso, P., Rioja, J., Garcia-Arias, C., Sanchez-Chaparro, M.A., Gonzalez-Santos, P.** "Omega 3 fatty acids induce a marked reduction of apolipoprotein B48 when added to fluvastatin in patients with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia: a preliminary report" *Cardiovascular Diabetology*, **8**, 1-6 (2009).
57. **Wong, S.H., Fisher, E.A., Marsh, J.B.** "Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on apoprotein B mRNA and secretion of very low density lipoprotein in HepG2 cells" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **9**, 836-841 (1989).
58. **Karlström, B.E., Jarvi, A.E., Byberg, L., Berglund, L.G., Vessby, B.O.** " Fatty fish in the diet of patients with type 2 diabetes: comparison of the metabolic effects of foods rich in n-3 and n-6 fatty acids" *Am. J. Clin. Nutr.*, ajcn. 006221, july (2011).
59. **Berry, E.M., Eisenberg, S., Haratz, D., Norman, Y., Kaufmann, N.A., Stein, Y.** "Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins-the Jerusalem Nutrition Study:high MUFAs vs high PUFAs" *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 899-907 (1991).

60. Valsta, L.M., Jauhiainen, M., Aro, A., Katan, M.B., Mutanen, M. "Effects of a monounsaturated rapeseed oil and a polyunsaturated sunflower oil diet on lipoprotein levels in humans" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **12**, 50-57 (1992).
61. Mata, P., Garrido, J.A., Ordovas, J.M., Blazquez, E., Alvarez-Sala, L.A., Rubio, M.J., Alonso, R., de Oya, M. "Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women" *Am. J. Clin. Nutr.*, **56**, 77-83, (1992).
62. Goyens, P.L.L., Mensink, R.P. "The dietary  $\alpha$ -linolenic acid to linoleic acid ratio does not affect the serum lipoprotein profile in humans" *J. Nutr.*, **135**, 2799-2804 (2005).
63. Fumeron, F., Brigant, L., Parra, H-J., Bard, J-M., Fruchart, J-C., Apfelbaum, M. "Lowering of HDL2-cholesterol and lipoprotein A-I particle levels by increasing the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acids" *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 655-659, (1991).
64. Heine, R.J., Mulder, C., Popp-Sznjders, C., van derMeer, J., van der Veen, E. "Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients" *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 448-456 (1989).
65. Kratz, M., Cullen, P., Kannenberg, F., Kassner, A., Fobker, M., Abuja, P.M., Assmann, G., Wahrburg, U. "Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein" *European Journal of Clinical Nutrition*, **56**, 72-81 (2002).
66. Reaven, P., Parthasarathy, S., Grasse, B.J., Miller, E., Steinberg, D., Witztum, J.L. "Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects" *J. Clin. Invest.*, **91**, 668-676 (1993).
67. Baggio, G., Pagnan, A., Muraca, M., Martini, S., Opportuno, A., Bonanome, A., Ambrosio, G.B., Ferrari, S., Guarini, P., Piccolo, D., Manzato, E., Corrocher, R., Crepaldi, G. "Olive-oil-enriched diet: effect on serum lipoprotein levels and biliary cholesterol saturation" *Am. J. Clin. Nutr.*, **47**, 960-964, (1988).
68. Kris-Etherton, P.M., Pearson, T.A., Wan, Y., Hargrove, R.L., Moriarty, K., Fishell, V., Etherton, T.D. "High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations" *Am. J. Clin. Nutr.*, **70**, 1009-1015 (1999).
69. Descroches, S., Paradis, M-E., Perusse, M., Archer, W.R., Bergeron, J., Couture, P., Bergeron, N., Lamarche, B. "Apolipoprotein A-I, A-II, and VLDL-B-100 metabolism in

- men: comparison of a low-fat diet and a high-monounsaturated fatty acid diet" *J. Lipid Res.*, **45**, 2331-2338 (2004).
70. **Covas, M-I., Nyyssonen, K., Poulsen, H.E., Kaikkonen, J., Zunft, H-J, F., Kiesewetter, H., Gaddi, A., Torre, R-T., Mursu, J., Baumler, H., Nascetti, S., Salonen, J.T., Fito, M., Virtanen, J., Marrugat, J.** "The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors, a randomized trial" *Ann. Intern. Med.*, **145**, 333-341, (2006).
71. **Maw, P., Alvarez-Sala, L.A., Rubio, M. J., Nuno, J., De Oya, M.** "Effects of long-term monounsaturated- vs polyunsaturatedenriched diets on lipoproteins in healthy men and women" *J. Clin. Nutr.*, **55**, 846-850 (1992).
72. **Berry, E.M., Eisenberg, S., Friedlander, Y., Harats, D., Kaufmann, N.A., mNorman, Y., Stein, Y.** "Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins-the Jerusalem Nutrition Study. II Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates" *Am. J. Clin. Nutr.*, **56**, 394-403 (1992).
73. **Pedersen, A., Baumstark, M.W., Marckmann, P., Gylling, H., Sandström, B.** "An olive oil-rich diet results in higher concentrations of LDL cholesterol and a higher number of LDL subfraction particles than rapeseed oil and sunflower oil diets" *J. Lipid Res.*, **41**, 1901-1911, (2000).
74. **Reaven, P., Parthasarathy, S., Grasse, B.J., Miller, E., Almazan, F., Khoo, J.C., Steinberg, D., Witztum, J.L.** "Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification in humans" *Am. J. Clin. Nutr.*, **54**, 701-706 (2001).
75. **Margioris, A.N.** "Fatty acids and postprandial inflammation" *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*, **12**, 129-137 (2009).
76. **Oh, D.Y., Talukdar, S., Bae, E.J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W.C., Li, P., Lu, W., Watkins, S.M., Olefsky, J.M.** "GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor" *Cell*, **142**, 687-698 (2010).
77. **Lattkaa, E., Illig, T., Heinrich, J., Koletzko, B.,** "Do FADS genotypes enhance our knowledge about fatty acid related phenotypes?" *Clin. Nutr.*, **29**, 277-287 (2010).
78. **Fogg-Johnson, N., Kaput, J.** "Nutrigenomics: An emerging scientific discipline" *Food Technology*, **57**, 60-67 (2003). 79. <http://www.nugo.org>

- 80. Smith, C.E., Ordovas, J.M.** “Fatty acid interactions with genetic polymorphisms for cardiovascular disease” *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 13, 139-144 (2010).
- 81. Volcik, K.A., Nettleton, J.A., Ballantyne, C.M., Boerwinkle, E.** ”Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  genetic variation interacts with n-6 and long-chain n-3 fatty acid intake to affect total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in the Atherosclerosis Risk in Communities Study” *Am J Clin Nutr.*, **87**, 1926–1931 (2008).
- 82. Dumont, J., Huybrechts, I., Spinneker, A., Gottrand, F., Grammatikaki, E., Bevilacqua, N., Vyncke, K., Widhalm, K., Kafatos, A., Molnar, D., Labayen, I., Gonzales-Gross, M., Amouyel, P., Moreno, L.A., Meirhaeghe, A., Dallongeville, J.** “ FADS1 genetic variability interacts with dietary  $\alpha$ -linoleic acid intake to affect serum non-HDL-cholesterol concentrations in European Adolescents” *J.Nutr.*, jn.111.140392, July 1, (2011).

Received: 10.08.2011

Accepted: 07.12.2011