

DOMINIKA JAMIOŁ-MILC, EWA STACHOWSKA<sup>1</sup>, DARIUSZ CHLUBEK

## SKUTKI SPOŻYWANIA *TRANS* NIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W OKRESIE CIĄŻY I LAKTACJI

## EFFECTS OF DIETARY *TRANS* FATTY ACIDS IN PREGNANCY AND LACTATION

Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
al. Powstańców Wlkp. 72, 71-111 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*

<sup>1</sup>Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej  
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Ewa Stachowska*

### Summary

Unsaturated fatty acids with the *trans* configuration (TFA) are recognized as the most harmful type of fatty acids. The main human source of TFA are foods containing hardened plant oils. Evidence is aplenty that TFA are responsible for increased risk of cardiovascular diseases, tumors, type 2 diabetes, and inflammatory conditions. Due to the harmful action of TFA it is of particular importance to determine the exact effects of TFA on pregnancy and fetal development which will in consequence affect the health of adults. It is believed that the inhibited synthesis of polyunsaturated fatty acids in the presence of TFA is among factors that determine birthweight, duration of pregnancy, and development of the nervous system during intrauterine life and after birth. Pregnant women consuming significant amounts of TFA are at risk of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and insulin resistance. Reports on the harmful action of TFA on humans persuasively reveal the need to limit their intake, particularly during pregnancy and lactation.

**Key words:** *trans* unsaturated fatty acids – pregnancy – lactation – preeclampsia – pregnancy-induced hypertension.

spożywcze zawierające utwardzone tłuszcze roślinne, zostały uznane za najbardziej szkodliwy typ kwasów tłuszczowych. Wyniki licznych badań dowiodły, iż TFA są odpowiedzialne za wzrost ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób nowotworowych, cukrzycy typu 2 i schorzeń o podłożu zapalnym. Ze względu na to szkodliwe oddziaływanie, szczególnie istotne jest jednoznaczne określenie wpływu TFA na przebieg ciąży, wzrost i rozwój płodu, a w konsekwencji na stan zdrowia w życiu dorosłym. Przypuszcza się, że TFA poprzez hamujący wpływ na syntezę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych mogą determinować masę urodzeniową, a także decydować o długości trwania ciąży i rozwoju układu nerwowego zarówno w okresie życia wewnątrzmacicznego, jak i po urodzeniu. Kobiety ciężarne spożywające znaczne ilości produktów zawierających TFA mogą być narażone na rozwój nadciśnienia indukowanego ciążą, stan przedrzucawkowy i wzrost oporności insulinowej. Doniesienia na temat niekorzystnego wpływu TFA na organizm człowieka skłaniają do ograniczenia ich spożycia, zwłaszcza w okresie ciąży i laktacji.

**Hasła:** *trans* nienasycone kwasy tłuszczowe – ciąża – laktacja – stan przedrzucawkowy – nadciśnienie indukowane ciążą.

### Streszczenie

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* (TFA), których głównym źródłem dla człowieka są środki

### Wstęp

Ostatnie dekady przyniosły szczególne zainteresowanie nienasyconymi kwasami tłuszczowymi o konfiguracji

*trans* (TFA) ze względu na ich związek z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) [1, 2, 3, 4]. Wyniki licznych badań dowiodły, iż TFA są najbardziej szkodliwym typem kwasów tłuszczowych odpowiedzialnych za wzrost ryzyka wystąpienia tych chorób. Oprócz działania polegającego na zwiększaniu w osoczu stężenia cholesterolu frakcji LDL, sprzyjają one jednocześnie obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji HDL i wpływają na wzrost stężenia lipoproteiny (a) [1, 5]. Duże spożycie TFA jest także związane z narastaniem stresu oksydacyjnego [6], co może skutkować zainicjowaniem lub przyspieszonym przebiegiem wielu schorzeń, a wśród nich: CVD [2, 5, 7], procesów zapalnych [8, 9, 10], cukrzycy typu 2 [11, 12], nowotworów piersi, okrężnicy i prostaty [13, 14, 15, 16]. Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* wywierają także niekorzystny wpływ na układ immunologiczny organizmu [8, 10]. Ponadto, poprzez inhibicję enzymu  $\Delta^6$ -desaturazy katalizującej reakcje desaturacji kwasów n-6 (kwas linolowy) oraz n-3 (kwas  $\alpha$ -linolenowy) TFA zmniejszają stopień wykorzystania tych kwasów tłuszczowych w procesie syntezy prostaglandyn wykazujących właściwości przeciwzakrzepowe  $PG_1$  i  $PG_3$  [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Z uwagi na powyższe fakty wielu autorów próbuje badać oddziaływanie TFA na funkcje ustroju człowieka w okresie życia płodowego i określić jego ewentualne skutki dla dalszego rozwoju.

### **Powstawanie nienasyconych kwasów tłuszczowych konfiguracji *trans***

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* posiadają w swojej strukturze co najmniej jedno wiązanie podwójne o konfiguracji *trans*. Powstają w procesie biohydrogenacji, przy udziale flory bakteryjnej saprofitującej w żołądku przeżuwaczy lub w wyniku przemysłowego procesu utwardzania olejów roślinnych i rybich. W żołądku przeżuwaczy powstają głównie dwa izomery TFA: kwas C18:2 *cis-9, trans-11* i C18:2 *trans-10, cis-12*. Ich prekursorem jest kwas linolowy (C18:2 *cis-9, cis-12*), dlatego ta grupa związków określana jest mianem sprzężonych dienów kwasu linolowego (CLA). Mogą one być dalej przekształcane przez drobnoustroje do kwasów jednonienasyconych: wakcenoowego (C18:1 *trans-11*) i kwasu *trans-10* oktadekenowego (C18:1 *trans-10*). Na każdym z wymienionych etapów produkty reakcji mogą być metabolizowane przez komórki tkanki tłuszczowej i mięśniowej zwierzęcia [24].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* powstają także podczas deodoracji, ostatniego etapu procesu rafinacji olejów roślinnych [24]. Na tym etapie temperatura oleju wzrasta do 180–270°C. W oleju słonecznikowym ilość izomerów *trans* C18:2 może wzrosnąć 14–58 razy w zależności od temperatury i czasu trwania tego procesu [25]. W olejach roślinnych tłoczonych na zimno również występują izomery *trans* kwasów C18:1, 18:2, 18:3, jednak ich udział ilościowy wynosi zaledwie 0,1–0,3% [26].

Reakcje izomeryzacji zachodzą podczas smażenia żywności, a natężenie tego procesu zależy od temperatury i krotkości użycia tego samego oleju [24]. Im większe stężenie TFA w oleju, tym większa ich zawartość w smażonej żywności [27, 28]. Reakcje izomeryzacji kwasów tłuszczowych zawartych w oleju słonecznikowym nasilają się od temperatury 150°C. Temperatura smażenia pomiędzy 200 a 300°C powoduje wzrost stężenia TFA od 357% do nawet 3026% w porównaniu z ich stężeniem początkowym, przed rozpoczęciem obróbki cieplnej, tj. ok. 0,22 mg/g [24].

Stosowanie napromieniania żywności w celu przedłużenia jej trwałości powoduje także zmiany w składzie kwasów tłuszczowych [29]. Jednak w Polsce „napromienianiu mogą być poddane wyłącznie suszone warzywa, ziemniaki, cebula, czosnek, pieczarki, przyprawy suche i pieczarki suszone” (DzU z 2003 r., nr 37, poz. 327), a więc produkty z bardzo niską zawartością tłuszczu.

Organizm ludzki jest niezdolny do syntezy izomerów *trans* kwasów tłuszczowych *de novo*, w związku z czym ich obecność w ustroju jest związana wyłącznie ze spożyciem produktów zawierających TFA [6, 30].

### **Występowanie i spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych konfiguracji *trans***

Podstawowym źródłem TFA w diecie człowieka są produkty zawierające przemysłowo utwardzone oleje roślinne i oleje rybie, dostarczające ponad 60% TFA [27, 31]. W Europie mleko i przetwory mleczne oraz mięso dostarczają odpowiednio 30% i 10% TFA [27]. Najpowszechniej występującymi TFA są izomery kwasu oktadekenowego C18:1, w którym wiązanie *trans* może występować od 4. aż do 16. atomu węgla. Stanowią one średnio 80–90% wszystkich izomerów *trans* zawartych w żywności. Pozostałe to C16:1t, C18:2t, C18:3t i *trans* LC-PUFA (*trans* długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe) [32, 33, 34].

Różni autorzy podają, że zawartość TFA w mięsie i mleku przeżuwaczy waha się 1–5% [27] lub 3–8% [34], a w mięsie wołowym może nawet dochodzić do 11% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych [29]. W utwardzanych olejach roślinnych izomery *trans* stanowią 10–40% [34]. Zarówno w częściowo utwardzanych olejach roślinnych, jak i tłuszczach pochodzenia zwierzęcego (mleko, masło, śmietana, mięso wołowe) główną grupę stanowią izomery *trans* kwasu oktadekenowego (C18:1). Jednak, w zależności od źródła, różnią się one położeniem podwójnego wiązania *trans* w łańcuchu węglowodorowym. Kwas wakcenoowy (C18:1 *trans-11*) jest głównym izomerem tłuszczu zwierząt przeżuwających (40–80% wszystkich izomerów *trans* C18:1). Pozostałe to C18:1 *trans-13, trans-14, trans-9, trans-10* i *trans-12* [6, 33]. Natomiast kwas elaidynowy (C18:1 *trans-9*) ma największy udział w strukturze tłuszczów wytwarzanych przemysłowo. Podobnie C18:1 *trans-10*. Inne izomery C18:1 to *trans-6, trans-7, trans-8, trans-11* i *trans-12* [6, 34, 35]. Każdy TFA wykazuje inne działanie

na procesy zachodzące w organizmie. Uważa się, że TFA pochodzące z tłuszczów zwierząt przeżuujących (CLA) odgrywają korzystną rolę fizjologiczną [34].

Głównymi źródłami TFA w pożywieniu są: pieczywo, potrawy smażone, chipsy, żywność typu fast-food, tłuszcze piekarnicze, ciasteczka, krakersy, wyroby cukiernicze, lody i wyroby czekoladowe [27, 36, 37, 38]. Przeprowadzone w Polsce w latach 2004 i 2006 badania monitorujące przeciętną zawartość (mediana) TFA w produktach żywnościowych wykazały, iż największe ich ilości występują w zupach oraz sosach w proszku – 18,86% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych (zakres 5,32–28,66%), wyrobach cukierniczych (10,14%), produktach czekoladowych 7,86%, frytkach 6,40% (zakres od poniżej granicy wykrywalności do 37,58%), pizzy (1,32%), hamburgerach (0,46%), margarynach miękkich 0,00% (zakres 0,00–6,45%) i margarynach twardych 0,14% (zakres 0,00–20,51%). Największe rozbieżności odnotowano w przypadku wyrobów cukierniczych i produktów czekoladowych, co było uwarunkowane rodzajem margaryny twardej użytej w procesie produkcji. Margaryny pochodzące od tego samego producenta charakteryzowały się podobną zawartością TFA [39, 40, 41].

Produkty spożywcze w obrębie danej grupy, np. chleb, różnią się znacznie pod względem zawartości TFA. Badania 43 próbek chleba w USA wykazały zawartość TFA 0–32% [42]. Ilość spożywanych TFA jest zależna od indywidualnych preferencji żywieniowych oraz od receptury i jakości składników stosowanych przez producentów żywności, dlatego oszacowanie dokładnej wielkości spożycia TFA na podstawie analizy jadłospisów i dostępnych tablic ich zawartości w poszczególnych produktach nie jest możliwe [31].

Z różnych publikacji wynika, że w krajach europejskich spożycie TFA waha się 2–2,7 g/d (60% z tłuszczu przeżuwaczy i 40% z utwardzanych olejów roślinnych i rybich) [43], przy czym spożycie C18:1 *trans-11* wynosi 0,7–1,0 g/d [6], a kwasu *cis-9, trans-11* CLA 0,3–0,5 g/d [44]. W USA i Kanadzie spożycie TFA oszacowano na 5,8 g/d [6], a w Kanadzie przez kobiety ciężarne na 3,4–3,8 g/osobę [45]. W tych populacjach ok. 80% TFA jest dostarczane przez utwardzane oleje roślinne i rybnie oraz produkty, których są składnikiem [6]. W Europie izomery *trans* stanowią 1,3% dziennej wartości kalorycznej posiłków, a w USA 2,5% [33].

### Metabolizm nienasyconych kwasów tłuszczowych konfiguracji *trans* a ciąża

Stan odżywienia kobiety ciężarnej zależy w dużym stopniu od jakości diety i jest jednym z czynników decydujących o wzroście oraz rozwoju płodu. Istotną rolę w regulacji tych procesów przypada insulinie płodowej i insulinowemu czynnikowi wzrostu (IGF) wydzielanym w następstwie zmian w odżywieniu płodu. Podczas ciąży metabolizm matki zmienia się w taki sposób, aby zapewnić płodowi wszystkie niezbędne do rozwoju składniki, m.in. lipidy [46, 47]. Wchłonięte w jelicie TFA kumulują się w tkance tłuszczowej,

podlegają przemianom metabolicznym (utlenianie, wydłużanie łańcucha węglowodorowego, zwiększanie liczby wiązań nienasyconych) lub są wbudowywane do struktur komórkowych (zwłaszcza fosfolipidowych), zmieniając płynność błon biologicznych, odbiór informacji przez receptory błonowe i aktywność enzymów [22, 30, 33, 48]. Jak donosi Koletzko, TFA są w większym stopniu absorbowane i wbudowywane w poszczególne struktury lipidowe aniżeli izomery *cis* [49].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans*, w tym także CLA, przenikają przez barierę łożyskową, co wykazano w doświadczeniach przeprowadzonych u ludzi. Jedynym ich źródłem dla człowieka są spożywane produkty, stąd też obecność tych izomerów we krwi pępowinowej jest dowodem na zachodzenie transferu TFA z krążenia matczyngo do płodowego. Ponadto istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem TFA we krwi matki i we krwi pępowinowej [45, 49, 50, 51, 52]. Transfer łożyskowy TFA zachodzi także u zwierząt. Wstrzyknięte ciężarnym szczurzycom kwasy: elaidynowy (C18:1 *trans-9*) i linolelaidynowy (C18:2 *trans-9, trans-12*), oznakowane izotopem węgla C<sup>14</sup>, wykryto w krążeniu płodowym. Stwierdzono również, że kwas elaidynowy jest substratem w procesie β-oksydacji w tkankach płodu [53].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* mogą mieć zatem znaczenie w powstawaniu zaburzeń rozwojowych, tak w życiu wewnątrzmacicznym, jak i w okresie niemowlęcym i późniejszym [47, 54]. Jak donoszą liczni autorzy, tzw. „programowanie metaboliczne” pojawia się w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego. Nieprawidłowe odżywianie i wpływ czynników środowiska mogą zmieniać metabolizm płodu, co w życiu dorosłym predysponuje do rozwoju chorób układu krążenia i chorób metabolicznych (nadcisnienie, otyłość, cukrzyca) [46, 55].

Wiele badań przeprowadzonych u ludzi wykazało istnienie istotnej ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem TFA i LC-PUFA. Zależności te wykazano m.in.: we krwi pępowinowej u donoszonych zdrowych noworodków [45, 56] i u donoszonych noworodków z cechami atopii [56], w obrębie struktur lipidowych ścian naczyń pępowinowych u zdrowych donoszonych noworodków [57], we frakcjach lipidów osocza u wcześniaków [45, 49, 56], a także we frakcjach lipidów osocza u dzieci w wieku 1–15 lat [58].

Stężenie kwasów *trans* C18:1 i C18:2tt jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem PUFA z rodziny n-3 i n-6 w mleku kobiecym i w osoczu noworodków [45, 59]. W mleku taka korelacja istnieje między TFA a kwasem C18:2n-6 (kwas linolowy) i TFA a kwasem 18:3n-3 (kwas α-linolenowy), natomiast jej brak zaobserwowano w przypadku TFA i kwasu 20:4n-6 (kwas arachidonowy) oraz TFA i kwasu 22:6n-3 (kwas dokozaheksaenowy) [60, 61]. Szabo i wsp. również odnotowywali odwrotną korelację między izomerami *trans* jednonienasyconych kwasów tłuszczowych o 18 atomach węgla (C18:1t) i PUFA [59].

Decsi i wsp. po przebadaniu grupy 308 zdrowych donoszonych noworodków udowodnili, że wzrost stężenia TFA C18:1 w związkach lipidowych ścian naczyń pępowinowych jest związany z obniżeniem stężenia kwasu

dokozaheksaenowego (DHA) [57]. Obserwację tę potwierdziły wyniki badań przeprowadzonych przez *Elias* i *Innis*, w których oznaczano zawartość TFA, LA, AA (kwas arachidonowy) i DHA we frakcji triacylogliceroli i estrów cholesterolu osocza krwi pępowinowej [45]. Z kolei w badaniach *Mosley* i *wsp.* nie wykazano żadnego związku między stężeniem TFA i jakiegokolwiek kwasu tłuszczowego PUFA z rodziny n-3 i n-6 występujących w mleku kobiecym [62].

Ujemna korelacja pomiędzy stężeniami TFA i LC-PUFA jest wynikiem zaburzenia przez TFA syntezy LC-PUFA, w której substratami są kwasy C18:2n-6 i C18:3n-3 [59]. Badania *in vivo* na szczurach oraz *in vitro* na tkankach gryzoni [22, 63, 64, 65] i hodowlach ludzkich fibroblastów [23] pokazują jasno, że różnorodne TFA hamują proces desaturacji i elongacji łańcucha C18:2n-6 i C18:3n-3, a tym samym powstawanie metabolitów o dłuższym łańcuchu węglowodorowym, tj. AA i DHA [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Inni naukowcy sugerują jednak, iż efekt hamowania procesu desaturacji LA wymaga stosunkowo dużych stężeń TFA, niespotykanych w przeciętnej diecie człowieka [66].

Hamujące działanie TFA na metabolizm kwasów linołowego i  $\alpha$ -linolenowego ma niekorzystny wpływ na wzrost i rozwój płodu i w efekcie na masę urodzeniową noworodka [21, 42, 45, 49, 67]. Niezależnie od tego, LC-PUFA warunkują prawidłowy rozwój układu nerwowego zarówno w życiu płodowym, jak i postnatalnym [68, 69]. *Koletzko* wykazał, że stężenie kwasu elaidynowego w osoczu noworodków jest istotnie odwrotnie skorelowane z ich masą urodzeniową, ale nie z czasem trwania ciąży [49]. Korelacja ta nie istnieje w przypadku oznaczania stężenia TFA i kwasów n-3 i n-6 w osoczu kobiet ciężarnych. *Elias* i *Innis* uznali, że długość trwania ciąży jest ujemnie skorelowana z zawartością TFA w osoczu noworodków, ale stężenie TFA nie ma wpływu na masę urodzeniową i długość ciała noworodków. Wykazano także istnienie ujemnej zależności pomiędzy stężeniem CLA we frakcji triacylogliceroli osocza noworodków a czasem trwania ciąży, masą urodzeniową i długością ciała noworodków [45].

Zaburzenie syntezy LC-PUFA przez TFA w życiu płodowym wpływa także na stężenie AA i DHA u niemowląt karmionych zarówno mlekiem kobiecym, jak i sztucznym [70, 71], a stężenie tych dwóch kwasów jest dodatnio skorelowane ze wzrostem niemowlęcia oraz rozwojem narządu wzroku i układu nerwowego [72, 73, 74].

Do pewnego stopnia sposób odżywiania kobiety jeszcze w okresie przedkoncepcyjnym, a następnie podczas ciąży warunkuje zawartość TFA w jej mleku [59, 75]. Jest to związane z rolą tkanki tłuszczowej, odzwierciedlającej długoterminowe spożycie kwasów tłuszczowych (okres półtrwania 680 dni) [76] i będącej jednym z głównych źródeł TFA w okresie laktacji. Stąd też matczyne TFA mogą ograniczać dostępność LC-PUFA w mleku. Tym samym zmniejszenie zawartości TFA C18:1 w diecie matki może wzmocnić podaż LC-PUFA z mlekiem kobiecym.

Średnie stężenie TFA w mleku kobiecym jest zróżnicowane, przy czym wartości większe obserwuje się

w krajach wysoko rozwiniętych. W krajach europejskich wynoszą one: w Danii 2,5%, Finlandii 2,0%, Francji 2%, Niemiec 1,5%, Hiszpanii 1,3%. W Kanadzie i USA średnie stężenie TFA w mleku kobiecym wynoszą odpowiednio: 2,9–7,2% i 1,5–4,7%. Dla porównania, w krajach afrykańskich średnie te są niższe i wynoszą w Sudanie 0,6% i w Nigerii 1,2% [59].

### Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* i wrażliwość insulinowa

Tkanka tłuszczowa odgrywa ważną rolę w regulowaniu wrażliwości insulinowej komórek mięśni szkieletowych i wątroby poprzez uwalnianie kwasów tłuszczowych oraz adipocytokin. Obok predyspozycji genetycznej, jakość i ilość spożywanych tłuszczów decyduje o rozwoju oporności insulinowej [77, 78]. Dieta bogata w TFA i nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) obniża wrażliwość insulinową, prowadząc do rozwoju cukrzycy typu 2 [11, 12, 79]. Efekt ten jest zdecydowanie silniejszy w przypadku TFA niż SFA [12]. Inne badanie przeprowadzone u ludzi wykazało, że TFA zmieniają metabolizm lipoprotein osocza, nie wpływając na zmiany wrażliwości insulinowej [78].

Zawarte w diecie kwasy tłuszczowe decydują o jakości lipidów magazynowanych i strukturalnych, co z kolei warunkuje właściwości błon komórkowych (płynność, zdolność wiązania hormonów, transdukcja sygnałów, produkcja eikozanoidów) [22, 77]. Badania *Saravanan* i *wsp.* wykazały, że podawanie szczurom karmy wzbogaconej w SFA i TFA zmniejsza wrażliwość insulinową adipocytów. Zarówno SFA, jak i TFA zmniejszają zawartość kwasów n-6 PUFA we frakcjach fosfolipidowych błon adipocytów, jednak w porównaniu z grupą kontrolną lub otrzymującą wyłącznie SFA stwierdzono spadek płynności błon pod wpływem diety zawierającej głównie TFA [77].

Karma zawierająca TFA, podawana ciężarnym samicom, powodowała także większy przyrost tkanki tłuszczowej, zwiększone stężenie adiponektyny oraz wyższy poziom insulinemii (w porównaniu z grupą kontrolną) we krwi pierwszego pokolenia szczurów, u których kontynuowano skarmianie TFA. Stężenie adiponektyny w surowicy krwi korelowało ujemnie ze stężeniem triacylogliceroli. Ponadto przyjmowanie karmy zawierającej TFA przez ciężarne i karmiące samice wpłynęło na zachowania żywieniowe potomstwa w okresie 21.–90. dnia życia. Zaobserwowano mniejsze spożycie karmy [80]. Naukowcy sugerują, że wczesna ekspozycja na TFA programuje podwzgórzowy ośrodek kontroli przyjmowania pokarmu. Jest również prawdopodobne, że spożywanie diety ubogiej w kwasy tłuszczowe n-3 i n-6, a zawierającej większe ilości TFA i SFA, prowadzi do zmniejszenia wydzielania neuropeptydu Y (NPY), regulującego łaknienie, co w konsekwencji prowadzi do hipofagii [54, 80].

Badania przeprowadzone na szczurach dowodzą, iż narażenie płodu na działanie TFA powoduje zaburzenia

obserwowane u osobników dorosłych, pomimo stosowania u nich prawidłowej diety, na skutek „programowania metabolicznego” w okresie życia wewnątrzmacicznego. Nie można jednak wykluczyć, że wpływ miały również inne czynniki, tj. różny udział SFA czy PUFA w diecie [80].

### Stan przedrzucawkowy i nadciśnienie indukowane ciążą

Stan przedrzucawkowy jest zwykle poprzedzony następującymi zmianami patologicznymi: hiperlipidemią (zwłaszcza hipertriacylglicerolemią), nadmiernym tworzeniem nadtlenków lipidów, dysfunkcją komórek śródbłonkowych, zaburzeniami równowagi tromboksan – prostacyklina, zmniejszoną płynnością błon komórkowych i podwyższonym stężeniem homocysteiny w osoczu [81, 82]. Z uwagi na charakter tych zmian przypuszczano, że w patogenezie schorzenia mogą brać udział TFA. Badanie pilotażowe prowadzone przez *Williamsa i wsp.* wykazało silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kwasu elaidynowego (C18:1 *trans*-9) w erytrocytach kobiet ciężarnych a ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego [83].

W kolejnym badaniu z udziałem kobiet ciężarnych z Zimbabwe *Mahomed i wsp.* odnotowali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TFA C18:1 w erytrocytach (szczególnie C18:1 *trans*-10) a stanem przedrzucawkowym. Zaobserwowano także silną dodatnią liniową korelację pomiędzy stężeniem dwunienasyconych kwasów tłuszczowych z wiązaniem podwójnym *trans*-9, *cis*-12 C18:2 i ryzykiem wystąpienia tej patologii. Jednak z uwagi na brak danych o tolerancji glukozy i poziomie spożycia soli autorzy omawianej publikacji nie mogli jednoznacznie potwierdzić tego związku. Ponadto materiał był pobierany od pacjentek ze zdiagnozowanym już stanem przedrzucawkowym, dlatego nie można było określić, czy obserwowane zmiany są przyczyną, czy też konsekwencją schorzenia [84].

Z drugiej strony analiza diet pacjentek w I trymestrze ciąży wykluczyła tezę, że mniejsze spożycie TFA obniża ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia indukowanego ciążą. Wykazała natomiast istnienie ujemnej korelacji pomiędzy spożyciem kwasów tłuszczowych n-3 a ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego (większe spożycie kwasów tłuszczowych n-3 obniża to ryzyko) [85].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* wiążą się również ze wzrostem częstości przypadków alergii [86] i astmy u dzieci, których matki spożywały podczas ciąży paluszki rybne [87]. Jednak zależności te nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań.

### Wnioski

Określenie wpływu TFA dostarczanych płodowi ze składem diety ich matek wymaga dalszych badań. Choć został

on częściowo opisany u ludzi i zwierząt doświadczalnych, to w dalszym ciągu nie jest jasne, jakie inne czynniki mogą być współodpowiedzialne za niską masę urodzeniową, rozwój stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą, insulinooporność czy alergię. Prawdopodobnie zwiększenie ilości spożywanych kwasów omega-3 i omega-6 może zapobiegać wystąpieniu lub hamować patologiczne procesy indukowane przez TFA [5]. Jednak doniesienia na temat niekorzystnego wpływu TFA na organizm człowieka skłaniają do tego, by zdecydowanie ograniczyć ich spożycie, zwłaszcza w okresie ciąży i laktacji.

### Piśmiennictwo

1. *Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B.*: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003, 77 (5), 1146–1155.
2. *Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E., Colditz G.A., Rosner B.A. et al.*: Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997, 337 (21), 1491–1499.
3. *Aro A., Kardinaal A.F., Salminen I., Kark J.D., Riemersma R.A., Delgado-Rodriguez M. et al.*: Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet.* 1995, 345 (8945), 273–278.
4. *Roberts T.L., Wood D.A., Riemersma R.A., Gallagher P.J., Lampe F.C.*: Trans isomers of oleic and linoleic acids in adipose tissue and sudden cardiac death. *Lancet.* 1995, 345 (8945), 278–282.
5. *Katan M.B., Zock P.L.*: Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr.* 1995, 15, 473–493.
6. *Kuhnt K., Wagner A., Kraft J., Basu S., Jahreis G.*: Dietary supplementation with 11 trans- and 12 trans-18:1 and oxidative stress in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006, 84 (5), 981–988.
7. *Troisi R., Willett W.C., Weiss S.T.*: Trans fatty acid intake in relation to serum lipid concentrations in adult men. *Am J Clin Nutr.* 1992, 56 (6), 1019–1024.
8. *Mozaffarian D., Rimm E.B., King I.B., Lawler R.L., McDonald G.B., Levy W.C.*: Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80 (6), 1521–1525.
9. *Mozaffarian D., Pischon T., Hankinson S.E., Rifai N., Joshipura K., Willett W.C. et al.*: Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79 (4), 606–612.
10. *Lopez-Garcia E., Schulze M.B., Meigs J.B., Manson J.E., Rifai N., Stampfer M.J. et al.*: Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005, 135 (3), 562–566.
11. *Salmeron J., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rimm E.B. et al.*: Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73 (6), 1019–1026.
12. *Ibrahim A., Natrajan S., Ghafoorunissa R.*: Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism.* 2005, 54 (2), 240–246.
13. *Rissanen H., Knekt P., Jarvinen R., Salminen I., Hakulinen T.*: Serum fatty acids and breast cancer incidence. *Nutr Cancer.* 2003, 45 (2), 168–175.
14. *King I.B., Kristal A.R., Schaffer S., Thornquist M., Goodman G.E.*: Serum trans fatty acids are associated with risk of prostate cancer in beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, 14 (4), 988–992.
15. *Liu X., Schumacher F.R., Plummer S.J., Jorgenson E., Casey G., Witte J.S.*: Trans fatty acid intake and increased risk of advanced prostate cancer: modification by RNASEL R462Q variant. *Carcinogenesis.* 2007, 28 (6), 1232–1236.

16. Kohlmeier L., Simonsen N., van't Veer P., Strain J.J., Martin-Moreno J.M., Margolin B. et al.: Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997, 6 (9), 705–710.
17. Stachowska E., Dolęowska B., Chlubek D., Wesolowska T., Ciecchanowski K., Gutowski P. et al.: Dietary trans fatty acids composition of human atheromatous plaques. *Eur J Nutr.* 2004, 43 (5), 313–318.
18. Cook H.W., Emken E.A.: Geometric and positional fatty acid isomers interact differently with desaturation and elongation of linoleic and linolenic acids in cultured glioma cells. *Biochem Cell Biol.* 1990, 68 (3), 653–660.
19. De Schrijver R., Privett O.S.: Interrelationship between dietary trans fatty acids and the 6- and 9-desaturases in the rat. *Lipids.* 1982, 17 (1), 27–34.
20. Kurata N., Privett O.S.: Effects of dietary trans acids on the biosynthesis of arachidonic acid in rat liver microsomes. *Lipids.* 1980, 15 (12), 1029–1036.
21. Larque E., Perez-Llamas F., Puerta V., Giron M.D., Suarez M.D., Zamora S. et al.: Dietary trans fatty acids affect docosahexaenoic acid concentrations in plasma and liver but not brain of pregnant and fetal rats. *Pediatr Res.* 2000, 47 (2), 278–283.
22. Larque E., Garcia-Ruiz P.A., Perez-Llamas F., Zamora S., Gil A.: Dietary trans fatty acids alter the compositions of microsomes and mitochondria and the activities of microsomal delta 6 fatty acid desaturase and glucose-6-phosphatase in livers of pregnant rats. *J Nutr.* 2003, 133 (8), 2526–2531.
23. Rosenthal M.D., Doloresco M.A.: The effects of trans fatty acids on fatty acyl delta 5 desaturation by human skin fibroblasts. *Lipids.* 1984, 19 (11), 869–874.
24. Martin C.A., Milinsk M.C., Visentainer J.V., Matsushita M., de-Souza N.E.: Trans fatty acid-forming processes in foods: a review. *An Acad Bras Cienc.* 2007, 79 (2), 343–350.
25. Tasan M., Demirci M.: Trans FA in sunflower oil at different steps of refining. *J Am Oil Chem Soc.* 2003, 80 (8), 825–828.
26. Brühl L.: Determination of trans fatty acids in cold pressed oils and dried seeds. *Fett/Lipid.* 1996, 98 (11), 380–383.
27. Aro A., Amaral E., Kesteloot H., Rimestad A., Thamm M., van Poppel G.: Trans fatty acids in french fries, soups, and snacks from 14 European countries: The TRANSFAIR study. *J Food Comp Anal.* 1998, 11 (2), 170–177.
28. Romero A., Cuesta C., Sánchez-Muniz F.J.: Trans fatty acid production in deep fat frying of frozen foods with different oils and frying modalities. *Nutr Res.* 2000, 20 (4), 599–608.
29. Brito M.S., Villavicencio A.L.C.H., Mancini-Filho J.: Effects of irradiation on trans fatty acids formation in ground beef. *Radiat Phys Chem.* 2002, 63 (3–6), 337–340.
30. Holman R.T., Pusch F., Svingen B., Dutton H.J.: Unusual isomeric polyunsaturated fatty acids in liver phospholipids of rats fed hydrogenated oil. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991, 88 (11), 4830–4834.
31. Innis S.M., Green T.J., Halsey T.K.: Variability in the trans fatty acid content of foods within a food category: implications for estimation of dietary trans fatty acid intakes. *J Am Coll Nutr.* 1999, 18 (3), 255–260.
32. Wolff R.L., Precht D.: Reassessment of the contribution of bovine milk fats to the trans-18:1 isomeric acid consumption by European populations. Additional data for rumenic (cis-9, trans-11 18:2) acid. *Lipids.* 2002, 37 (12), 1149–1150.
33. Kraft J., Hanske L., Mockel P., Zimmermann S., Hartl A., Kramer J.K. et al.: The conversion efficiency of trans-11 and trans-12 18:1 by delta 9-desaturation differs in rats. *J Nutr.* 2006, 136 (5), 1209–1214.
34. Gebauer S.K., Psota T.L., Kris-Etherton P.M.: The diversity of health effects of individual trans fatty acids isomers. *Lipids.* 2007, 42 (9), 787–799.
35. Precht D., Molkentin J.: C18:1, C18:2 and C18:3 trans and cis fatty acid isomers including conjugated cis delta 9, trans delta 11 linoleic acid (CLA) as well as total fat composition of German human milk lipids. *Nahrung.* 1999, 43 (4), 233–244.
36. Enig M.G., Atal S., Keeney M., Sampugna J.: Isomeric trans fatty acids in the U.S. diet. *J Am Coll Nutr.* 1990, 9 (5), 471–486.
37. Hunter J.E., Applewhite T.H.: Reassessment of trans fatty acid availability in the US diet. *Am J Clin Nutr.* 1991, 54 (2), 363–369.
38. Ratnayake W.M., Hollywood R., O'Grady E., Pelletier G.: Fatty acids in some common food items in Canada. *J Am Coll Nutr.* 1993, 12 (6), 651–660.
39. Mojska H., Gielecińska I., Szponar L., Marecka D., Pawlicka M.: Izomery trans kwasów tłuszczowych w produktach typu fast food. *Żyw Człow.* 2007, 34 (3/4), 915–920.
40. Mojska H., Balas J., Gielecińska I., Pawlicka M., Świdorska K., Szponar L.: Czy margaryny są źródłem izomerów trans kwasów tłuszczowych w diecie Polaków? *Żyw Człow.* 2006, 33 (1), 24–29.
41. Mojska H., Gielecińska I., Balas J., Pawlicka M., Szponar L.: Trans fatty acids in foods in Poland: monitoring study. *Żyw Człow.* 2006, 33 (3), 107–122.
42. Carlson S.E., Clandinin M.T., Cook H.W., Emken E.A., Filer J.L. Jr.: Trans Fatty acids: infant and fetal development. *Am J Clin Nutr.* 1997, 66 (3), 715S–736S.
43. van de Vijver L.P., Kardinaal A.F., Couet C., Aro A., Kafatos A., Steingrimsdottir L. et al.: Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr.* 2000, 54 (2), 126–135.
44. Jahreis G., Kraft J.: Sources of conjugated linoleic acid in the human diet. *Lipid Technol.* 2002, 14, 29–32.
45. Elias S.L., Innis S.M.: Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73 (4), 807–814.
46. Barker D.J.P.: In utero programming of chronic disease. *Clin Sci.* 1998, 95 (2), 115–128.
47. Herrera E.: Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development – a review. *Placenta.* 2002, 23, Suppl. A, S9–S19.
48. McCloy U., Ryan M.A., Pencharz P.B., Ross R.J., Cunnane S.C.: A comparison of the metabolism of eighteen-carbon 13C-unsaturated fatty acids in healthy women. *J Lipid Res.* 2004, 45 (3), 474–485.
49. Koletzko B.: Trans fatty acids may impair biosynthesis of long-chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr.* 1992, 81 (4), 302–306.
50. Koletzko B., Muller J.: Cis- and trans-isomeric fatty acids in plasma lipids of newborn infants and their mothers. *Biol Neonate.* 1990, 57 (3–4), 172–178.
51. Jakobik V., Burus I., Decsi T.: Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy subjects from birth to young adulthood. *Eur J Pediatr.* 2009, 168 (2), 141–147.
52. Berghaus T.M., Demmelair H., Koletzko B.: Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur J Pediatr.* 1998, 157 (9), 763–768.
53. Moore C.E., Dhopeswarkar G.A.: Placental transport of trans fatty acids in the rat. *Lipids.* 1980, 15 (12), 1023–1028.
54. Albuquerque K.T., Sardinha F.L., Telles M.M., Watanabe R.L., Nascimento C.M., Tavares do Carmo M.G. et al.: Intake of trans fatty acid-rich hydrogenated fat during pregnancy and lactation inhibits the hypophagic effect of central insulin in the adult offspring. *Nutrition.* 2006, 22 (7–8), 820–829.
55. Godfrey K.M., Barker D.J.: Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001, 4, 611–624.
56. Decsi T., Burus I., Molnar S., Minda H., Veitl V.: Inverse association between trans isomeric and long chain polyunsaturated fatty acids in cord blood lipids of full term infants. *Am J Clin Nutr.* 2001, 74 (3), 364–368.
57. Decsi T., Boehm G., Tjoonk H.M., Molnar S., Dijck-Brouwer D.A., Hadders-Algra M. et al.: Trans isomeric octadecenoic acids are related inversely to arachidonic acid and DHA and positively related to mead acid in umbilical vessel wall lipids. *Lipids.* 2002, 37 (10), 959–965.
58. Decsi T., Koletzko B.: Do trans fatty acids impair linoleic acid metabolism in children? *Ann Nutr Metab.* 1995, 39 (1), 36–41.

59. Szabo E., Boehm G., Beermann C., Weyermann M., Brenner H., Rothenbacher D. et al.: Trans octadecenoic acid and trans octadecadienoic acid are inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk: results of a large birth cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2007, 85 (5), 1320–1326.
60. Ratnayake W.M., Chen Z.Y.: Trans, n-3, and n-6 fatty acids in Canadian human milk. *Lipids.* 1996, 31, Suppl., S279–282.
61. Innis S.M., King D.J.: Trans fatty acids in human milk are inversely associated with concentrations of essential all cis n-6 and n-3 fatty acids and determine trans, but not n-6 and n-3 fatty acids in plasma lipids of breast-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70 (3), 383–390.
62. Mosley E.E., Wright A.L., McGuire M.K., McGuire M.A.: Trans fatty acids in milk produced by women in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2005, 82 (6), 1292–1297.
63. Mahfouz M.M., Smith T.L., Kummerow F.A.: Effect of dietary fats on desaturase activities and the biosynthesis of fatty acids in rat-liver microsomes. *Lipids.* 1984, 19 (3), 214–222.
64. Hill E.G., Johnson S.B., Lawson L.D., Mahfouz M.M., Holman R.T.: Perturbation of the metabolism of essential fatty acids by dietary partially hydrogenated vegetable oils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982, 79 (4), 953–957.
65. Lawson L.D., Hill E.G., Holman R.T.: Suppression of arachidonic acid in lipids of rat tissues by dietary mixed isomeric cis and trans octadecenoates. *J Nutr.* 1983, 113 (9), 1827–1835.
66. Zevenbergen J.L., Houtsmuller U.M., Gottenbos J.J.: Linoleic acid requirement of rats fed trans fatty acids. *Lipids.* 1988, 23 (3), 178–186.
67. von Houwelingen A.C., Hornstra G.: Trans fatty acids in early human development. *World Rev Nutr Diet.* 1994, 75, 175–178.
68. Bouwstra H., Dijck-Brouwer J., Decsi T., Boehm G., Boersma E.R., Muskiet F.A. et al.: Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res.* 2006, 60 (3), 334–339.
69. Decsi T., Koletzko B.: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment. *Nutr Neurosci.* 2000, 3, 293–306.
70. Foreman-van Drongelen M.M., van Houwelingen A.C., Kester A.D., Hasaart T.H., Blanco C.E., Hornstra G.: Long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants: status at birth and its influence on post-natal levels. *J Pediatr.* 1995, 126 (4), 611–618.
71. Guesnet P., Pugo-Gunsam P., Maurage C., Pinault M., Giraudeau B., Alessandri J.M. et al.: Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70 (2), 292–298.
72. Carlson S.E., Werkman S.H., Peeples J.M., Cooke R.J., Tolley E.A.: Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993, 90 (3), 1073–1077.
73. Koletzko B., Braun M.: Arachidonic acid and early human growth: is there a relation? *Ann Nutr Metab.* 1991, 35 (3), 128–131.
74. Birch E.E., Hoffman D.R., Uauy R., Birch D.G., Prestidge C.: Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res.* 1998, 44 (2), 201–209.
75. Mojska H., Socha P., Socha J., Soplińska E., Jaroszevska-Balicka W., Szponar L.: Trans fatty acids in human milk in Poland and their association with breastfeeding mothers' diets. *Acta Paediatr.* 2003, 92 (12), 1381–1387.
76. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B.: Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86 (1), 74–81.
77. Saravanan N., Haseeb A., Ehtesham N.Z., Ghafoorunissa: Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 2005, 153 (1), 159–165.
78. Louheranta A.M., Turpeinen A.K., Vidgren H.M., Schwab U.S., Uusitupa M.I.: A high-trans fatty acid diet and insulin sensitivity in young healthy women. *Metabolism.* 1999, 48 (7), 870–875.
79. Christiansen E., Schnider S., Palmvig B., Tauber-Lassen E., Pedersen O.: Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997, 20 (5), 881–887.
80. Pisani L.P., Oller do Nascimento C.M., Bueno A.A., Biz C., Albuquerque K.T., Ribeiro E.B. et al.: Hydrogenated fat diet intake during pregnancy and lactation modifies the PAI-1 gene expression in white adipose tissue of offspring in adult life. *Lipids Health Dis.* 2008, 7, 13.
81. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M.: Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2003, 41 (3), 437–445.
82. Qiu C., Phung T.T., Vadachkoria S., Muy-Rivera M., Sanchez S.E., Williams M.A.: Oxidized low-density lipoprotein (Oxidized LDL) and the risk of preeclampsia. *Physiol Res.* 2006, 55 (5), 491–500.
83. Williams M.A., King I.B., Sorensen T.K., Zingheim R.W., Troyer B.L., Zebelman A.M. et al.: Risk of preeclampsia in relation to elaidic acid (trans fatty acid) in maternal erythrocytes. *Gynecol Obstet Invest.* 1998, 46 (2), 84–87.
84. Mahomed K., Williams M.A., King I.B., Mudzamiri S., Woelk G.B.: Erythrocyte omega-3, omega-6 and trans fatty acids in relation to risk of preeclampsia among women delivering at Harare Maternity Hospital, Zimbabwe. *Physiol Res.* 2007, 56 (1), 37–50.
85. Oken E., Ning Y., Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W., Olsen S.F., Gillman M.W.: Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol.* 2007, 17 (9), 663–668.
86. Weiland S.K., von Mutius E., Hüsing A., Asher M.I.: Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. *Lancet.* 1999, 353 (9169), 2040–2041.
87. Salam M.T., Li Y.F., Langholz B., Gilliland F.D.: Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma.* 2005, 42 (6), 513–518.