

Analiza i ocena wpływu wybranych substancji endo- i egzogennych na profilaktykę i leczenie chorób i obrażeń narządu ruchu

The Analysis and Assessment of the Effect of Selected Endo- and Exogenous Substances on Prevention and Treatment of Selected Conditions and Injuries within the Musculoskeletal System

Wiesław E. Tomaszewski¹, Zbigniew Obmiński²

¹ Wyższa Szkoła Fizjoterapii z siedzibą we Wrocławiu, Polska

² Instytut Sportu, Zakład Endokrynologii, Warszawa, Polska

¹ College of Physiotherapy, Wrocław, Poland

² Institute of Sport, Department of Endocrinology, Warsaw, Poland

STRESZCZENIE

Celem prezentowanego doniesienia, przygotowanego w oparciu o wyniki najnowszych badań dostępnych w literaturze, jest analiza i ocena wpływu istotnych substancji egzo- i endogennych, których rola i znaczenie w prewencji i kompleksowym leczeniu chorób cywilizacyjnych (w tym chorób i obrażeń narządu ruchu) może być istotna i w znaczącym stopniu wpłynąć na poprawę skuteczności terapeutycznej przyjętego postępowania. Szczegółowej analizie i ocenie poddane zostały 3 substancje: kwas α -liponowy, kwas γ -linolenowy i kwas α -linolowy.

Słowa kluczowe: kwas α -liponowy, kwas γ -linolenowy, kwas α -linolowy, choroby dietozależne

SUMMARY

The aim of the presented report, prepared based on the results of the newest studies available in the reference sources, is the analysis and assessment of the important endo- and exogenous substances, whose role and significance in prevention and complex treatment of civilization-related diseases (including the pathological conditions and injuries of the musculoskeletal system) can be essential and significantly contribute to the improvement of the efficacy of the accepted treatment approach. Three substances, namely α -lipoic acid, γ -linolenic acid and α -linoleic acid were subject to a detailed analysis and assessment.

Key words: α -lipoic acid, γ -linolenic acid, α -linoleic acid, diet-related diseases

Rozwój cywilizacyjny, znaczące wydłużenie życia człowieka, starzenie się społeczeństwa spowodowane przez czynniki demograficzne i środowiskowe (w tym żywieniowe, poziom aktywności fizycznej itp.) prowadzą do systematycznego wzrostu zapadalności na tzw. choroby cywilizacyjne. Podstawowym celem i zadaniem specjalistów w zakresie zdrowia publicznego jest przede wszystkim poszukiwanie i rozwój nowych generacji środków i metod leczenia chorób, które już zaistniały, ale także stymulowanie i prowadzenie badań naukowych umożliwiających skuteczną, wielokierunkową profilaktykę ograniczającą ich powstanie, jak również dążenie do wykrycia i wprowadzenia do praktyki klinicznej wiarygodnych i skutecznych zasad leczenia przyczynowego konkretnego schorzenia. W procesie prewencji należy dążyć do eliminacji tzw. czynników ryzyka w odniesieniu do konkretnej jednostki chorobowej, jak również propagowanie i wprowadzanie w praktyce uznanych i dowiedzionych naukowo zasad postępowania pozafarmakologicznego. Dotyczy to w głównej mierze promocji aktywności fizycznej w obrębie wszystkich grup zawodowych, wiekowych i społecznych, a także zasad właściwego żywienia, zbilansowanego pod względem ilości, składu i jakości, z wykorzystaniem ukierunkowanej suplementacji żywieniowej uzupełniającej żywienie podstawowe. Wymienione założenia postępowania obejmują praktycznie wszystkie jednostki chorobowe zaliczane do chorób cywilizacyjnych, ale szczególne znaczenie przypisuje się im w odniesieniu do przeciwdziałania powstaniu i rozwojowi tzw. chorób dietozależnych. Znane od dawna pojęcie „leczenia żywieniowego” zostało już nieco zapomniane lub wręcz wyparte przez znaczącą część specjalistów, którzy koncentrują się wyłącznie na leczeniu farmakologicznym czy operacyjnym poszczególnych chorób. Tymczasem obowiązująca wiedza naukowa wsparta doświadczeniem klinicznym, upoważnia do postawienia tezy, że ukierunkowane leczenie żywieniowe w postaci diety podstawowej uzupełnionej właściwą suplementacją żywieniową, poprawia skuteczność terapeutyczną zastosowanego leczenia podstawowego.

Celem prezentowanego doniesienia przygotowanego w oparciu o wyniki najnowszych badań dostępnych w literaturze, jest analiza i ocena wpływu istotnych substancji egzo- i endogennych, których rola i znaczenie w prewencji i kompleksowym leczeniu chorób cywilizacyjnych (w tym chorób i obrażeń narządu ruchu) może w znaczącym stopniu wpłynąć na poprawę skuteczności terapeutycznej przyjętego postępowania. Szczegółowej analizie i ocenie poddane zostały 3 substancje: kwas α -liponowy, kwas γ -linolenowy i kwas α -linolowy.

Kwas alfa-liponowy (ALA) wykazuje właściwości „witaminopodobne”, jednak w przeciwieństwie do witamin organizm jest w stanie go wytworzyć. Jest substancją wykazującą wszechstronne działanie metaboliczne pełniąc w organizmie dwie istotne funkcje. Przede wszystkim jest doskonałym antyoksydantem (przeciwutleniaczem), czyli substancją neutralizującą wolne rodniki w całym organizmie, zarówno w środowisku wodnym, jak i tłuszczowym, a także w obszarze wewnątrzkomórkowym i pozakomórkowym. Ponieważ skuteczność ALA, a także wielu innych substancji, których istota działania metabolicznego opiera się na właściwościach antyoksydacyjnych, należy przypomnieć definicję stresu oksydacyjnego jako zaburzenia komórkowej równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania, przebiegające z udziałem reaktywnych form tlenu (RFT). Procesy oddychania komórkowego zachodzą w mitochondriach. W licznych doniesieniach naukowych opublikowanych w okresie ostatnich 20 lat wykazano, że jedną z głównych przyczyn powstania i rozwoju większości chorób cywilizacyjnych jest dysfunkcja tego procesu, co prowadzi do nadmiernej produkcji RFT i nasilenia stresu oksydacyjnego. Tego rodzaju zależność występuje najpełniej w narządach charakteryzujących się największym metabolizmem tlenowym, gdzie zwiększona ilość reaktywnych form tlenu może uszkadzać okoliczne tkanki [1-5].

Kwas liponowy, to ośmiowęglowy, nasycony kwas tłuszczowy, określony również jako kwas 6,8-ditiooktanowy, kwas α -liponowy, tiooktan lub w skrócie ALA. Występuje we wszystkich komórkach organizmów, zarówno prokariotycznych, jak i eukariotycznych, głównie w formie utlenionej jako kwas liponowy (LA) i zredukowanej jako kwas dihydroliponowy (DHLA). Stanowi ważny element mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Kwas liponowy obecnie jest uważany za uniwersalny antyoksydant i istotny kofaktor szlaków energetycznych. W mitochondriach forma utleniona i zredukowana kwasu liponowego tworzy układ redoks, co sprawia, że bierze on udział w regeneracji utlenionych form innych antyoksydantów komórkowych, takich jak kwas askorbowy, tokoferol, glutation i koenzym Q₁₀. Z powodu umiarkowanej długości bocznego łańcucha z grupą karboksylową, wykazuje ograniczoną rozpuszczalność w wodzie. Lepiej rozpuszcza się w tłuszczach oraz rozpuszczalnikach organicznych [6,7]. Cecha ta sprawia, że jest pośrednikiem pomiędzy lipofilnymi antyutleniaczami takimi jak tokoferol czy koenzym Q₁₀ a hydrofilowymi (witamina C czy glutation). Kwas liponowy oraz kwas dihydroliponowy biorą udział w dezaktywacji wolnych rodników, takich jak HO, NO, NO₂ oraz zmniejszają aktywność nadtlenu azotu, wodoru, a także podchlorynów.

Ze względu na zdolności do chelatowania jonów metali przejściowych, kwasy liponowy oraz dihydroliponowy biorą udział w detoksykacji organizmu. LA tworzy stabilne kompleksy z kationami Pb^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} oraz Cu^{2+} . DHLA z kolei chelatuje kationy: Pb^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Hg^{2+} , Fe^{2+} oraz Fe^{3+} . Dodatkowo, pochodne kwasu liponowego mogą tworzyć kompleksy z Cd^{2+} .

Kwas liponowy jest istotnym czynnikiem regulacyjnym szeregu komórkowych szlaków metabolicznych. Jest związkiem pośrednio wpływającym na syntezę glutationu. Ponadto bierze udział w metabolizmie takich aminokwasów jak leucyna, walina i izoleucyna. Pełni rolę kofaktora w wieloenzymatycznym kompleksie dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach.

Stosuje się go w wielu terapiach, m.in. w zatruciu metalami ciężkimi oraz grzybami, chorobach wątroby, cyrkacji, neuropatii cukrzycowej oraz infekcji wirusowej HIV, jak również w chorobach obejmujących narząd ruchu: zespół kanału nadgarstka, dyskopatia, reumatoidalne zapalenie stawów, osteoporoza, choroba zwyrodnieniowa stawów [8-9].

Kwas liponowy może być dostarczany do organizmu wraz z pożywieniem lub poprzez suplementację. Naturalnymi źródłami LA są produkty pochodzenia zwierzęcego, jak również roślinnego. Znajdziemy go głównie w podrobach (nerki, wątroba) oraz w takich warzywach, jak szpinak, pomidory czy brukselka. Zawartość kwasu liponowego w produktach spożywczych stanowi wartość rzędu kilku mikrogramów na gram – wyższa w produktach pochodzenia roślinnego.

Istnieje grupa kwasów tłuszczowych, bez których organizm nie jest w stanie funkcjonować prawidłowo, a jednocześnie nie może ich sam wytwarzać. Te substancje, jako składniki egzogenne, muszą być dostarczane z zewnątrz w diecie, jak również, w określonych sytuacjach (np. w prewencji i kompleksowym leczeniu tzw. chorób dietozależnych) dodatkowo suplementowane. Tego rodzaju substancje lipidowe (o liczbie atomów węgla większej niż 14) zalicza się do grupy tzw. Niezbędnych Kwasów Tłuszczowych (NNKT, ang. EFA – Essentially Fatty Acids). Ich naturalnym źródłem są głównie oleje roślinne lub tłuszcz rybi.

NNKT zaliczane są z kolei do wielonienasyconych (polinowych) kwasów tłuszczowych (ang. PUFA – Polyunsaturated Fatty Acids). Istnieją 2 naturalnie występujące grupy tych związków, szczególnie istotne w metabolizmie człowieka: omega-3 i omega-6. Za niezbędne należy uznać kwas linolowy (LA, ang. Linoleic Acid) i kwas linolenowy (ALA, ang. Linolenic Acid) występujący w dwóch postaciach: kwas α -linolenowy (ALA) oraz kwas γ -linolenowy (GLA). W grupie omega-6 prekursorem jest

kwas linolowy i to on musi być dostarczany z pożywieniem. W szeregu omega-3 taką rolę spełnia kwas linolenowy. Po dostarczeniu do organizmu zachodzą dalsze przemiany i procesy metaboliczne, w wyniku których powstają eikozanoidy (prostanoidy) – związki lipidowe mające charakter i spełniające funkcje „hormonów tkankowych”. Należą do nich prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI), tromboksany (TX) oraz leukotrieny (LT). Są produkowane w tkankach i płynach ustrojowych człowieka i zwierząt. Mają znaczący wpływ na fizjologię komórki oraz na procesy patofizjologiczne [10,11,12].

Etiologia opisanych powyżej chorób dietozależnych jest bezpośrednio związana z czynnikami żywieniowymi dostarczonymi do organizmu. W profilaktyce i kompleksowej terapii tych chorób szczególną rolę odgrywa podaż NNKT dostarczanych organizmowi w odpowiedniej ilości, jak również właściwie dobranych pod względem jakościowym.

Kwas γ -linolenowy (GLA) pełni w organizmie istotne funkcje biologiczne (stanowi m.in. substrat do syntezy eikozanoidów, uczestniczy w transporcie i utlenianiu cholesterolu, jest jednym ze składników lipidów błonowych [9,13] i in.). Niedostateczna jego podaż w diecie lub upośledzona synteza w dalszych procesach metabolicznych w organizmie może być przyczyną wielu chorób o podłożu zapalnym i degeneracyjnym. Na podstawie licznych badań naukowych prowadzonych *in vitro* i *in vivo* [14-17], można jednoznacznie potwierdzić korzystne właściwości i rolę GLA w zapobieganiu i wspomaganiu kompleksowego leczenia takich chorób, jak: cukrzyca [10], jaskra [4,18], choroby układu sercowo-naczyniowego [19,20], nowotwory [21-23], atopowe zapalenie skóry [13], stany patologiczne mózgu i nerwów obwodowych – schizofrenia, demencja starcza, choroba Alzheimera [10], a także reumatoidalne zapalenie stawów, osteoporoza i choroba zwyrodnieniowa stawów będące głównym tematem niniejszego doniesienia.

Na temat znaczenia i roli metabolicznej substancji będących głównym tematem niniejszej publikacji (kwas α -liponowy, kwas α -linolowy i kwas γ -linolenowy) w prewencji i kompleksowym leczeniu schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego opublikowano w ostatnim 10-leciu wiele interesujących i wiarygodnych badań przeprowadzonych zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM, czyli medycyny opartej na faktach). Prezentację wybranych doniesień rozpocznie analiza 3 badań opublikowanych w okresie 2008-2009.

Badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania suplementacji łączonej (ALA i GLA) w leczeniu pacjentów z bólami krzyża przeprowadzili Rianeri M. i wsp. w 2008 roku. Zakwalifikowano do badań

203 chorych cierpiących z powodu bólów dolnego odcinka kręgosłupa (u ponad 80% pacjentów przyczyną dolegliwości była dyskopatia). Dokonano podziału badanych na 2 grupy. Gr. I eksperymentalna, 101 pacjentów, u których stosowano łącznie ALA w dawce 600 mg i GLA w dawce 360 mg przez 6 kolejnych tygodni. Dodatkowo do terapii włączono program rehabilitacji. Gr. II kontrolna, w której nie stosowano suplementacji, była poddana tożsamemu programowi rehabilitacji trwającej również 6 tygodni. Wykazano znaczącą, statystycznie istotną różnicę pomiędzy badanymi z Gr. I a pacjentami z Gr. II w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych, zwiększenia ruchomości kręgosłupa i poprawy jakości życia. Oceny dokonano w oparciu o walidowane skale: VAS (Visual Analogue Scale), SF-36, Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, ABPS (Aberdeen Back Pain Scale), LDQ (Revised Leeds Disability Questionnaire) i Roland and Morris Disability Questionnaire [24].

Memo A. i wsp. opublikowali w 2008 roku wyniki badań, których celem było porównanie skuteczności terapeutycznej dwóch środków zastosowanych w leczeniu dolegliwości bólowych u pacjentów z rwą kulszową. Autorzy przypominają, że ból w tej jednostce chorobowej związany jest z uciskiem korzeni nerwowych, a stres oksydacyjny nasila obwodową neuropatię, upośledza prawidłową funkcję nerwów i miejscowy przepływ krwi, zmniejszając w efekcie dowóz substancji odżywczych do komórek. W badaniu wzięło udział 64 chorych z rwą kulszową. Chorych podzielono na 2 grupy, z których jedna (31 osób) leczona był kwasem α -liponowym (ALA) w dawce 600mg/dobę, a druga (33 badanych) otrzymywała L-karnitynę (ALC) w dawce 1180 mg/dobę. Badanie trwało 60 dni. Wykazano, że w grupie przyjmującej ALA możliwe było znaczące zmniejszenie przyjmowania doraźnych leków przeciwbólowych w porównaniu z grupą leczoną ALC (odpowiednio 71% vs 45,5%, przy $p<0,05$). Ponadto ALA znacząco statystycznie korzystnie redukuje objawy uszkodzenia nerwów obwodowych w porównaniu do ALC ($p<0,05$), co potwierdzono w różnych testach diagnostycznych stosowanych w ramach monitorowania leczenia (m. in. w TSS) [25].

Fakt, iż skuteczność stosowania kombinacji ALA i GLA w leczeniu konfliktu korzeniowo-dyskowego została już dowiedziona [24,25], wzbudził zainteresowanie badaczy i zainspirował do badań nad ich wykorzystaniem w leczeniu zespołu cieśni nadgarstka (ZCN). Pomimo różnic występujących między zespołami uciskowymi, takimi jak ZCN czy konflikt korzeniowo-dyskowy a neuropatiami cukrzycowymi, wszystkie te schorzenia postępują wskutek działania mechanizmów opierających się na nagroma-

dzeniu wolnych rodników, a następnie wyzwoleniu procesów zapalnych.

Zespół cieśni nadgarstka jest najczęściej spotykaną mononeuropatią obwodową. Objawy bólowe i związane z nim ograniczenia czynnościowe występują często w formie przewlekłej, w znaczący sposób obniżają jakość życia pacjenta. O ile zabiegi chirurgiczne stosuje się w najcięższych przypadkach choroby, to w okresie wczesnym wskazane jest podjęcie leczenia farmakologicznego, co pozwala osiągnąć szeroko rozumianą „neuroprotekcję”, to jest ograniczenie rozwoju choroby i regenerację uszkodzeń nerwów obwodowych. ZCN jest zaburzeniem neurologicznym, w którym, z powodu ucisku na nerw pośrodkowy na wysokości nadgarstka, występują: ból, parestezje i mrowienia. Rozpoznaje się go najczęściej u pacjentów między 30 a 50 rokiem życia, przy stosunku kobiet do mężczyzn 3 do 1. Szacuje się, że ZCN dotyka 5% populacji dorosłych.

Postępowanie w ZCN obejmuje zarówno leczenie chirurgiczne, jak i zachowawcze. Zabieg chirurgiczny z reguły łagodzi objawy ZCN, jednak w przypadkach zaawansowanego uszkodzenia nerwu może nie dojść do pełnego odzyskania sprawności [26]. Leczenie chirurgiczne jest w związku z tym metodą zarezerwowaną dla najcięższych przypadków, w których dochodzi do ubytków siły mięśniowej i czucia bądź znacząco nieprawidłowych wyników elektromiografii czy hipotrofii mięśni kłębów [27].

We wcześniejszych stadiach choroby możliwe jest korzystanie z alternatywnych, niefarmakologicznych metod leczenia, od akupunktury i/lub jogi, po fizjoterapię (ultradźwięki, laseroterapia) czy korzystanie ze stabilizatorów/ortez. Leczenie farmakologiczne obejmuje miejscowe wstrzyknięcia steroidów, ogólnoustrojowe podawanie kortykosteroidów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Uważa się, iż NLPZ zmniejszają stan zapalny uciskanego nerwu, choć przeprowadzone metaanalizy nie potwierdziły ich wysokiej skuteczności [28,29].

Celem kolejnego badania było porównanie skuteczności gotowego preparatu złożonego z kwasu α -liponowego (ALA) w dawce 600 mg/dobę i kwasu γ -linolenowego (GLA) w dawce 360 mg/dobę, ze stosowaniem kompleksu witamin z grupy B (150 mg wit. B₆, 100 mg wit. B₁, 500 μ g wit. B₁₂ na dobę) przez 90 dni, u 112 pacjentów z ZCN o umiarkowanym nasileniu. Zastosowano kwestionariusz Boston Carpal Tunnel, ocenę pacjentów za pomocą skali Hi-Ob oraz badanie elektromiograficzne. W grupie badanej ALA/GLA zaobserwowano znaczące złagodzenie objawów wyrażone w skali punktowej, jak i ograniczeń czynnościowych, zaś w grupie kontrolnej leczonej witaminami z grupy B – niewielkie złagodzenie

objawów i pogorszenie wyników w zakresie czynnościowym. Elektromiografia wykazała statystycznie istotną poprawę po zastosowaniu ALA/ GLA i brak poprawy po zastosowaniu preparatu wielowitaminowego. Skala Hi-Ob wykazała znamioną skuteczność ALA/GLA w łagodzeniu objawów i ograniczeń czynnościowych, podczas gdy poprawa po leczeniu witaminami była statystycznie istotna ($p=0,016$), lecz mniejsza niż w grupie leczonej ALA/GLA. Wykazano, że kombinacja ALA/GLA w stałych dawkach jest skuteczna i że wskazane jest jej stosowanie w celu opamięnienia objawów i uzyskania korzystnego wpływu na przebieg ZCN, szczególnie we wczesnych stadiach choroby [30].

Pozytywny wpływ PUFA z grupy n-3 (n-3 PUFA) na zmniejszenie rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. Rheumatoid Arthritis, RA) wykazano w prospektywnych (10 lat) badaniach kohortowych z udziałem ponad 32 000 szwedzkich kobiet w wieku średnim i starszych. Wykazano, że spożycie n-3 PUFA w dawce powyżej 0,21 g/dzień znacznie zmniejszyło ryzyko powstania i dalszego rozwoju RA [31]. Z kolei niskie spożycie całkowitych PUFA, n-6 PUFA lub kwasu linolowego może zwiększać ryzyko złamań w obrębie stawów biodrowych tylko u kobiet, co zasugerowali Virtanen JK i wsp., na podstawie wieloletniego monitoringu (24 lata) około 7600 kobiet i 46000 mężczyzn, bez oznak osteopenii na początku obserwacji [32].

W prewencji chorób stawów i zmian w tkance kostnej nasilających się z wiekiem u kobiet, znaczenie ma proporcja PUFA n-6 do PUFA n-3 w diecie. Badania przeprowadzone u ponad 1500 kobiet i mężczyzn w wieku 45-90 lat wykazały, że zwiększony stosunek omega-6/omega-3 jest niekorzystny, gdyż wraz ze wzrostem tego wskaźnika maleje gęstość mineralna kości (bone mineral density – BMD), a w konsekwencji mechaniczna wytrzymałość i wzrost ryzyka złamań [33]. Potwierdziły to późniejsze epidemiologiczne badania wskazujące, że zawartość w organizmie kwasów n-3 i n-6 PUFA można uznać za predyktory ryzyka złamań i tylko n-3 PUFA wykazuje protekcyjny efekt na BMD, podczas gdy niekorzystnie wpływa n-6 PUFA [34-36]. Inne badania przeprowadzone u ponad 550 kobiet sugerują korzystny wpływ łącznego spożycia kwasów linolowego, alfa-linolenowego oraz kwasów omega-3 i omega-6 na gęstość mineralną tkanki kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (ale nie szyjki kości udowej) [37].

W badaniach 78 mężczyzn, u których średnia wieku wynosiła 16,7 lat, wykazano korzystny wpływ spożycia n-3 PUFA na wzrost gęstości tkanki kostnej, a tym samym wyższą szczytową wartość tego parametru [38].

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że na tle publikacji z ostatnich lat donoszących o korzystnym wpływie na przebieg chorób narządu ruchu diety bogatej w n-3 PUFA, dostępne są też wcześniejsze, które przeciwnie takimi korzyściami. Na przykład badania w okresie 5-7 lat około 900 kobiet po menopauzie wykazały, że wśród wielu składników żywieniowych odpowiedzialnych za wpływ na jakość tkanki szyjki kości udowej, większe spożycie PUFA związane było ze znaczącym ($r = -0.110$, $p < 0.01$) spadkiem gęstości mineralnej szyjki kości udowej [39]. W poszukiwaniu przyczyn tych rozbieżności trzeba zwrócić uwagę na zróżnicowanie dla populacji w różnych krajach proporcje spożywanych w diecie PUFA n-6 do n-3. Wg Hectora L i Lopez MD wśród mieszkańców USA wynosi on 20:1. Jest to proporcja niekorzystna dla zdrowia, natomiast rekomendowane dla podtrzymania zdrowia proporcje wahają się od 4:1 do 1:1. Może to mieć związek z aktywacją antyzapalnych prostaglandyn przez jeden z metabolitów kwasu α -linolenowego, podczas gdy metabolit kwasu linolowego stymuluje prostaglandyny prozapalne [40]. Także inne prace dowodzą, że tylko PUFA n-3 ma korzystny wpływ na chrząstkę stawową i hamuje procesy jej degeneracji [41], podczas gdy PUFA n-6 ma działanie odwrotne [42], gdyż niekorzystnie wpływa na tworzenie mazi stawowej [43].

Warto podkreślić, że w badaniach nad wpływem diety PUFA, szereg innych, trudnych do kontroli czynników odpowiada za związane z wiekiem procesy degeneracji tkanki kostnej, np. poziom endogennych lub egzogennych estrogenów [44-46] lub czynniki genetyczne sprzyjające stanom zapalnym i występowaniu stresu oksydacyjnego [47]. W takim przypadku kontrolowany eksperyment łatwiej przeprowadzić na zwierzętach. Badania na psach domowych suplementowanych olejem z ryb z zawartością n-3 PUFA (63.6%) i małą n-6 (4.6%) lub olejem kukurydzianym (n-3 PUFA 1.0% i n-6 PUFA 51.8%) wykazały korzystny efekt obu typów olejów na „pojemność” przeciwutleniaczy (antioxydant capacity) i spadek prozapalnych monocytów. Nieznacznie lepsze efekty widoczne były po suplementacji olejem z ryb [48].

Według EFSA (dane opublikowane w 2010 r.) normy dziennego spożycia LA i ALA ustalono na poziomie wystarczającego spożycia (AI) o wartościach 4% i 0,5% energii pozyskanej z diety. Według powyższych norm, dzienna dieta dostarczająca od 1800 do 2700 kcal powinna zawierać 8-12 g LA i 1,0-1,5 g ALA. Nie ustalono tzw. górnych tolerowanych poziomów spożycia (ang. Upper Level, UL). GLA (n-6 PUFA) występuje w niewielkich ilościach w różnych produktach spożywczych, zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego, może być także syntetyzo-

wany w organizmie ludzkim z jego prekursora LA. Odnosnie do GLA, EFSA wydała opinie No 2059 i No1477, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy spożyciem kwasu γ -linolenowego a utrzymaniem prawidłowego stanu stawów (ID: 494, 637, 1774, 2098 – Primose), ograniczeniem stanu zapalnego (ID 1772), aktywacją wchłaniania wapnia w jelitach i zwiększeniem gęstości kości (ID 1774), a także właściwościami przeciwzapalnymi (ID: 4454) (należy to rozumieć jako poprawa mobilności i elastyczności stawów, utrzymanie ww. deklarowanych efektów i w następstwie utrzymanie prawidłowego stanu stawów u ludzi). Panel EFSA rekomenduje i uważa, że zmniejszenie stanu zapalnego w kontekście przewlekłych stanów klinicznych jest celem terapeutycznym w leczeniu stawu i nie spełnia kryteriów określonych w rozporządzeniu (WE) nr 1924/2006 [49].

Badania nad wpływem suplementacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na efekty treningowe podjęto w celu oceny przydatności PUFA w diecie sportowców, u osób aktywnych fizycznie oraz wspomagania efektów treningowych u osób w zaawansowanym wieku. Wraz z wiekiem zmniejsza się masa i siła mięśni, utrata zdolności do wysiłku przechodząca z czasem w niepełnosprawność (physical disability), a wzrasta ryzyko upadku i złamania kończyn [50,51]. Stąd znaczenie ma program dopasowanej do wieku aktywności fizycznej [52]. Ćwiczenia oporowe (resistance exercise) dla tych osób rekomendowane są jako bezpieczne dla zdrowia i w dużym stopniu hamujące postępujący z wiekiem spadek sprawności aparatu ruchu [53]. Da Boit M, i wsp. [54] zbadali wpływ podawania long-chain-n-3 PUFA zawartych w oleju z ryb w dziennej dawce 3g/d u starszych kobiet i mężczyzn (średni wiek 70.7 lata), którzy podjęli 18-tygodniowy trening oporowy. Ten sam program ćwiczeń realizowała grupa kontrolna przyjmująca placebo. Trening u obu płci poprawił maksymalny moment siły (maximal isometric torque) w grupie placebo i PUFA. W grupach mężczyzn nie odnotowano większego przyrostu dla PUFA w porównaniu z placebo. W przeciwieństwie do tego kobiety suplementowane PUFA

uzyskały większą poprawę siły niż te przyjmujące placebo. U obu płci dieta PUFA stosowana przez 18 tygodni w połączeniu z treningiem obniżyła spoczynkowe stężenie trójglicerydów we krwi, co uważa się za przejaw obniżenia ryzyka incydentów kardiologicznych. Dużą odpowiedź na trening siły u starszych kobiet suplementowanych olejem z ryb ujawniły także wcześniejsze badania [55]. Nasycenie organizmu PUFA można wyrazić indeksem ω -3 PUFA obrazującym zawartością tych kwasów w błonach erytrocytów. Wykazano, że starsze osoby z wyższym indeksem ω -3 PUFA, tj. zawartością tych kwasów, charakteryzowały się zamiennie lepszym wykonaniem baterii testów określających funkcje poznawcze (cognitive functions) i sprawność fizyczną, ale znamienność niewielkich różnic wynikała z dużej populacji badanych [56].

W przeciwieństwie do wyraźnych korzyści wynikających z suplementacji PUFA u starszych osób, korzystne potreningowe efekty u młodych aktywnie fizycznych mężczyzn są ledwo zauważalne i statystycznie nieznamiennie [57,58]. Może to wynikać z różnego protokołu prowadzonych badań, tj. wcześniejszego nasycenia organizmu, jak też osiągnięcia przed treningiem i suplementacją pułapu swoich możliwości fizycznych.

W podsumowaniu należy podkreślić, że w kompleksowym leczeniu tzw. chorób dietozależnych (większość chorób cywilizacyjnych, w tym schorzenia i obrażenia narządu ruchu należy do tej grupy), zaleca się wykorzystanie 3 substancji poddanych analizie w niniejszym doniesieniu. Ponadto, ponieważ nie znaleziono w dostępnej literaturze badań potwierdzających ewentualne niekorzystne interakcje, do których mogłoby dojść przy jednoczesnym zastosowaniu nie tylko ww. środków, ale także innych związków uznawanych od dawna jako skuteczne antyoksydanty (m.in. grupa witamin B, wit. E, selen i in.), warto sugerować producentom wytwarzanie preparatów leczniczych zawierających ww. substancje w formule łączonej, co zwiększy skuteczność terapeutyczną kompleksowego leczenia – zarówno zachowawczego, jak i operacyjnego.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2003.
2. Jezek P, Hlavatá L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2478-503.
3. Abu-Amro KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2533-42.
4. Skowyr A, Grabska-Liberek I, Stachowska U, et al. The role of the α -lipoic and γ -linolenic acids in glaucoma. *Borgis Post N Med* 2017; 03: 144-7.
5. Chia-Ju Tsai, Ying-Chi Lin, Yen-Ling Chen, Chia-Hsien Feng. Chemical derivatization combined with capillary LC of MALDI-TOF MS for trace determination of lipoic acid in cosmetics and integrated protein expression profiling in human keratinocytes. *Talanta* 2014; 130: 347-55.

6. Malińska D, Winiarska K. Kwas limonowy-charakterystyka i zastosowanie w terapii. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2005; 59: 535-43.
7. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. Plant Physiology and Biochemistry 2002; 40: 463-70.
8. Witek P. Kwas alfa-liponowy i jego rola w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Ordynator Leków 2004; 4: 30-6.
9. Karpińska J, Kotowska U, Kapelewska J. Pułapki ilościowego oznaczania kwasu liponowego w próbkach biologicznych, w wybranych zagadnieniach z zakresu chemii, biologii i fizyki. Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.; 2016. p. 151-63.
10. Białek M, Rutkowska J. The importance of γ -linolenic acid in the prevention and treatment. Postępy Hig Med Dosw (online) 2015; 69: 892-904.
11. Alabdulkarim B, Bakeet ZA, Arzoo S. Role of some functional lipids in preventing diseases and promoting health. J. King Saud University-Science 2012; 24: 319-29.
12. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. Am. J. Clin. Nutr. 2011; 93: 950-62.
13. Nicolaou A. Eicosanoids in skin inflammation. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2013; 88: 131-8.
14. Mayes PA. Utlanianie kwasów tłuszczowych: ketogeneza. W: Biochemia Harpera, wyd. 6, red.: R.K. Murray, D.K. Gran-ner, V.W. Rodwell. Warszawa: PZWL; 2014. p. 260-5.
15. Wadhvani NS, Manglekar RR, Dangat KD, Kulkarni AV, Joshi SR. Effect of maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega 3 fatty acids on liver fatty acid desaturases and transport proteins in Wistar rats. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2012; 86: 21-7.
16. Stawarska A, Tokarz A, Seweryn T. Wpływ wybranych czynników dietetycznych na aktywność $\Delta 6$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów. Bromat. Chem. Toksykol. 2012; 3: 427-32.
17. Guillou H, Zdravcev D, Martin PG, Jacobsson A. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acids metabolism: insights from transgenic mice. Prog. Lipid Res. 2010; 49: 186-99.
18. Sharma AK, Raj H, Pandita A, Tandon VR, Mahajan A. Gamma linolenic acid in dry eye. JK Science 2006; 8: 24-7.
19. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites in the context of hypertension. Hypertens. Res. 2010; 33: 782-5.
20. Sulicka J, Fornal M, Gryglewska B, Wizner B, Grodzicki T. Wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Nadciśnienie Tętnicze 2006; 10: 370-6.
21. Jelińska M. Kwasy tłuszczowe – czynniki modyfikujące procesy nowotworowe. Biul. Wydz. Farm. AMW (obecnie WUM) 2005; 1.
22. World Cancer Resarch Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007.
23. Kong X, Ge H, Chen L, et al. Gamma-linolenic acid modulates the response of multidrug-resistant K562 leukemic cells to anticancer drugs. Toxicol. In Vitro 2009; 23: 634-9.
24. Ranieri M, Sciuscio M, Musci L, et al. Efficacia e sicurezza della supplementazione con acido alfa-lipoico (ALA) e acido gamma-linolenico (GLA) nel trattamento della rachialgia: studio osservazionale preliminare. In Polish: Skuteczność i bezpieczeństwo suplementacji kwasem α -liponowym (ALA) i kwasem γ -linolenowym (GLA) w leczeniu pacjentów z bólami krzyża. EUR MED PHYS 2008; 44 (Suppl. 1 to No 3).
25. Memeo A, Loiero M. Thioctic Acid and Acetyl-L-Carnitine in the Treatment of Sciatic Pain Caused by a Herniated Disc A Randomized Double-Blind, Comparative Study. Clin. Drug Invest 2008; 28(8): 495-500.
26. Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, CeaJG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome [Review]. The Cochrane Library 2007; 4: 1-12.
27. De Angelis R, Salaffi F, Filippucci E, Grassi W. La terapia della sindrome del tunnel carpale. Reumatismo 2006; 58: 5-10.
28. O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome (Review). The Cochrane Library 2007; 4: 1-19.
29. Pazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. Clin Rehabil 2007; 21: 299-314.
30. Di Geronimo G, Fonzone Caccese A, Caruso L, Soldati A, Passaretti U. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2009; 13: 133-9.
31. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73(11): 1949-53.
32. Virtanen JK, Mozaffarian D, Willett WC, Feskanih D. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. Osteoporos. Int. 2012; 23(11): 2615-24.
33. Weiss LA, Barret Connor E, von Mühlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. Am J Clin Nutr 2005; 81(4): 934-8.
34. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. J Nutr 2011; 141(6): 1146-53.
35. Orchard TS, Ing SW, Lu B, et al. The association of red blood cell n-3 and n-6 fatty acids with bone mineral density and hip fracture risk in the women's health initiative. J Bone Miner Res 2013; 28(3): 505-15.
36. Mangano KM, Sahni S, Kerstetter JE, Kenny AM, Hannan MT. Polyunsaturated fatty acids and their relation with bone and muscle health in adults. Curr Osteoporos Rep 2013; 11(3): 203-12.
37. Järvinen R, Tuppurainen M, Erkkilä AT, et al. Associations of dietary polyunsaturated fatty acids with bone mineral density in elderly women. Eur J Clin Nutr 2012; 66(4): 496-503.

38. Höglström M, Nordström P, Nordström A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 803-7.
39. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(1): 155-65.
40. Hector L, Lopez MD. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: Focus on fatty acids and macronutrients. *PM Osteoarthritis* 2012; Suppl. 4: 145-54.
41. Curtis CL, Rees SG, Cramp J, et al. Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proc Nutr Soc* 2002; 61(3): 381-9.
42. Hurst S, Rees SG, Randerson PF, Caterson B, Harwood JL. Contrasting effects of n-3 and n-6 fatty acids on cyclooxygenase-2 in model systems for arthritis. *Lipids* 2009; 44(10): 889-96.
43. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, et al. Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study osteoarthritis. *Cartilage* 2012; 20(5): 382-7.
44. Gao W, Zeng C, Cai D, et al. Serum concentrations of selected endogenous estrogen and estrogen metabolites in pre- and postmenopausal Chinese women with osteoarthritis. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(9): 644-9.
45. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016; 83: 13-8.
46. Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine* 2013; 80(4): 368-73.
47. Gari MA, AlKaff M, Alsehli HS, et al. Identification of novel genetic variations affecting osteoarthritis patients. *BMC Med Genet* 2016; 10(Suppl. 1): 68.
48. Barrouin-Melo SM, Anturaniemi J, Sankari S, et al. Evaluating oxidative stress, serological- and haematological status of dogs suffering from osteoarthritis, after supplementing their diet with fish or corn oil. *Lipids Health Dis* 2016; 15(1): 139.
49. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010; 8(3):1461. [107 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1461. Available online: www.efsa.europa.eu
50. Bell KE, von Allmen MT, Devries MC, Phillips SM. Muscle Disuse as a Pivotal Problem in Sarcopenia-related Muscle Loss and Dysfunction. *J Frailty Aging* 2016; 5(1): 33-41.
51. Trombetti A, Reid KF, Hars M, et al. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int* 2016; 27(2): 463-71.
52. Laussen J, Kowaleski C, Martin K, Hickey C, Fielding RA, Reid KF. Disseminating a Clinically Effective Physical Activity Program to Preserve Mobility in a Community Setting for Older Adults. *J Frailty Aging* 2016; 5(2): 82-7.
53. Barthalos I, Dorgo S, Kopkáné Plachy J, et al. Randomized controlled resistance training based physical activity trial for central European nursing home residing older adults. *J Sports Med Phys Fitness* 2016; 56(10): 1249-57.
54. Da Boit M, Sibson R, Sivasubramaniam S, et al. Sex differences in the effect of fish-oil supplementation on the adaptive response to resistance exercise training in older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(1): 151-8.
55. Rodacki CL, Rodacki AL, Pereira G, et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(2): 428-36.
56. Fougère B, de Souto Barreto P2, Goisser S2, et al. MAPT Study Group. Red blood cell membrane omega-3 fatty acid levels and physical performance: Cross-sectional data from the MAPT study. *Clin Nutr* 2017; 12: 1-4.
57. Lewis EJ, Radonic PW, Wolever TM, Wells GD. 21 days of mammalian omega-3 fatty acid supplementation improves aspects of neuromuscular function and performance in male athletes compared to olive oil placebo. *J Int Soc Sports Nutr* ;12: 28.
58. Lewis EJ, Stucky F, Radonic PW, Metherel AH, Wolever TM, Wells GD. Neuromuscular adaptations to sprint interval training and the effect of mammalian omega-3 fatty acid supplementation. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117(3): 469-82.

Liczba słów/Word count: 5214

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 58

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. dr n. med. Wiesław Tomaszewski prof. WŚF

04-036 Warszawa, Al. Stanów Zjednoczonych 72/176

tel./fax: (22) 834-67-72, 601 22-78-99, e-mail: w.tomaszewski@wp.pl

Otrzymano / Received

24.02.2017 r.

Zaakceptowano / Accepted

13.05.2017 r.