

# Učinak omega-3 masnih kiselina na klinički tijek artritisa

Zoja Gnjidić

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr. Drago Čop“, Zagreb

**SAŽETAK** Artritis i osteoartritis najčešća su očitovanja upalnih i degenerativnih reumatskih bolesti koje dijele zajedničke simptome kao bol, zakočenost, funkcionalni ispad i strukturalna oštećenja. Tijekom desetljeća došlo je do znatnih pomaka u razumijevanju, patogenezi, dijagnostici i mogućnostima liječenja spomenutih kliničkih stanja. Lijekovi su usmjereni ka modifikaciji tijeka bolesti, a imunoterapija i imunomodulacija pokazale su se kao moćne terapijske opcije. Mnogi bolesnici traže i dodatne mogućnosti liječenja. Bitna su istraživanja provedena za procjenu potencijalnih terapijskih učinaka ribljeg ulja u mnogim bolestima i stanjima pa tako i u artritisu. Spoznaja da se omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline mogu ugraditi u staničnu membranu i smanjiti količinu arahidonske kiseline dostupne za sintezu proupalnih eikozanoida, dakle, smanjiti produkciju upalnih citokina, kao što je čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-6 i drugi, smatra se vrijednom terapijskom mogućnošću. Provedena istraživanja i znanstveno potkrijepljeni rezultati bitni su za procjenu mogućih učinaka omega-3 masnih kiselina, prije svega u svim kroničnim bolestima koje imaju upalu kao ključnu komponentu svoje patologije.

**KLJUČNE RIJEČI** artritis; eikozapentaenska kiselina (EPA); dokozaheksaenska kiselina (DHA); omega-3 masne kiseline; ulje krila

Osteoartritis ili artroza, degenerativna je reumatska bolest i najčešća zglobova bolest. Ona je glavni uzrok mišićnokoštane boli i fizičke nesposobnosti u starijoj populaciji.<sup>1</sup> To je heterogena skupina bolesti povezana zajedničkim simptomima i znakovima, koja svojim mehaničkim i biološkim zbivanjima dovodi do destabilizacije sinteze i razgradnje hondrocita i međustanične tvari te suphondralne kosti.<sup>2</sup> Prezentirana je statičkom boli, za razliku od upalne reumatske bolesti. U upalnoj reumatskoj bolesti dominira kronična autoimunosna upala multifaktorskog podrijetla, koja zahvaća ne samo lokomotorni sustav, već i druge sustave u organizmu. Toj velikoj skupini bolesti pripadaju reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, sustavni eritemski lupus i mnoge druge. Uzroci su mnogobrojni, i za sada još uvijek nedovoljno razjašnjeni – genska predispozicija, upala, autoimunosni poremećaji, okolišni čimbenici i drugo. I upalne i degenerativne reumatske bolesti dijele zajedničke simptome, kao bol, zakočenost, strukturalno oštećenje i ograničenu pokretljivost.<sup>2</sup>

U terapijskom smislu, temeljno medikamentno liječenje usmjereno je na simptome bolesti i upalu. Terapijski uspjeh moguće je postići kod ranog prepoznavanja simptoma bolesti, rane ciljne dijagnostike i terapije. Temeljno se primjenjuju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) i analgetici te specifično usmjerena terapija, biološki lijekovi ili bioslični lijekovi, koji katkad mogu imati

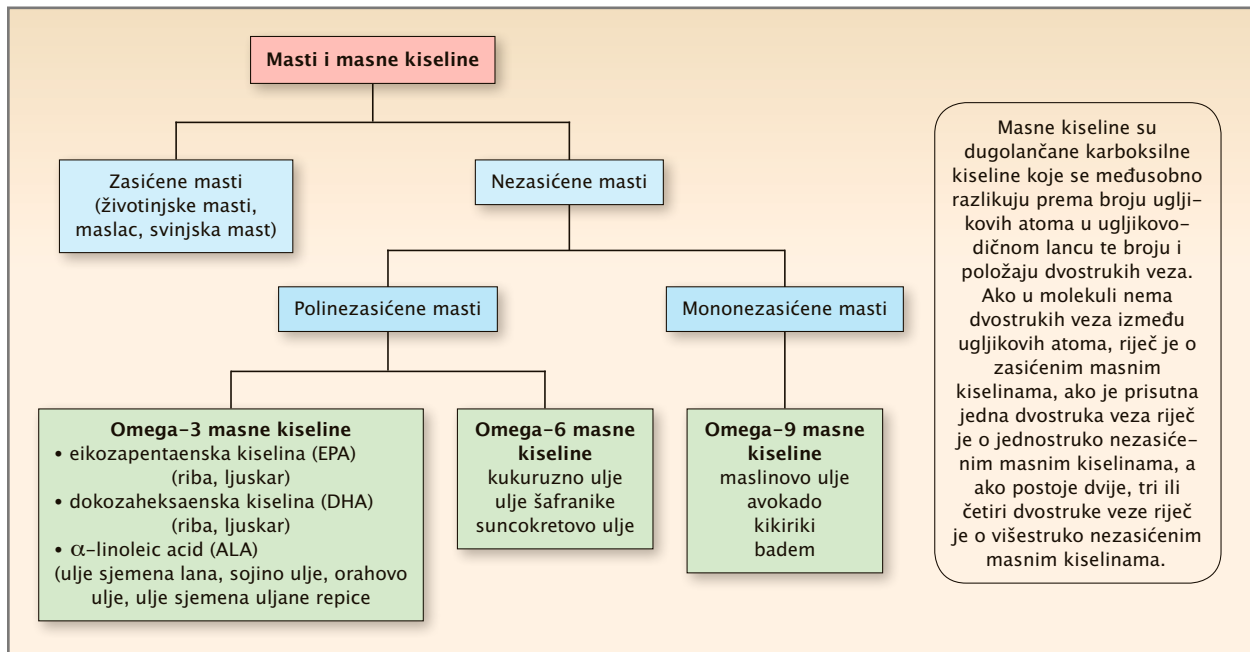
brojne nuspojave. Zato uvijek treba pronaći onu terapijsku opciju koja ima „prihvatljiv“ omjer terapijske učinkovitosti i nuspojava. U nekih bolesnika i nakon primjene novih potentnih lijekova, bolest napreduje, a bolesnici traže i druge mogućnosti liječenja. Dodatke prehrani u medicinske svrhe, prema podacima iz literature, uzima čak oko 75% bolesnika koristeći se potencijalno komplekarnim mehanizmima koji razvijaju nove terapijske modele, a koji mogu smanjiti simptome bolesti, te uz tradicionalne i nove lijekove, mogu zaustaviti progresiju bolesti i postići učinke na dugotrajni funkcionalni ishod, a ne samo na znakove i simptome bolesti.<sup>3</sup>

Upala koja dominira u upalnim reumatskim bolestima, a prisutna je u nekoj mjeri i u osteoartritisu, ima dominantnu ulogu u patogenezi tih bolesti.<sup>1,2</sup>

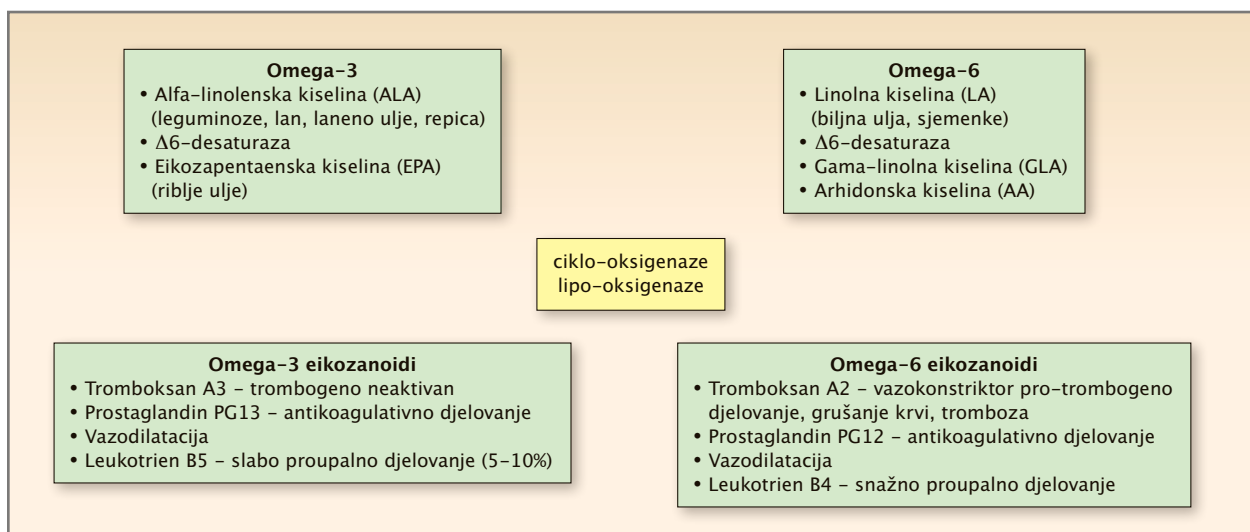
S druge strane, poznato je da masti imaju važnu mnogostruku ulogu za biološku funkciju organizma, kao sastavni dio stanične membrane. One su glavni izvor energije, a omogućuju i apsorpciju liposolubilnih vitamina: A, D, E i K. Dominantna je njihova uloga kod upale, stresa, transkripcije gena, homeostaze i imunskih reakcija.<sup>3-5</sup>

Od vremena kad je utvrđeno da Eskimi, koji konzumiraju isključivo meso i masnoće, imaju izrazito nisku kardiovaskularnu smrtnost, počela su istraživanja o njihovim ljekovitim učincima općenito.<sup>6</sup> Utvrđeno je, da jedan od najvažnijih indikatora pravilne prehrane čini sastav i omjer masnih kiselina. Prije gotovo 100 godi-

SLIKA 1. Masti i masne kiseline



SLIKA 2. Metabolički put esencijalnih masnih kiselina i sinteza eikosanoida



na otkriveno je značenje esencijalnih masnih kiselina, najprije linolne omega-6, a zatim omega-3 linolenske kiseline.

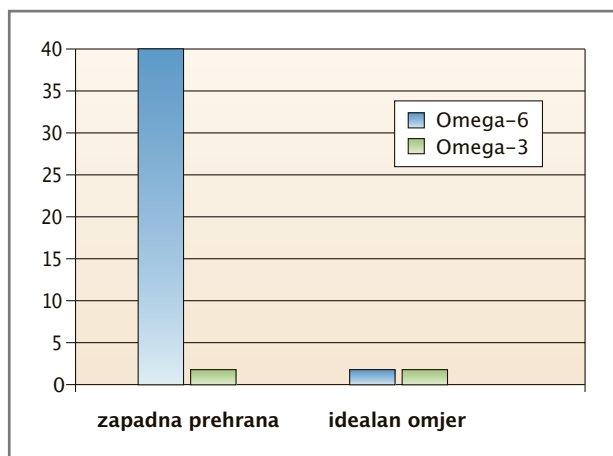
#### MASNE KISELINE I MEHANIZAM DJELOVANJA

Omega-3 masne kiseline dugolančane su  $\alpha$ -linolenske kiseline (ALA), eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA). Omega-3 i omega-6, tzv. esencijalne masne kiseline, ne mogu se sintetizirati već se moraju unijeti prehranom, a imaju ključno značenje u održavanju ravnoteže prostaglandina, leukotriena i tromboksana (slika 1 i 2).<sup>4-7</sup>

Polinezasićene masne kiseline, odnosno višestruko nezasićene masne kiseline PUFA (PUFA – *polyunsaturated fatty acids*), najčešće iz morskih izvora, imaju sposobnost da smanje upalu i djeluju na imunostni sustav. Postoje dvije glavne vrste prehrambenih PUFA: omega-6

i omega-3. Iznimno je važno održavati njihov pravilan omjer u prehrani. Njihova je ravnoteža jedan od bitnih elemenata za protektivnu ulogu u nastanku kronične upale. Istraživanja su pokazala da se tipična američka, ali i zapadna prehrana, sastoji od omega-6 i omega-3 masnih kiselina, čiji je omjer visok, 25 : 1, dok je preporučeni omjer 1 : 1 do 1 : 3 (slika 3).<sup>6-8</sup> S druge strane, omega-3 masne kiseline čine samo mali postotak dnevnog unosa masti, a dobivaju se iz dvaju glavnih prehrambenih izvora – biljaka i riba. Biljna ulja: orahovo, laneno i uljane repice, sadržavaju omega-3 masne kiseline ALA, metabolički prethodnik omega-3 masnih kiselina EPA-e i DHA-a. No, pretvorba iz ALA-e u EPA-u i u DHA u tijelu često je neučinkovita. Najbolji i najkoncentriraniji izvor EPA-e i DHA-e jest masna riba, kao što su tuna, losos, skuša, sardina i haringa. Riblje ulje i ulje račića krila dva su bogata izvora omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, poglavito EPA-e i DHA-e.<sup>6,9-11</sup>

**SLIKA 3.** Realan i optimalan unos omega-6 i omega-3 masnih kiselina u suvremenoj prehrani u „zapadnjački“ orijentiranim kulturama



Idealan omjer omega-6 i omega-3 masnih kiselina trebao bi biti 1:1 do 4:1. U realnom životu taj omjer doseže i 20-40 puta više. Metabolizam omega-6 masnih kiselina dovodi do poticanja i održavanja upalnih procesa i proagregacijskih eikozanoida, što potiče razvoj i nastanak mnogih kroničnih bolesti.

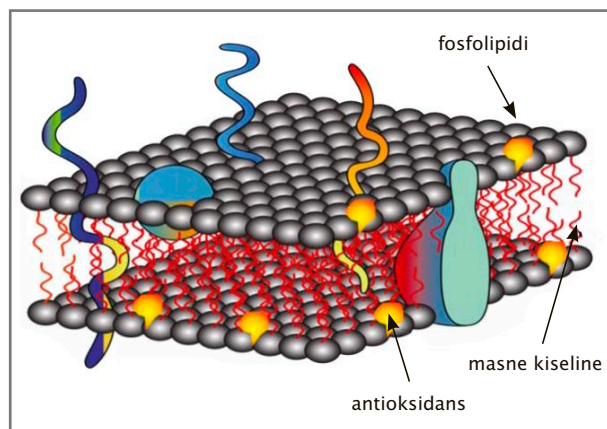
**SLIKA 5.** Račić kril (*Euphausia superba*), živi na Antarktici i bogat je izvor omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, eikozapentaenske (EPA) i dokozaheksaenske (DHA) masne kiseline



Ključnu ulogu imaju izvor i tip masnih kiselina koje se unosi prehranom. To rezultira različitim profilima oslobođenih prostaglandina i leukotriena, i na taj se način postiže učinak na jakost upalnog odgovora.<sup>10,11</sup> Mehanizam počiva na spoznaji da se nakon uzimanja višestruko nezasićenih masnih kiselina one uključuju u stanične membrane, čija struktura ovisi o njezinim komponentama, gdje između ostaloga, moduliraju djelovanje proteina, staničnu signalizaciju i ekspresiju gena (slika 4). Visoka razina omega-3 masnih kiselina mijenja fluidnost membrane i utječe na strukturu i funkcioniranje proteina ugrađenih u membranu, uključujući i enzime, receptore i ionske kanale.<sup>11-13</sup>

Prehrambene omega-3 masne kiseline natječu se s omega-6 masnim kiselinama za ugradnju u staničnu membranu. Kad omega-6 masne kiseline prevladavaju, proupalni medijatori, kao što su tromboksani, prostaglandini i leukotrieni, proizvode se putem ciklooksigenaze i 5-lipooksigenaze. S druge strane, prisutnost

**SLIKA 4.** Struktura stanične membrane. Višestruko nezasićene masne kiseline utječu na strukturu stanične membrane, gdje između ostaloga, moduliraju djelovanje proteina, staničnu signalizaciju i ekspresiju gena



Stanična membrana je tanka, lipidna, dvoslojna, polupropusna opna koja čini sastavni dio svih živih stanica.

Izvor: <http://www.bioteach.ubc.ca/Bio-industry/Inex/graphics/lipidbilayer.gif>

**TABLICA 1.** Usporedba ribljeg ulja i ulja račića krila

	Ulje krila	Riblje ulje
Omega-3	+	+
EPA - eikozapentaenska kiselina	+	+
DHA - dokozaheksaenska kiselina	+	+
Fosfolipidi	+	
Astaksantin	+	

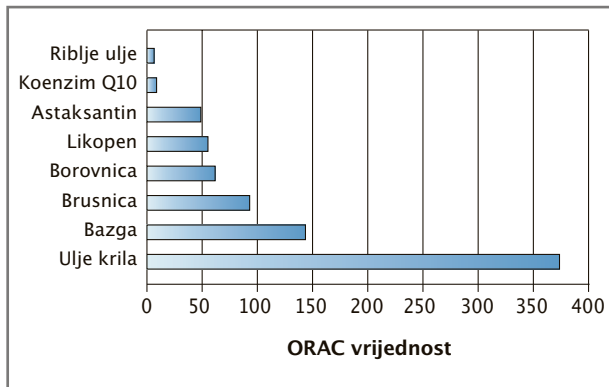
Ulje krila ima EPA i DHA vezane uz fosfolipide, dok su u ribljem ulju vezani uz trigliceride. Ulje krila sadržava i antioksidans astaksantin. Time su stupanj omega-3 bioraspoloživosti i brzina apsorpcije u tijelu dostupni na mjestu fiziološke aktivnosti

omega-3 masnih kiselina potiče lučenje protuupalnih prostaglandina i manje moćnih leukotriena, što ima za rezultat smanjenje upalnih medijatora. Taj proupalni i protuupalni učinak čini primarnu farmakološku razliku između omega-3 i omega-6 masnih kiselina.<sup>10-13</sup>

Sitni morski račići, *Euphausia superba*, (kril) žive u čistim dubinama Antarktike (slika 5). Iz njih se dobiva ulje krila, u kojem su EPA i DHA vezane uz fosfolipide.<sup>13</sup> Upravo ta specifična struktura omogućuje stvaranje fosfolipidnoga dvosloja kao dijela stanične membrane, a može utjecati na fluidnost, signale i metaboličke procese stanica svih živih bića na zemlji. To je i osnovna razlika prema ribljem ulju, gdje su EPA i DHA vezane uz trigliceride, dok su u ulju krila u obliku fosfolipida, i time lakše dostupni na mjestu potrebnoga djelovanja (tablica 1).<sup>13-15</sup>

Protuupalna aktivnost dokazana je u ribljem ulju i u ulju krila, a mehanizam djelovanja temelji se na sniženju razine esterificiranih omega-6 PUFA, arahidonske

**SLIKA 6.** ORAC-vrijednosti: (*Oxygen Radical Absorbance Capacity* – antioksidativni kapacitet) studija pokazuje snažan antioksidativni kapacitet ulja krila koji je 47 puta veći od omega-3 ribljeg ulja



kiseline i sniženju razine proinflatornih metabolita, eikozanoida. Uz to, ulje krila sadržava i astaksantin, snažan antioksidans.<sup>15,16</sup> Ulje krila je snažan antioksidans i učinak mu je >47 puta veći od omega-3 ribljeg ulja, >34 puta veći od koenzima Q10, >6,5 puta veći od likopena, kako pokazuju ORAC-studije (slika 6). ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) je mjera kojom se označuje antioksidativni kapacitet. Što je ORAC viši, smatra se da je antioksidativni kapacitet izraženiji.

Na osnovi tih spoznaja, postoje čvrsta razmatranja o učincima ulja krila na smanjenje upale, na snižavanje kardiom metaboličkih čimbenika rizika, na rani razvoj mozga, kože i na upalnu aktivnost kod artritisa.<sup>9,16,17</sup> Najbrojnija istraživanja provedena su o učinkovitosti omega-3 masnih kiselina na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Potencijalni mehanizam jest smanjenje razine triglicerida, poboljšanje funkcije endotela, smanjenje aterosklerotičnih naslaga, antiaritmički učinak, smanjenje zgrušavanja te snižavanje sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka.<sup>16,17</sup>

#### MEDITERANSKA PREHRANA KAO ANTIREUMATIK

Mnoge su kliničke studije razmatrale povezanost prehrane i upalnih reumatskih bolesti. Osobito se propituje svrhovitost primjene eikozapentaenske kiseline (EPA). Interes za proučavanje povezanosti prehrane i simptoma bolesti potječe iz promišljanja da su u zemljama Mediterana, zbog načina prehrane i profila masnih kiselina u njoj, klinička slika i simptomi bolesti blaži. Danas znamo da hrana bogata omega-3 masnim kiselinama spada u imunomodulacijsku prehranu.<sup>18,19</sup> Upravo uzimanje različitih masnih kiselina rezultira različitim profilima oslobođenih prostaglandina i leukotriena, koji mogu utjecati na jakost upalnog odgovora.<sup>16,18</sup> Sköldstam i suradnici pratili su učinak mediteranske prehrane na aktivnost bolesti u pedesetšest bolesnika s reumatoidnim artritisom.<sup>19</sup> Jedna skupina (n = 25) nije promijenila svoje prehranske navike, a druga je skupina (n = 26) dobivala mediteransku prehranu. Studija je trajala 12 tjedana. Pratili su se parametri aktivnosti bolesti: in-

deks aktivnosti bolesti DAS 28 (*Disease Activity Score*), procjena funkcionalne sposobnosti HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) i procjena kvalitete života (*Health Survey of Quality of Life – Short Form -36 – SF-36*). Svi su bolesnici uzimali i nesteroidne protuupalne lijekove. Rezultati ispitivanja nakon tri mjeseca pokazali su smanjenje upalne aktivnosti bolesti u skupini koja je dobivala mediteransku prehranu (DAS 28 = 0,56), poboljšanje tjelesne funkcije, a ukupno su se osjećali vitalnije i bili su zadovoljniji. Kontrolna je skupina bila bez znatnijih promjena na ispitivane parametre.<sup>19</sup>

#### OMEGA-3 MASNE KISELINE I REUMATSKÉ BOLESTI – DOKAZ UČINKOVITOSTI

Riblje ulje i ulje krila izvrstan su izvor dugolančanih omega-3 masnih kiselina, kao što su eikozapentaenske i dokozaheksaenoične kiseline. Ono što je danas nepobitna činjenica jest da se nakon unosa, omega-3 PUFA (poluzasićene masne kiseline) mogu ugraditi u staničnu membranu i smanjiti količinu arahidonske kiseline dostupne za sintezu proupalnih eikozanoida. Slično tomu, omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline mogu smanjiti stvaranje upalnih citokina, kao što je čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1) i interleukin-6 (IL-6).<sup>16-18</sup> Ti učinci opravdavaju preporuku uzimanja omega-3 masnih kiselina u prevenciji i liječenju mnogih kroničnih upalnih bolesti. Ipak, nema jedinstvenoga stava oko visine doze u pojedinim bolestima spram cilja liječenja, i to zbog neujednačene metodologije u provedenim istraživanjima.

Brojne rane studije na životinjama, a kasnije i na humanim modelima, pokazale su učinak primjene omega-3 masnih kiselina na klinički tijek artritisa (slika 7). On počiva na identifikaciji mehanizama djelovanja masnih kiselina na sposobnost regulacije upalne aktivnosti, što je temelj za primjenu omega-3 masnih kiselina kao komponente terapije. Učinak primjene višestruko nezasićenih masnih kiselina iz ribljeg ulja ili ulja krila temelji se na procjeni funkcionalnog učinka na promatranu vrijednost, a procijenjena je različitim stupnjevima uspjeha spram upalnoga stanja. Studije su pokazale da su EPA i DHA učinkovite u inhibiciji lučenja IL-6 (interleukina-6) i IL-8 (interleukina-8), a EPA i lučenja TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ).<sup>20-23</sup>

U svjetlu tih rezultata, Bahadori i sur. su 2010. godine u dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji, u 23 bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom (RA), koji su infuzijom primali ili 0,2 g/kg ribljeg ulja, ili placebo kao fiziološku intravensku infuziju tijekom 14 dana. Nakon toga su uzimali 20 tjedana 0,5 g/kg ribljeg ulja, ili placebo oralno. Već nakon 7 dana, ali i nakon 14 dana parenteralnog unosa omega-3, došlo je do ublažavanja kliničkih simptoma i kontrole upalne aktivnosti u bolesnika koji su dobivali riblje ulje. Naknadna oralna konzumacija omega-3 masnih kiselina može produljiti pozitivne učinke u smanjenju simptoma upalne aktivnosti u bolesnika s reumatoidnim artritisom.<sup>21</sup>

Neke studije potvrđuju i da primjena omega-3 masnih kiselina u osteoartritisu (degenerativna bolest) može znatno ublažiti tegobe i dovesti do oporavka hrskavice.<sup>23</sup>

#### REUMATOIDNI ARTRITIS

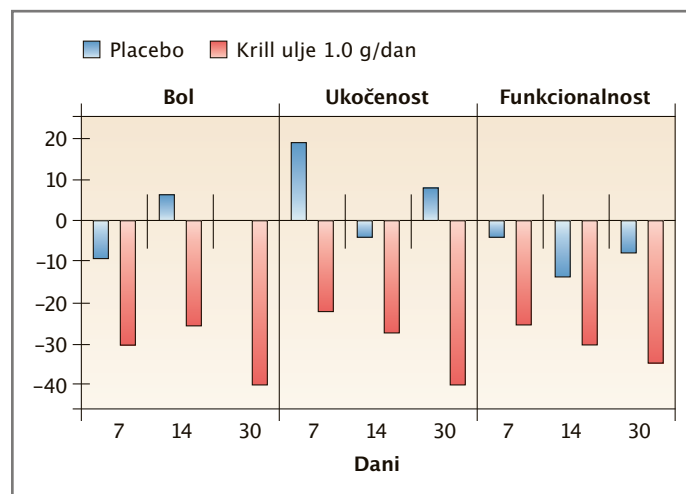
Reumatoidni je artritis kronična upalna autoimunska bolest koju karakterizira upala zglobova, a očituje se oteklinom, boli, jutarnjom zakočenošću zahvaćenih zglobova, vrpčastom osteoporozom i hipotrofijom mišića zahvaćenog zgloba te funkcionalnim oštećenjem. Upalu u zglobu karakterizira infiltracija makrofaga, limfocita T i plazma-stanica u sinoviji. Sinovija u bolesnika s reumatoidnim artritisom sadržava visoke koncentracije čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  – TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ), interleukin IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8. Patomehanička zbivanja karakterizira lučenje upalnih citokina iz arahidonske kiseline eikozanoida (prostaglandina, tromboksana, leukotriena i drugih). Uočeno je da se pri dovoljno visokom unosu dugolančanih omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (PUFA), smanjuje lučenje upalnih eikozanoida, citokina, smanjuje se oksidativni stres i ekspresija adhezijskih molekula. Učincima na različite upalne reakcije (kemotaksija, adhezijske molekule, ekspresijom adhezivnim interakcijama, eikozanoida i citokina), a na različitim tipovima stanica (neutrofil, monociti, makrofagi, dendritične stanice, limfociti T, endotelne stanice), temelji se njihova primjena u kroničnim upalnim bolestima, kao u reumatoidnom artritisu.<sup>21-23</sup>

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji Deutscha i suradnika iz 2007. godine, u 90 bolesnika s kroničnom upalom (reumatoidnim artritisom, i/ili kardiovaskularnom bolešću i/ili osteoartritisom), evaluiran je učinak na simptome artritisa. Rezultati su pokazali da je reaktant akutne upale, C-reaktivni protein (CRP) bio niži 29,7% nakon 14 dana primjene ulja krila (u dozi od 300 mg na dan), dok je u kontrolnoj skupini porastao 32,1% nakon 14 dana. Ujedno je došlo i do znatnog smanjenja medijatora upale u zahvaćenim zglobovima (slika 7).<sup>24</sup>

Glede optimalne učinkovite doze i duljine uzimanja omega-3 masnih kiselina ne postoji suglasje. Ipak, većina je studija na ljudima pokazala da je potreban oralni unos omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina od nekoliko grama na dan EPA-e + DHA-e, da bi došlo do smanjenja razine upalnih citokina. Doza omega-3 PUFA, koja se primjenjuje u ispitivanjima, obično je bila visoka, između 1 i 7 g na dan, u prosjeku oko 3,5 g na dan. Ispitivanje količine učinkovite doze na zdravim volonterima pokazalo je da unos EPA-e 1,35 g na dan tijekom 3 mjeseca nije dovoljan da utječe na *ex vivo* lučenje PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>), dok je unos EPA-e od 2,7 g na dan doveo do znatnoga smanjenje lučenja PGE<sub>2</sub>.<sup>25,26</sup> To pokazuje da je prag protuupalnog učinka negdje između 1,35 i 2,7 g EPA-e na dan.

Tomu u prilog idu i rezultati nekih studija gdje je primjena omega-3 PUFA (*polyunsaturated fatty acids*) bila niža i nisu potvrdile pozitivan učinak na smanjenje razine upalnih citokina. U radu istraživača iz Koreje,

SLIKA 7. Učinak ulja krila na upalnu aktivnost u bolesnika s reumatoidnim artritisom i osteoartritisom, spram placebo-skupine



Rezultati WOMAC-studije (N = 90 ispitanika) pokazali su da ulje račića krila u dnevnoj dozi od 300 mg znatno inhibira upalu i smanjuje simptome artritisa već nakon 7 i 14 dana liječenja u bolesnika s reumatoidnim artritisom i osteoartritisom. Omega-3 u fosfolipidnom obliku mogu odgoditi oštećenja hrskavice i tako smanjiti simptome bolesti (modificirano prema ref. 24)

2013. godine, u 109 bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji su uzimali manje doze omega-3 PUFA (2,090 EPA-e i 1,165 g DHA-e) tijekom 16 tjedana nisu našli znatno smanjenje potrebe za NSAR-ima, nije bilo znatnijega smanjenja razine upalnih citokina niti smanjenja upalne aktivnosti.<sup>27</sup>

Positivan ishod pri uzimanju ribljeg ulja ili ulja krila na klinički tijek u bolesnika s RA-om, uključujući smanjenje trajanja jutarnje zakočenosti, smanjenje broja otečenih zglobova, smanjenje bola u zglobovima, smanjenje umora, veću čvrstoću stiska šaka i smanjenu potrebu za nesteroidnim protuupalnim lijekovima nalaze i mnogi drugi autori.<sup>25,28</sup> Nalazi tih rezultata moraju biti potvrđeni na većim skupinama bolesnika i kliničkim istraživanjima u više smjerova da bi se, u bliskoj budućnosti, mogli ugraditi u terapijske smjernice u području adjuvantne terapije koja bi mogla modificirati tijek bolesti u reumatoidnom artritisu, ali i drugim kroničnim upalnim reumatskim bolestima.

#### NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI I OMEGA-3 MASNE KISELINE

Zanimljivo je i opažanje da je potreba za uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) smanjena uz omega-3 masne kiseline. To je važno zato, što temeljno medikamentno liječenje reumatskih bolesti započinje protuupalnim lijekovima i analgeticima, a najčešće se primjenjuju nesteroidni antireumatici. Njihov je učinak temeljen na blokadi obaju izoenzima ciklooksigenaze 1 i 2 (COX-1; COX-2), ključnih enzima u sintezi prostaglandina. Zamijećen je povećan broj neželjenih incidenata pri uzimanju NSAR-a, najčešće u gastrointestinalnom i kardiovaskularnom sustavu. Stoga je važno omogućiti supresiju upale i smanjiti učestalost

neželjenih učinaka uporabom i suplemenata omega-3 masnih kiselina. Dugotrajna suplementacija omega-3 masnim kiselinama pokazala je da djeluje na sniženje razine esterificiranih omega-6 PUFA, arahidonske kiseline i, posljedično, sniženje razine proupalnih metabolita, eikozanoida.<sup>29,30</sup>

Cleland i suradnici proveli su istraživanje na 31 ispitaniku, a dio njih uzimao je riblje ulje (n = 18) ili su bili kontrolna skupina (n = 13). Nakon 3 godine, u ispitanika koji su uzimali riblje ulje primijećeno je znatno smanjenje potrebe za uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova, kao i veća vjerojatnost remisije (72%) u odnosu na kontrolnu skupinu (31%).<sup>30</sup>

Galarraga i suradnici su 2008. godine proveli dvostruko slijepo, placebo kontrolirano randomizirano ispitivanje tijekom devet mjeseci. Uključili su devedeset sedam bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji su nasumično uzeli ili 10 g ribljeg ulja (sadržava 2,2 g omega-3 esencijalnih masnih kiselina) ili identične placebo-kapsule. Pratili su kliničke i laboratorijske parametre aktivnosti bolesti i dnevnu potrebu za uzimanjem NSAR-a. Kontrole su bile nakon 0, 4, 12, 24 i 36 tjedana. U 12 tjedana bolesnici su dobili upute da postupno smanjuju, a ako je moguće, i prestanu uzimati NSAR-e. Primarni je cilj bio smanjenje uzimanja NSAR-a >30%. Pedeset osam bolesnika (60%) završilo je studiju. Od njih je 39% onih koji su uzimali ulje jetre bakalara i 10% iz placebo-skupine, smanjilo uzimanje NSAR-a. Nije bilo razlike među skupinama u kliničkim parametrima upalne aktivnosti reumatoidnog artritisa.<sup>30</sup> To pokazuje da, osim visine doze, i trajanje uzimanja ima značenje za konačni ishod redukcije potrebe za NSAR-ima. Tako je u ispitivanju Belcha i suradnika, u onih koji su uzimali 240 mg EPA-e na dan i 450 mg  $\gamma$ -linolenske kiseline, tijekom jedne godine došlo do znatnog smanjenja ili prestanka uzimanja NSAR-a.<sup>31-33</sup>

Pregledom rezultata mnogih studija, može se zaključiti da je potreba za visokim dozama nesteroidnih protuupalnih lijekova manja uz suplementaciju omega-3 masnih kiselina, a moguće je čak i obustaviti uzimanje NSAR-a, bez kliničkoga pogoršanja bolesti. To je vrijedno opažanje i može pomoći u onih koji dugotrajno trebaju uzimati visoke doze nesteroidnih antireumatika ili imaju neke od blažih oblika nepodnošenja uzimanja lijeka.

#### SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS (SLE)

Sustavni je eritemski lupus autoimunosna bolest s karakterističnim stvaranjem autoantitijela prema komponentama stanične jezgre, uz vrlo raznolika klinička očitovanja. Očituje se mnoštvom subjektivnih i kliničkih znakova, najčešće na koži, zglobovima i visceralnim organima, a može zahvatiti bubrege, pluća, živčani sustav i serozne membrane.

Literaturni podatci o učinku omega-3 masnih kiselina u sustavnom eritemskom lupusu su skromni. U nekim studijama male veličine uzorka, navodi se pozitivan učinak na upalni proces i bol u zglobovima. Nema

velikih, kvalitetnih studija koje su uspoređivale učinak omega-3 masnih kiselina na aktivnost bolesti, utjecaj na lupusni nefritis ili učinak suplementacije na imunosupresivne lijekove.<sup>34</sup>

#### SPONDILOARTRITISI

Spondiloartritisi su skupina bolesti u koju ubrajamo ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis, odnosno spondilitis, uz upalnu bolest crijeva i nedefinirane spondilartropatije. Cilj je liječenja spriječiti napredovanje bolesti i upale, inhibicija strukturnih oštećenja, suzbijanje boli, održavanje funkcije i psihosocijalna podrška. Literaturnim pregledom primjene omega-3 masnih kiselina u AS-u, našao se manji broj studija. Jedna je studija Sundströma i suradnika na dvadeset i četiri bolesnika s AS-om, koji su nasumično primali bilo nisku (1,95 g omega-3 na dan) ili visoku dozu (4,55 g omega-3 na dan) omega-3 masne kiseline tijekom tri mjeseca. Pratili su se parametri aktivnosti bolesti, funkcionalna oštećenja, sedimentacije eritrocita i potrošnja lijekova. Osamnaest je bolesnika završilo studiju, po devet iz svake skupine. Bolesnici u skupini unosa visoke doze omega-3 masne kiseline, imali su znatno smanjenje aktivnosti bolesti mjereno indeksom aktivnosti bolesti u AS-u (BASDAI, p = 0,038), spram kontrolne skupine s niskom dozom. Drugi praćeni parametri nisu pokazivali statističku značajnost među ispitivanim skupinama.<sup>35</sup>

Za učinkovitost primjene omega-3 masnih kiselina u psorijazi i psorijatičnom artritisu postoji nekoliko kvalitetnih randomiziranih, kontroliranih studija.<sup>33,34</sup> Rezultati tih istraživanja koja ocjenjuju terapijsku korist unosa prehranbenoga ribljeg ulja proturječni su. Nije se dokazao znatan učinak na modulaciju upale ili na kožne promjene, kao ni prednost primjene uz konvencionalne lijekove i topične pripravke. Najnoviji rezultati pokazuju da riblje ulje uneseno parenteralno (intravenski) smanjuje simptome psorijaze bolje nego riblje ulje koje je uneseno peroralno ili čak topično.<sup>36</sup>

#### OSTEOPOROZA

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju, karakterizirana progresivnim gubitkom koštane mase po jedinici volumena, što povećava sklonost prijelomima, osobito kralježaka, podlaktice i vrata bedrene kosti. I kod osteoporoze nužna je ravnoteža proupalnih i protuupalnih citokina i hormona da bi se očuvale aktivnost i regulacija diferencijacije osteoblasta. Ravnoteža u tim sustavima ima središnje mjesto u patogenezi osteoporoze.<sup>34</sup> U liječenju osteoporoze, osnovni je cilj zaustaviti gubitak koštane mase i spriječiti nastanak prijeloma. Uz različite lijekove koji se danas primjenjuju za liječenje osteoporoze, odlučujuću ulogu ima prehrana, osobito vitamin D i kalcij. Dokazano je da nadoknada kalcija smanjuje gubitak koštane mase i broj prijeloma. Studije o utjecaju uzimanja suplemenata omega-3 masnih kiselina na osteoporozi pokazuju da omega-3 masne kiseline

moгу povećati razinu kalcija i poboljšati snagu kostiju. Masne su kiseline pokazale da pozitivno utječu na transport kalcija u crijevu i izlučivanje kalcija. U onih koji ne dobivaju dovoljno esencijalnih masnih kiselina (osobito EPA-e i  $\gamma$ -linolenske kiseline [GLA], omega-6 masne kiseline, postoji veća vjerojatnost da će imati veći gubitak koštane mase od onih s normalnim razinama tih masnih kiselina. U jednoj studiji, u žena starijih od 65 godina s osteoporozom, a koje su uzimale EPA-u i GLA-dodatak više od tri godine, zabilježen je manji gubitak koštane mase spram kontrolne skupine.<sup>36</sup> Povezanost uzimanja masnih kiselina i rizika za prijelom kuka promatrana je u studiji Farine i sur. 2011. godine.<sup>37</sup> Pratila se povezanost između unosa PUFA-e i rizika za prijelom kuka u starijih osoba s osteoporozom (N = 904) u Framingham-studiji osteoporoze. Praćena je incidencija prijeloma kuka u osoba prosječne dobi od 75 godina od 1988. do 2005. godine. Masne su se kiseline uzimale iz različitih izvora. Rezultati studije pokazuju da viši unos ALA-e ( $\alpha$ -linolenska kiselina) može smanjiti rizik za prijelom kuka u žena i muškaraca te da arahidonska kiselina (AA) može smanjiti rizik za prijelom kuka u muškaraca. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se povezoao unos omega-3 masnih kiselina s rizikom za prijelom kuka, jer nije bilo znatnije razlike između unosa suplemenata EPA-e, DHA-e + EPA-e ili konzumacije ribe.<sup>38</sup>

Zanimljive su i nedavne studije o pozitivnoj povezanosti između visokoga unosa omega-3 masnih kiselina, biljega koštane pregradnje i mineralne gustoće kostiju (BMD) u ljudi s osteoporozom.<sup>36,38</sup> To je dovelo

do interesa za unos omega-3 masnih kiselina kao nutritivnog čimbenika koji može smanjiti rizik za osteoporotične prijelome.

Na kraju se može reći da unos omega-3 i omega-6 masnih kiselina u kombinaciji s kalcijem, uz unos ALA-e u prehrani može imati pozitivan učinak na osteoporozu, iako zbog malog broja randomiziranih studija i heterogenosti studija, ne postoje čvrsti dokazi koji podupiru pozitivan odnos između omega-3 masnih kiselina u prevenciji i liječenju osteoporoze. Postoji potreba za daljnjim istraživanjem.

#### ZAKLJUČAK

Temeljem dokaza da omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline imaju niz protuupalnih učinaka, dokazanih u studijama na staničnim kulturama na životinjskim modelima i ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca te kliničkim ispitivanjima u različitim skupinama bolesnika, primjena omega-3 masnih kiselina s povišenim unosom EPA-e (oko 2 grama na dan) tijekom duljeg razdoblja, poželjna je terapijska kombinacija u osoba s artritismom u reumatskim bolestima. Interdisciplinarni pristup istraživanjima i nove spoznaje o učinkovitosti pružaju nadu za poboljšanje prognoze i funkcionalnog ishoda ranim uključivanjem terapije za sprječavanje bolesti, gdje bi omega-3 masne kiseline, brižnim odabirom, mogle imati svoje mjesto.

*Članak je, bez utjecaja na sadržaj, objavljen uz potporu tvrtke Oktal Pharma.*

## The effect of omega -3 fatty acids on the clinical course of arthritis

Zoja Gnjidić

Polyclinic for rheumatic diseases, physical medicine and rehabilitation „Dr. Drago Čop“, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Arthritis and osteoarthritis are the most common presentation of inflammatory and degenerative rheumatic diseases, which share common symptoms like pain, stiffness, functional failure and structural damage. Over the decades, there have been significant advances in the understanding, pathogenesis, diagnosis and possible treatment of these clinical conditions. Drugs are directed toward the modification of the course of the disease, and immunotherapy and immunomodulation have been shown to be a powerful therapeutic option. Many patients seek additional treatment options. Significant research has been conducted to assess the potential therapeutic effects of fish oil in many diseases and conditions, including arthritis. The cognition that omega-3 polyunsaturated fatty acids may be incorporated into the cell membrane, reducing the amount of arachidonic acid available for the synthesis of pro-inflammatory eicosanoids, and thus reducing the production of inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, interleukin-6 and others, considers it as a potential therapeutic possibility. Conducted research and scientifically substantiated results are important for assessing potential effects of omega-3 fatty acids, primarily in all chronic diseases that have inflammation as a key component in its pathology.

**KEY WORDS** arthritis; docosahexaenoic acid (DHA); eicosapentaenoic acid (EPA); krill oil; omega-3 fatty acids

#### LITERATURA

1. Nelson AE, Jordan JM. Clinical features of osteoarthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al., eds. Kelly's Textbook of Rheumatology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders. 2012;chap 99.
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377(9783):2115-26.
3. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, et al.; Arthritis Research UK Working Group on Complementary and Alternative Therapies for the Management of the Rheumatic Diseases. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(9):1707-13.
4. Harris WS. The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. Curr Cardiol Rep. 2010;12(6):503-8.
5. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta Med Scand. 1972;192(1-2):85-94.
6. Food and Agriculture Organisation of the United Nations. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Report of an Expert Consultation. Rome: FAO, 2010.
7. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. Pain. 2007;129(1-2):210-23.
8. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. Mol Neuro-

biol. 2011;44(2):203-15.

9. **Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the European Commission on the safety of „Lipid extracts from Euphausia superba“ as food ingredient.** The EFSA Journal. 2009;938:1-17.

10. **Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M.** The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients*. 2014;6(10):4058-73.

11. **Faber J, Berkhout M, Vos AP, et al.** Supplementation with a fish oil-enriched, high-protein medical food leads to rapid incorporation of EPA into white blood cells and modulates immune responses within one week in healthy men and women. *J Nutr*. 2011;141(5):964-70.

12. **James MJ, Gibson RA, Cleland LG.** Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):343S-8S.

13. **Krill oil.** Monograph. *Altern Med Rev*. 2010;15(1):84-6.

14. **Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, et al.** Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*. 2011;46(1):37-46.

15. **Winther B, Hoem N, Berge K, Reubsæet L.** Elucidation of phosphatidylcholine composition in krill oil extracted from *Euphausia superba*. *Lipids*. 2011;46(1):25-36.

16. **Rosenbaum CC, O'Mathúna DP, Chavez M, Shields K.** Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Altern Ther Health Med*. 2010;16(2):32-40.

17. **Calder PC.** N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1505S-1519S.

18. **Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W.** Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum*. 1990;33(6):810-20.

19. **Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G.** An exper-

imental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(3):208-14.

20. **Kolahi S, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh S, et al.** Fish oil supplementation decreases serum soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin ratio in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2010;43(6):576-80.

21. **Bahadori B, Uitz E, Thonhofer R, et al.** Omega-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(2):151-5.

22. **Ierna M, Kerr A, Scales H, Bet al.** Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:136-41.

23. **Curtis CL, Rees SG, Little CB, et al.** Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1544-53.

24. **Deutsch L.** Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(1):39-48.

25. **Fetterman JW Jr, Zdanowicz MM.** Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(13):1169-79.

26. **Rees D, Miles EA, Banerjee T, et al.** Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):331-42.

27. **Park Y, Lee A, Shim SC, et al.** Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1367-72.

28. **Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al.** Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum*. 1990;33(6):810-20.

29. **Calder PC.** Fatty acids and inflammation: the

cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol*. 2011;668 Suppl 1:S50-8.

30. **Cleland LG, Caughey GE, James MJ, Proudman SM.** Reduction of cardiovascular risk factors with long-term fish oil treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(10):1973-9.

31. **James M, Proudman S, Cleland L.** Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):316-23.

32. **Galarraza B, Ho M, Youssef HM, et al.** Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):665-9.

33. **Belch JJ, Ansell D, Madhok R, et al.** Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(2):96-104.

34. **MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, et al.** Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;(89):1-4.

35. **Sundström B, Stålnacke K, Hagfors L, Johansson G.** Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):359-62.

36. **Orchard TS, Pan X, Cheek F, et al.** A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S253-60.

37. **Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, et al.** 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.

38. **Maggio M, Artoni A, Lauretani F, et al.** The impact of omega-3 fatty acids on osteoporosis. *Curr Pharm Des*. 2009;15(36):4157-64.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

prim. mr. sc. Zoja Gnjudić, dr. med.  
Primorska 31, 10000 Zagreb  
E-mail: zoja.gnjudic@gmail.com  
Telefon: + 385 1 3775 305