

Wybrane suplementy diety stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS)

Selected dietary supplements for treating osteoarthritis

Arkadiusz Jańczyk¹, Marek Sawczuk²

¹ Oddział Zabezpieczenia Garnizonu Stołecznego, Ambulatorium Jednostki Wojskowej Nr 6021

² Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku, Wydział Turystyki i Rekreacji, Pracownia Medycyny Fizycznej

Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS, osteoartroza), jest przewlekłą i upośledzającą stawy chorobą. W stosunku do leczenia farmakologicznego, zauważa się znaczący wzrost spożycia suplementów diety celem złagodzenia objawów bólowych towarzyszących chorobie. Celem artykułu jest przedstawienie nowych form wspomagania leczenia ChZS za pomocą stosowania suplementów diety zawierające składniki naturalne. Pomimo niewielkiej liczby wiarygodnych badań naukowych dotyczących stosowania suplementów diety w ChZS, zaleca się doustne stosowanie ekstraktu z ostryżu długiego (*Curcuma longa*) zawierające kurkuminę (np. Theracurmin®), ekstraktu z *Boswellia serrata* (np. Aflapin®, 5-Loxin®) czy też ekstraktu z sosny nadmorskiej (*Pinus pinaster*, np. Pycnogenol®). Wyniki badań wskazują na zmniejszenie się dolegliwości bólowych oraz poprawę funkcjonowania pacjenta w trakcie i po zakończeniu suplementacji powyższymi związkami. (*Farm Współ* 2019; 12: 29-35)

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, suplementy, *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, *Pinus pinaster*

Summary

Osteoarthritis is a chronic and disabling joint disease, which, according to the clinical trials, is limited by effective pharmacological treatment. In relation to pharmacological treatment, a significant increase in the consumption of dietary supplements is observed to relieve the pain symptoms accompanying the disease. The aim of the article is to present new forms of supporting osteoarthritis treatment using dietary supplements containing natural ingredients. Despite the low quality of available studies, regarding the use of dietary supplements in osteoarthritis, oral use of *Curcuma longa* extract (e.g. Theracurmin®), *Boswellia serrata* extract (e.g. Aflapin®, 5-Loxin®) as wells as *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) is recommended. (*Farm Współ* 2019; 12: 29-35)

Keywords: osteoarthritis, dietary supplements, *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, *Pinus pinaster*

Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS, osteoartroza) jest dynamicznie postępującym schorzeniem o etiologii wieloczynnikowej. Jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą układu mięśniowo-szkieletowego u osób w średnim lub starszym wieku na całym świecie. Zmiany zwyrodnieniowe częściej obserwuje się u kobiet niż u mężczyzn, w szczególności w obrębie stawu kolanowego, biodrowego, kręgosłupa i drobnych stawów rąk [1].

Szacuje się, że w USA na ChZS choruje około 27 mln ludzi, natomiast na całym świecie jest to około 135 mln ludzi (z czego 80% to osoby po 65 roku

życia) [2]. Według danych amerykańskich w obrazie radiologicznym zmiany typowe dla choroby zwyrodnieniowej, u osób powyżej 45 roku życia, stwierdza się, w przypadku stawów rąk, u ok. 44% kobiet i 38% mężczyzn, natomiast w przypadku stawów kolanowych u 19% badanych [2]. Badania ankietowe przeprowadzone w Polsce, w roku 2014 przez Główny Urząd Statystyczny wskazują, iż prawie 50% kobiet i 30% mężczyzn w wieku powyżej 60 lat jest dotkniętych ChZS – osteoartroza jest u nich odpowiednio drugim i trzecim najczęściej występującym schorzeniem [3]. Wiele czynników leży u podstaw ChZS, są to m.in. czynniki genetyczne (np. mutacja genu *COL2A1*

kodującego łańcuchy α1 kolagenu typu II), zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne (np. syndrom metaboliczny, cukrzyca typu 2), nadwaga/otyłość, płeć żeńska, wiek powyżej 40 roku życia [4]. Obserwuje się także zależność między przyjmowanymi makro- i mikroskładnikami pożywienia a wystąpieniem ChZS. Dieta bogata w tłuszcze, w szczególności w nasycone kwasy tłuszczowe (NKT), nadmierne spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) n-6 (np. kwas linolowy i arachidonowy) w stosunku do WNKT n-3 (np. kwas dokozaheksaenowy; DHA) i eikozapentaenowy; EPA) a także niska podaż witamin (w szczególności mającej silne właściwości antyoksydacyjne witaminy E oraz witamin D i K) koreluje ze zwiększonym ryzykiem ChZS [5]. Ponadto, czynniki mechaniczne związane z przeciążeniem i uszkodzeniem stawu takie jak: urazy, mikrourazy, złamania i nieprawidłowy wzrost kości, uszkodzenia więzadeł prowadzące do niestabilności stawu istotnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia ChZS [1,4]. W rozwoju choroby istotną rolę odgrywają zmiany morfologiczne, biochemiczne i molekularne chrząstki zbudowanej z chondrocytów i macierzy pozakomórkowej oraz innych tkanek stawowych. Obserwuje się zaburzenie równowagi między proteinazami i anty-proteinazami, poprzez stymulowane interleukiną 1 (IL-1) i czynnikiem martwicy nowotworu α (TNF-α) zwiększenie syntezy m.in. metaloproteinaz macierzy (MMP) biorących udział w degradacji tkanek stawowych w stosunku do tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP). Następują także zmiany składu chrząstki stawowej na skutek spadku zawartości wody i utraty proteoglikanów oraz tworzenia nowych proteoglikanów o krótszych łańcuchach glikozaminoglikanów oraz mniejszej zdolności wiązania kwasu hialuronowego, co w konsekwencji prowadzi do rozmiękczenia, zwłóknienia, oraz ubytku chrząstki stawowej. Jednocześnie dochodzi do sklerotyzacji warstwy podchrzęstnej, powstawania wyrostki kostnych (osteofitów) i geod kostnych które mogą ograniczać ruchomość stawu i prowadzić do przedwczesnej niepełnosprawności ruchowej. Chorobie towarzyszy postępujący stan zapalny (proces fagocytozy fragmentów chrząstki stawowej i kości, zapalenie błony maziowej stawów), a także ból, sztywność stawów, trzeszczenie, osłabienie i ograniczenie ruchomości stawów [1,4].

Pomoc w chorobie skupia się na leczeniu objawowym, m.in. poprzez stosowanie metod chirurgicznych, fizjoterapeutycznych czy też farmakologicznych.

Ze względu na fakt, iż jednym z głównych objawów występujących w przebiegu ChZS jest ból, reumatolodzy oraz lekarze podstawowej opieki zdrowotnej zapisują pacjentom niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub/i paracetamol. Jednakże wybór odpowiedniego leku oraz dopasowanie optymalnej jego dawki jest kluczowy dla skutecznego złagodzenia objawów bólowych. Stwierdzono m.in., że jednymi z najbardziej skutecznych NLPZ stosowanych w ChZS są koksycyb, w szczególności rofekoksyb (lek wycofany z lecznictwa) i etorykoksyb oraz diklofenak (ten ostatni przyjmowany jednak w maksymalnych dopuszczalnych dawkach dobowych). Wyniki badań wskazują jednocześnie na niską skuteczność łagodzenia objawów bólowych z wykorzystaniem paracetamolu [6]. Dlatego też, suplementy diety definiowane jako środki spożywcze, których celem jest uzupełnienie normalnej diety, będące skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, przyjmowane doustnie w postaci kapsułki, tabletki lub płynu są coraz częściej rozpatrywane przez pacjentów z ChZS jako alternatywne środki wspomagające leczenie [7]. Pacjenci z ChZS najczęściej stosują produkty zawierające kwasy tłuszczowe omega-3 (tj. olej rybi/olej z kryla), glukozaminę, chondroitynę, witaminy, metylosulfonilometan (MSM), kwas hialuronowy i kurkuminę [8]. Pomimo dostępnych informacji na temat tych produktów, skuteczność ich działania w dużej mierze nie jest poparta wynikami badań naukowych. Pacjenci z ChZS często szukają u lekarzy, przyjaciół lub rodziny porady na temat wyboru najbardziej skutecznego suplementu diety wspomagającego leczenie ChZS. Ze względu na aktualizowany i pogłębiany wciąż stan wiedzy odnośnie skuteczności stosowania wybranych suplementów w ChZS, zalecenia takie mogą się różnić w czasie. Dobrym przykładem zmiany rekomendacji suplementów stosowanych w ChZS są lekarze rodzinni z Australii. W 2006 roku rekomendowali oni stosowanie glukozaminy i/lub chondroityny u 39% pacjentów z ChZS, natomiast w roku 2013 roku był to już poziom 13%. Związane było to najprawdopodobniej ze zwiększeniem się świadomości lekarzy rodzinnych co do nieskuteczności działania powyższych suplementów w ChZS [9]. Rozbieżności w zaleceniach dotyczących stosowania suplementów w ChZS, które można zaobserwować na przykładzie wytycznych różnych organizacji ze Stanów Zjednoczonych (ang. *American Academy of Family Physicians, American College of*

Rheumatology), w połączeniu z różnicami w praktyce klinicznej, mogą powodować trudności w wyborze najskuteczniejszego suplementu diety wspomagającego leczenie ChZS [10,11].

Celem poniższego artykułu jest przedstawienie wybranych suplementów stosowanych w ChZS, które są obecne na rynku suplementów bazując na wiarygodnych wynikach badań naukowych.

Ekstrakt z ostryżu długiego (*Curcuma longa*)

Ostryż długi (*C. longa*) zwany także kurkumą długą i jego pochodne były stosowane od tysięcy lat w medycynie naturalnej m.in. Ayurveda (system medycyny indyjskiej) w leczeniu stanów zapalnych [12]. Kurkumina będąca polifenolowym organicznym związkiem chemicznym zbudowanym z dwóch reszt feruloilowych, jest najważniejszym aktywnym składnikiem ostryżu długiego. Liczne badania potwierdziły, że kurkumina hamuje proliferację komórek oraz indukuje apoptozę, wykazuje także właściwości anty-angiogenne, przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne i przeciwzapalne [13]. Jest ona zmiataczem reaktywnych form tlenu (RFT) jak również reaktywnych form azotu (RFA), w tym rodnika ponadtlenkowego i hydroksylowego a także dwutlenku azotu. Hamuje peroksydację lipidów oraz oksydacyjne uszkodzenia tkanek. Istnieje silna zależność pomiędzy odpowiedzią komórki na stres oksydacyjny a indukcją stanu zapalnego. Ponieważ RTF pośredniczą w produkcji prostaglandyn i cytokin prozapalnych, kurkumina wykazuje aktywność przeciwzapalną poprzez hamowanie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który m.in. reguluje ekspresję genów cytokin prozapalnych takich jak IL-1, IL-6, IL-8 oraz chemokin. Kurkumina obniża również syntezę TNF- α , który jest głównym induktorem NF- κ B, a także obniża syntezę cyklooksygenazy (COX-2), kluczowego enzymu zaangażowanego w produkcję prostaglandyn oraz hamuje syntezę 5-lipooksygenazy (ALOX5) [14,15].

Uważa się, że kurkumina ma działanie terapeutyczne w zmianach zwyrodnieniowych stawów poprzez zmniejszenie syntezy mediatorów stanu zapalnego oraz dzięki właściwościom antyoksydacyjnym i antykatabolicznym [16]. Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kurkuminy wskazują, iż jest ona słabo biodostępna [17]. W celu zwiększenia biodostępności kurkuminy, obecnie coraz częściej suplementy zawierające pochodne kurkumy przygotowywane są

z wykorzystaniem liposomów, miceli, kompleksów fosfolipidowych i dodatku piperyny, a także nanotechnologii polegających na enkapsulacji kurkuminy w różnego typu nanocząsteczki [18]. Jednym z suplementów zawierających kurkuminę wytworzonych z wykorzystaniem nanocząstek koloidowych, mających jedną z najwyższych obecnie na rynku biodostępność oraz aktywność fizjologiczną popartą badaniami klinicznymi jest Theracurmin®. Badania z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych wykazały, że pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia Theracurmin® we krwi od czasu (AUC) po jego dożołądkowym podaniu (w dawkach 50 i 300 mg/kg masy ciała zwierząt) było ponad 40-krotnie wyższe niż w przypadku tych samych dawek kurkuminy podanych zwierzętom w postaci proszku. Badania u ludzi potwierdziły wysoką biodostępność Theracurmin® - AUC u osób, którym doustnie podano 30 mg kurkuminy w postaci Theracurmin® było ponad 27-krotnie wyższe niż u osób, które zażyły 30 mg kurkuminy w postaci niezmodyfikowanej [19].

Jak dotąd ocena skuteczności stosowania preparatu Theracurmin® u chorych na ChZS została opisana w publikacji Nakagawa i wsp. [20]. Badaniu o charakterze prospektywnym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą placebo poddano grupę 50 pacjentów z II° i III° ChZS wg skali Kellegrena-Lawrence'a. Theracurmin podawano w dawce 2 kapsułek 3 x dziennie (co odpowiadało 180 mg kurkuminy na dobę) przez 8 tygodni. W celu złagodzenia dolegliwości bólowych w trakcie trwania eksperymentu pacjentom, na żądanie, ordynowano NLPZ w postaci celekoksylu w dawce 200 mg dziennie w podaniu doustnym. Dodatkową formą terapii przeciwbólowej było stosowanie plastrów przeciwbólowych. Przed rozpoczęciem eksperymentu oraz po jego zakończeniu analizowano parametry biochemiczne, a także szacowano ból i funkcjonowanie fizyczne pacjentów na podstawie indeksu *Japanese Knee Osteoarthritis Measure* (JKOM) skali wzrokowo-analogowej (ang. *Visual Analog Scale*; VAS) oraz potrzebę stosowania niesteroidowych NLPZ. Po zakończeniu badania stwierdzono istotne statystycznie niższe wartości skali VAS bólu stawu kolanowego spowodowanego zmianami zwyrodnieniowymi w grupie przyjmującej Theracurmin® w porównaniu do grupy placebo. Po 8 tygodniach suplementacji Theracurmin®, u pacjentów obniżyła się też istotnie potrzeba stosowania celekoksylu. Nie stwierdzono jednocześnie działań niepożądanych stosowania preparatu [20].

Innym preparatem zawierającym kurkuminę, którego skuteczność oceniano w leczeniu chorych na ChZS był C3-complex®. Związek ten zawiera dodatek piperyny, która znacząco zwiększa biodostępność kurkuminy po podaniu doustnym [21]. Badaniem o charakterze prospektywnym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą mającym na celu ocenę skuteczności klinicznej kurkuminy w postaci C3-complex® w ChZS objęto 53 chorych. Pacjenci podzieleni na dwie grupy przyjmowali: 1) C3-complex® w ilości 1500 mg na dobę lub 2) *placebo* przez okres 6 tygodni. Miarę efektywności suplementacji C3-complex® stanowiły zmiany liczbowe w skalach WOMAC (ang. The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), VAS i indeksie Lequesne'a. Po zakończeniu eksperymentu stwierdzono zależność pomiędzy przyjmowaniem kurkuminy w postaci C3-complex® a zmniejszeniem wartości liczbowych wyników w skalach WOMAC, VAS oraz indeksie Lequesne'a w porównaniu z grupą *placebo*. W odniesieniu do skali WOMAC stwierdzono znaczącą poprawę związaną ze zmniejszeniem odczuwanego bólu i funkcjonowaniem fizycznym pacjentów jednakże nie stwierdzono takiej zależności dla podskali oceniającej sztywność stawu kolanowego. W eksperymencie pacjenci nie zgłaszali żadnych poważniejszych działań niepożądanych; stwierdzono jedynie łagodne objawy żołądkowo-jelitowe porównywalne dla obu grup [21].

Ekstrakt z *Boswellia serrata*

B. serrata (Kadziłła, kadziłłowiec) jest gatunkiem drzewa, które rośnie głównie na suchych i górzystych obszarach Afryki Północnej, Indii oraz Bliskim Wschodzie. Ekstrakt z żywicy pochodzący z drzewa kadziłłowca, jest używany od tysiącleci m.in. w hinduskiej medycynie ludowej do leczenia różnych schorzeń [22]. Ekstrakt z *B. serrata* zawiera wiele aktywnych składników takich jak mono-, di-, tri-, tetracykliczne kwasy triterpenowe oraz pentacykliczne kwasy triterpenowe takie jak kwas β -bosweliowy, kwas acetylo- β -bosweliowy, kwas 11-keto- β -bosweliowy oraz kwas acetylo-11-keto- β -bosweliowy (AKBA). Badania *in vitro* oraz z wykorzystaniem modeli zwierzęcych wykazują, że kwasy bosweliowe, z których AKBA wykazuje najsilniejsze działanie, hamują syntezę ALOX5 katalizującego powstanie kwasu 5-hydroksyeikozatetraenowego (5-HETE), będącego prekursorem leukotrienów (m.in. takich jak prozapalne leukotrieny

B4) modulujących procesy zapalne [23]. Badania *in vitro* wskazują także na hamujące działanie AKBA w stosunku do TNF- α , IL-1 β , kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) a także metaloproteinaz, które są zaangażowane w remodeling macierzy zewnątrzkomórkowej [24].

Standardowo w suplementach diety zawierających ekstrakty z *B. serrata* znajduje się od 2-3% AKBA. Jednocześnie badania *in vitro* analizujące właściwości farmakokinetyczne AKBA wskazują na słabą biodostępność tego związku ze względu na niedostateczną wchłanianiałość w układzie pokarmowym i nasilony metabolizm AKBA. Wpływa to ostatecznie na ograniczoną skuteczność przeciwzapalną produktów bazujących na ekstraktach z *B. serrata*. W celu zwiększenia biodostępności AKBA, na rynku suplementów diety są od niedawna dostępne także preparaty z *B. serrata* zawierające AKBA o wyższym stężeniu niż standardowe wartości [25].

Przegląd prac oryginalnych pozwolił na identyfikację co najmniej 3 eksperymentów, w których wykorzystywano dwa opatentowane ekstrakty z *B. serrata* takie jak: Aflapin® (standaryzowany na zawartość 20% AKBA) oraz 5-Loxin® (standaryzowany na zawartość 30% AKBA) [24,26-27].

W eksperymencie zaproponowanym przez Sengupta i wsp. [24], badaniu o charakterze prospektywnym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą *placebo* poddano grupę 60 osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którzy podzieleni na podgrupy otrzymywali doustnie przez okres 90 dni: 1) 100 mg 5-Loxin® dziennie (n = 20), 2) 100 mg Aflapin® dziennie (n = 20) oraz 3) *placebo* (n = 20). W trakcie badania oraz po jego zakończeniu analizowano parametry biochemiczne oraz szacowano ból oraz funkcjonowanie fizyczne pacjentów na podstawie indeksu Lequesne'a i skal WOMAC i VAS. Po zakończeniu eksperymentu stwierdzono, że zarówno Aflapin® jak i 5-Loxin® istotnie statystycznie korelują ze znaczącą poprawą wartości w skalach bólu a także poprawą funkcjonowania fizycznego pacjentów w porównaniu do osób przyjmujących *placebo*. Jednocześnie nie zaobserwowano działań niepożądanych suplementacji zarówno dla Aflapin® jak i 5-Loxin®. Odnotowano jednakże wyższą skuteczność suplementacji Aflapin® u chorych z ChZS obrazowaną większym obniżeniem wartości wyników skali VAS, WOMAC i indeksu Lequesne'a w porównaniu do odpowiadających im wartości

uzyskanych dla grupy pacjentów suplementowanych 5-Loxin® [24]. Wyniki przedstawionych powyżej badań zachęciły autorów do przeprowadzenia serii eksperymentów z wykorzystaniem modeli zwierzęcych oraz hodowli komórkowych [25]. Wykazały one, że Aflapin® rzeczywiście charakteryzuje się silniejszymi właściwościami przeciwzapalnymi i przeciwartretycznymi niż 5-Loxin®. Zaobserwowano bowiem lepszą biodostępność AKBA u zwierząt laboratoryjnych pochodzącą z Aflapin® niż 5-Loxin® (wyższe o ponad 50% stężenie AKBA w surowicy szczurów Wistar, którym dożyłdkowo ordynowano oba związki w pojedynczym podaniu, w ekwiwalentnych dawkach 6 mg AKBA). Badania *in vitro* wskazywały także na większy o prawie 15% potencjał hamujący Aflapin® (IC₅₀ 44,736 ng/ml) w stosunku do m.in. MMP-3 w odniesieniu do 5-Loxin® (IC₅₀ 52,528 ng/ml) [24].

Ekstrakt z kory sosny nadmorskiej (*Pinus pinaster*)

Ekstrakt z kory sosny nadmorskiej (*P. pinaster*) jest mieszaniną polifenoli roślinnych o różnorodnych efektach biologicznych i klinicznych. Obecnie najbardziej rozpowszechnionym ekstraktem z sosny nadmorskiej jest Pycnogenol®, standaryzowany na zawartość 70 ± 5% procyanidyn, złożonych głównie z katechin i epikatechin w formie polimerów o różnym stopniu polimeryzacji (głównie proantocyanidina B1 – epikatechina-(4β→8)-katechina) oraz kwasów fenolowych, kwasów cynamonowych i ich glikozydów, a także taksyfoliny [28]. Należy zaznaczyć, że pierwotnie nazwa pyknogenol stosowana była do określenia klasy flawonoidów, w szczególności związków złożonych z flawano-3-olu i jego pochodnych [29].

Ekstrakt kory sosny morskiej wywiera działanie przeciwutleniające oraz przeciwzapalne zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Procyanidyny zawarte w Pycnogenolu® wykazują silne działanie przeciwutleniające, m.in. poprzez formowanie rodników fenoksylowych, ich terminację oraz chelatowanie metali odpowiedzialnych za katalizowanie utleniania lipidów [30]. Badania *in vitro* wykazały, iż Pycnogenol® ma właściwości hamujące kaskadę fosforylacji poprzez blokowanie MAPK w komórkach poddanych stresowi oksydacyjnemu [31]. Zaobserwowano również, że Pycnogenol® ma właściwości redukcji stanu zapalnego poprzez obniżenie aktywności MAPK (SAPK/JNK, ERK1/2 i p38 MAPK) oraz ekspresji syntezy tlenu azotu (iNOS) oraz COX-2 [32]. Badania potwierdziły

także właściwości hamujące Pycnogenolu® w stosunku do metaloproteinaz, w szczególności MMP-1, MMP-3 i MMP-9 [33].

Poszczególne składniki Pycnogenolu®, m.in. katechina, kwas kawowy i ferulowy, taksyfolina są szybko wchłaniane w przewodzie pokarmowym i pojawiają się w krwioobiegu już po ok. 30 minutach od spożycia, pozostając tam przez co najmniej 14 godzin [34]. Aktywne metabolity takie jak delta-(3,4-dihydroksyfenilo)-gamma-walerolakton (M1) wytwarzane przez mikroflorę jelitową w przewodzie pokarmowym z oligomerycznych procyanidyn pojawiają się we krwi 6 h po spożyciu i pozostają przez co najmniej 14 godzin. Stwierdzono, że metabolity te wykazują silniejsze od prekursora (katechiny) działanie hamujące w stosunku do metaloproteinaz (w szczególności do MMP-9).

Badania nad zastosowaniem Pycnogenolu® w chorobie zwyrodnieniowej opisano dotychczas w co najmniej 5 eksperymentach [35-39].

Celem badania o charakterze prospektywnym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą *placebo* zaproponowanym przez Belcaro i wsp. [37] było zbadanie skuteczności suplementacji Pycnogenolem® pacjentów z ChZS. Osoby suplementowane otrzymywały doustnie 100 mg Pycnogenolu® w dawce dziennej przez 3 miesiące. Miare efektywności suplementacji ekstraktem z sosny nadmorskiej stanowiły zmiany wartości w skali WOMAC, analiza sprawności ruchowej w postaci zmian dystansu przebytego na bieżni elektrycznej oraz potrzeba użycia NLPZ. Po zakończeniu eksperymentu stwierdzono istotne statystycznie obniżenie wartości globalnej skali WOMAC o 56% w grupie suplementowanej (n = 77) w stosunku do grupy *placebo* (n = 79; obniżenie o 9,6%). Zaobserwowano także istotne statystycznie wydłużenie przebytego dystansu w grupie badanej (68 m na początku badania, 198 m po jego zakończeniu) w stosunku do grupy kontrolnej (wzrost z 65 m do 88 m). Odnotowano również obniżenie o 58% potrzeby zażywania NLPZ w grupie suplementującej w stosunku do grupy *placebo* (obniżenie o 1%), a także spadek odsetka osób z obrzękiem stóp w grupie przyjmującej Pycnogenol® (80%) w stosunku do grupy kontrolnej (1%).

Należy również przybliżyć wyniki najnowszego eksperymentu analizującego podłoże molekularne zmian zachodzących w tkankach pacjentów suplementowanych Pycnogenolem® [39]. Badaniem objęto 33 pacjentów z zaawansowaną ChZS, którzy zostali

zakwalifikowani do alloplastyki stawu kolanowego. Pacjentów podzielono na dwie grupy – pierwsza (16 pacjentów) otrzymywała 100 mg Pycnogenolu® dwa razy dziennie, druga stanowiła grupę kontrolną (17 pacjentów) i otrzymywała *placebo* przez okres 3 tygodni przed operacją. Podczas zabiegu chirurgicznego od wszystkich pacjentów pobrano chrząstkę i płyn stawowy oraz surowicę. Następnie w chondrocytach pacjentów analizowano ekspresję genów będących markerami homeostazy chrząstki stawowej, a także badano mediatory stanu zapalnego oraz metabolizmu chrząstki w próbach płynu stawowego i surowicy.

Stwierdzono, iż pacjenci suplementowani Pycnogenolem® wykazywali istotnie statystyczny niższy poziom ekspresji genów takich jak *MMP3*, *MMP13* i *IL1B*, będących markerami degradacji chrząstki stawowej. Dodatkowo, zaobserwowano, że stężenie metaloproteinazy ADAMTS-5 (ang. *a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 5*) w surowicy pacjentów poddanych suplementacji ekstraktem z sosny nadmorskiej było znacząco niższe niż w grupie *placebo*. Autorzy eksperymentu podkreślają, że jest to pierwszy raport opisujący pozytywne efekty suplementacji Pycnogenolem® na poziomie komórkowym w ChZS, a uzyskane wyniki przyczyniają się do wyjaśnienia wpływu związków zawartych w ekstrakcie z sosny nadmorskiej na kliniczne efekty obserwowane we wcześniejszych badaniach dotyczących analizy skuteczności suplementacji Pycnogenolem® w chorobie zwyrodnieniowej stawów [39].

Podsumowanie

Powyżej przedstawiono trzy suplementy diety, dla których znaleziono racjonalne podstawy naukowe dotyczące skuteczności suplementacji w ChZS. W powyższym opracowaniu nie brano pod uwagę powszechnie obecnych na rynku suplementów zawierających np. glukozaminę, chondroitynę, oleje rybne itd. z uwagi na dużą liczbę niejednoznacznych wyników badań dotyczących ich stosowania w ChZS oraz obserwowany wzrost odejścia od ich rekomendacji przez lekarzy. Dla osób szukających nowych form wspomagających leczenie ChZS, środki takie jak ekstrakt z ostryżu długiego zawierające kurkuminę (np. Theracurmin®), ekstrakt z *B. serrata* (np. Aflapin®, 5-Loxin®) czy też ekstrakt z sosny nadmorskiej (np. Pycnogenol®), mogą być dobrym rozwiązaniem, biorąc pod uwagę krótki czas ich stosowania: od 6 do 12 tygodni. Wyniki badań wskazują bowiem na zmniejszenie się dolegliwości bólowych oraz poprawę funkcjonowania pacjenta w trakcie i po zakończeniu suplementacji przy jednoczesnym braku poważniejszych efektów ubocznych stosowania opisanych suplementów.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marek Sawczuk

Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku
ul. Kazimierza Górskiego 1; 80-336 Gdańsk

☎ (+48 58) 554 71 25

✉ sawczuk_marek@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Klimiuk PA, Kurytliszyn-Moskal A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. W: Puszczewicz M (red). Wielka interna - reumatologia. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2016. Wyd. 2.
2. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39:1-19.
3. https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/24/1/1/ludnosc_w_wieku_60._struktura_demograficzna_i_zdrowie.pdf
4. Chojnacki M, Kwapisz A, Synder M, et al. Osteoartroza: etiologia, czynniki ryzyka, mechanizmy molekularne. Postepy Hig Med Dosw. 2014;68:640-52.
5. Thomas S, Browne H, Mobasher A, et al. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? Rheumatology (Oxford). 2018;57(suppl_4):iv61-iv74. doi: 10.1093/rheumatology/key011.
6. Da Costa B. R, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. The Lancet. 2017;390:21-33.
7. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/DietarySupplements-HealthProfessional/>, aktualizacja 16.09.2018 r.
8. Gregory PJ, Sperry M, Wilson AF. Dietary supplements for osteoarthritis. Am Fam Physician. 2008;77:177-84.
9. Basedow M, Williams H, Shanahan EM, et al. Australian GP management of osteoarthritis following the release of the RACGP guideline for the nonsurgical management of hip and knee osteoarthritis. BMC Res Notes. 2015;8:536.

10. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
11. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;85(1):49-56.
12. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curcumin": From kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(4):787-809.
13. Sikora-Polaczek M, Bielak-Żmijewska A, Sikora E. Molekularne i komórkowe mechanizmy działania kurkuminy - dobroczynny wpływ na organizm. *Post Bioch*. 2011;57(1):74-84.
14. Aggarwal BB, Shishodia S. Suppression of the nuclear factor- κ B activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1030:434-41.
15. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006;71:1397-421.
16. Peddada KV, Peddada KV, Shukla SK, et al. Role of Curcumin in Common Musculoskeletal Disorders: a Review of Current Laboratory, Translational and Clinical Data. *Orthop Surg*. 2015;7(3):222-31.
17. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:85-94.
18. Rahimi HR, Nedaieinia R, Sepehri Shamloo A, et al. Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *Avicenna J Phytomed*. 2016;6(4):383-98.
19. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull*. 2011;34:660-5.
20. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*. 2014;19(6):933-9.
21. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, et al. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Phytother Res*. 2014;28(11):1625-31.
22. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M. *Boswellia serrata*: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(6):349-69.
23. Poeckel D, Werz O. Boswellic Acids: Biological Actions and Molecular Targets. *Curr Med Chem*. 2006;13(28):3359-69.
24. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci*. 2010;7(6):366-77.
25. Sengupta K, Kolla JN, Krishnaraju AV, et al. Cellular and molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of Aflapin $\text{\textcircled{O}}$: a novel *Boswellia serrata* extract. *Mol Cell Biochem*. 2011;354(1-2):189-97.
26. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):85.
27. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Study Evaluates the Early Efficacy of Aflapin $\text{\textcircled{O}}$ in Subjects with Osteoarthritis of Knee. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):615-22.
28. D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2010;81(7):724-36.
29. Masquelier J, Michaud J, Laparra J, et al. Flavonoides and pycnogenols. *Intern J Vit Nutr Res*. 1979;49:307-11.
30. Chowdhury WK, Arbee S, Debnath S, et al. Pycnogenol: A Miracle Component in Reducing Ageing and Skin Disorders. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2017;8:395.
31. Lee HH, Kim KJ, Lee OH, et al. Effect of pycnogenol $\text{\textcircled{O}}$ on glucose transport in mature 3T3L1 Adipocytes. *Phytother Res*. 2010;24:1242-9.
32. Peng YJ, Lee CH, Wang CC, et al. Pycnogenol attenuates the inflammatory and nitrosative stress on joint inflammation induced by urate crystals. *Free Radic Biol Med*. 2012;52:765-74.
33. Chowdhury N, Farooq T, Abdullah S, et al. Molecular Enzymology and Drug Targets Matrix Metalloproteinases (MMP), a Major Responsible Downstream Signaling Molecule for Cellular Damage-A Review. *Mol Enz Drug Tar*. 2016;2:3.
34. Grimm T, Skrabala R, Chovanová Z, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol*. 2006;6:4.
35. Farid R, Mirfeizi Z, Mirheidari M, et al. Pycnogenol supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutr Res*. 2007;27:692-7.
36. Cisár P, Jány R, Waczulíková I, et al. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res*. 2008;22(8):1087-92.
37. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, et al. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteo-arthritis Study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res*. 2008;22(4):518-23.
38. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, et al. Variations in C-reactive protein, plasma free radicals and fibrinogen values in patients with osteoarthritis treated with Pycnogenol. *Redox Rep*. 2008;13(6):271-6.
39. Jessberger S, Högger P, Genest F, et al. Cellular pharmacodynamic effects of Pycnogenol $\text{\textcircled{O}}$ in patients with severe osteoarthritis: a randomized controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):537.