

Ishrana i suplementacija u prevenciji osteoartritisa

Bojana Vidović*, Brižita Đorđević

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za bromatologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: e-mail: bojana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Optimalna ishrana u cilju održavanja idealne telesne mase uz odgovarajuću fizičku aktivnost ima značajnu ulogu u prevenciji degenerativnih oboljenja zglobova. Klinička ispitivanja su pokazala da gubitak povećane telesne mase smanjuje simptome i poboljšava kvalitet života pacijenata sa osteoartritisom (OA). Takođe, sve je veće interesovanje o uticaju pojedinih nutrijenata, posebno polinezasićenih masnih kiselina i vitamina D, kao i brojnih nenutritivnih biološki aktivnih sastojaka, na strukturna i funkcionalna oštećenja zglobova, kao i kontrolu bola kod OA. Najčešći sastojci dijetetskih suplemenata sa potencijalnim hondroprotektivnim delovanjem su: glukozamin, hondroitin-sulfat, S-adenozilmetionin, metilsulfonilmetan i dr, pojedinačno ili u kombinaciji. Međutim, ograničeni broj adekvatno dizajniranih randomizovanih kontrolisanih ispitivanja potvrdio je njihove simptomatske i strukturno modifikujuće efekte.

Ključne reči: omega-3 masne kiseline, vitamin D, glukozamin, hondroitin

Uvod

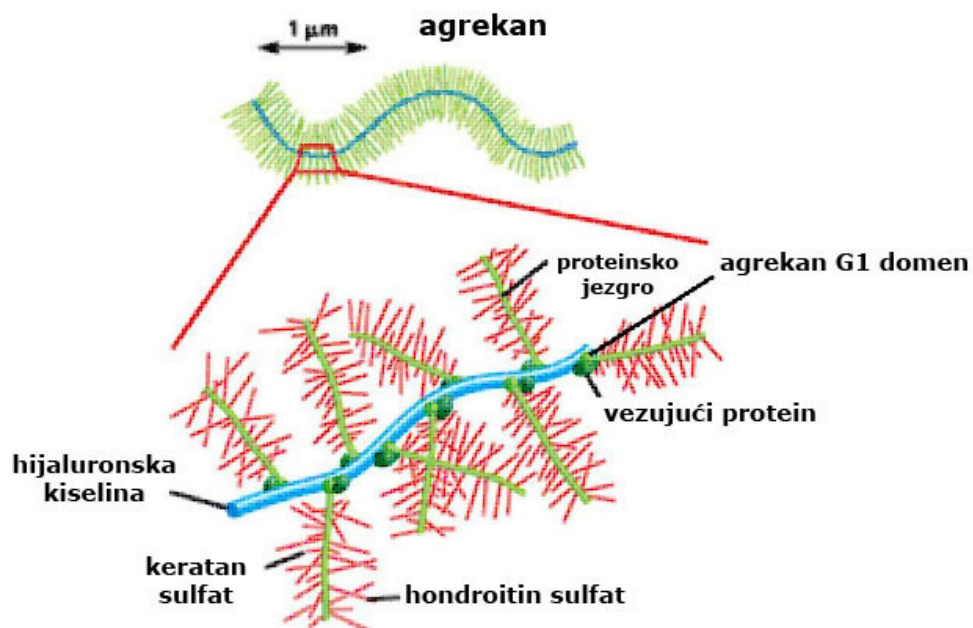
Osteoartritis (OA) je degenerativno oboljenje zglobova koje se karakteriše degradacijom zglobne hrskavice, omekšavanjem subhondralne kosti i formiranjem osteofita (1). Pored zdravstvenog značaja, smanjenje funkcionalne sposobnosti osoba sa OA koje dovodi do različitog stepena onesposobljenosti, predstavlja i značajan ekonomski problem (2). Zbog toga, sve veći broj istraživanja je usmeren na mogućnosti rane dijagnostike i prevencije OA.

Gojaznost je važan faktor rizika za sve vrste OA, a posebno za OA kolena i kuka. Pored mehaničkog opterećenja zglobova, gojaznost je povezana sa sistemskim metaboličkim poremećajima, kao i hroničnom inflamacijom niskog stepena, koji povećavaju rizik od nastanka bolesti (3). Preporuka za smanjenje prekomerne telesne mase i njeno održavanje, čini osnovu nefarmakološke terapije OA (4,5). Gubitak više od 10% prekomerne telesne mase povezan je sa značajnim smanjenjem bola, ukočenosti i poboljšanjem funkcije kolena (6).

Pored značaja ishrane u cilju postizanja i održavanja optimalne telesne mase, postoji sve veće interesovanje za potencijalno protektivno delovanje sastojaka hrane na zglobove (7). Naime, epidemiološka istraživanja su suboptimalni unos pojedinih nutrijenata povezale sa rizikom za nastanak i razvoj OA (8). Posebno značajan nutritivni aspekt predstavlja racionalna i bezbedna primena sve većeg broja dijetetskih suplemenata u primarnoj i sekundarnoj prevenciji OA (9).

Osobine zglobne hrskavice

Osnovne uloge zglobne hrskavice u sprečavanju trenja i smanjenju opterećenja na zglobove, omogućene su zahvaljujući njenoj specifičnoj strukturi. Hrkavicu čine: ekstracelularni matriks (ECM) i visoko specijalizovane ćelije-hondrociti, metaboličke aktivne ćelije koje su odgovorne za izgradnju i obnavljanje ECM. Glavne komponente ECM su: voda, kolagen, proteoglikani i nekolagenski proteini. Kolagen čini 60% čvrstog dela hrskavice. Glavna komponenta je kolagen tipa II (90-95%) koji formira fibrile isprepletane sa agregatima proteoglikana. Sastavljen je od tri polipeptidna lanca međusobno povezana kovalentnim vezama, i zbog ove trostruke heliks građe ima ulogu smicanja i zatezanja, što doprinosi stabilizaciji ECM. Proteoglikani su makromolekulska jedinjenja koja se sastoje iz proteinskog jezgra različite molekulske mase i različitog broja lanaca glukozaaminoglikana: hondroitin-sulfata i keratin-sulfata. Proteoglikani sadrže sulfatne i karboksilne grupe duž svojih lanaca. Negativni naboj bočnih lanaca privlači molekule vode formirajući visokohidrirani gel koji obezbeđuje elastičnost hrskavice. Proteoglikani sa hijaluronskom kiselinom su udruženi u kompleksnije strukture-agrekane (Slika 1). Agrekani zajedno sa kolagenom, čine čvstu poroznu ojačanu strukturu ECM (10).



Slika 1. Osnovne strukturne komponente zglobne hrskavice (10)

Figure 1. The structural components of articular cartilage (10)

Hrskavica nema krvnih, limfnih sudova i nerava. Ishrana hrskavice se vrši difuzijom hranjivih sastojaka (glukoza, derivati šećera, aminokiseline, vitamini i dr. kofaktori) iz sinovijalne tečnosti i subhondralne kosti.

Patofiziologija nastanka i razvoja osteoartritisa (OA) uključuje kompleksnu interakciju pro- i antiinflamatornih medijatora, koji dovode do poremećaja dinamičke ravnoteže između anaboličkih i kataboličkih procesa hrskavice. Proinflamatorni citokini (TNF- α i IL-1 β) indukuju aktivnost proteolitičkih enzima metaloproteinaza, inhibiraju sintezu proteoglikana i kolagenskih vlakana. Prema rezultatima *in vitro* istraživanja, kao i studija u eksperimentalnim modelima OA, povećana produkcija proinflamatornih citokina, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres, imaju značajnu ulogu u patofiziologiji OA (10-12).

Značaj pojedinih nutrijenata za održavanje strukture i funkcije zglobne hrskavice

Makronutrijenti

Polinezasićene masne kiseline (PMK) i njihovi dugolančani derivati su deo strukturnih lipida, prvenstveno fosfolipida ćelijskih i subćelijskih membrana, gde svojim fizičkim karakteristikama utiču na osobine fluidnosti i propustljivosti membrana. Pored strukturne uloge, PMK i njihovi dugolančani derivati se kao odgovor na različite signale, mogu oslobađati iz ćelijskih membrana i metabolički biotransformisati u ciklooksigenaznom i 5-lipooksigenaznom putu do eikozanoida koji imaju direktno regulatorno-modulatorno dejstvo. Eikozapentaenska kiselina (EPA) iz n-3 serije je u kompeticiji sa arahidonskom kiselinom (AA) n-6 serije, tako da povećan unos **n-3 PMK** može smanjiti produkciju proinflamatornih eikozanoida iz AA (13).

Prema rezultatima longitudinalne prospektivne Multicenter Osteoarthritis Study (MOST) studije, nizak nivo ukupnih n-3 PMK kao i dokozaheksaenske kiseline (DHA), je u inverznoj korelaciji sa stepenom oštećenja hrskavice kolena. Takođe, utvrđena je direktna povezanost između endogenih nivoa AA i sinovitisa (14). Predloženi mehanizmi kojima n-3 masne kiseline blagotvorno deluju na zglobove, vezuju se za regulaciju ekspresije gena uključenih u inflamatorne reakcije, smanjenu produkciju proinflamatornih eikozanoida i citokina koji stimulišu oslobađanje kolagenaza, matriks metaloproteinaza i dr. medijatora (12, 14). EPA i DHA su supstrati za sintezu lipidnih medijatora, kao što su resolvini, neuroprotektini i maresini koji imaju antiinflamatorno i analgetsko delovanje. Dodatni aspekt suplementacije ribljim uljem i n-3 PMK je redukcija simptoma depresije i anksioznosti, koje mogu uticati na funkcionalnu sposobnost obolelih od OA (15). Preporučene suplementirane doze ribljeg ulja za koje se pretpostavlja da mogu ispoljiti hondro- i sinovioprotektivno delovanje iznose 2-4 g EPA i DHA/dan (15). Međutim, rezultati nedavno sprovedene randomizovane, dvostruko slepe studije koja je obuhvatila 202 bolesnika sa OA kolena, nisu pokazali prednost primene visokih (4,5 g EPA i DHA) u odnosu na niske doze (0,45 g EPA i DHA) ribljeg ulja tokom 24 meseca. Iako je nakon 18 meseci zabeleženo poboljšanje WOMAC indeksa (**Western Ontario McMaster Osteo-Arthritis Index**) u obe interventne grupe, neočekivano bolji efekti su utvrđeni kod grupe koja je primala nižu dozu ribljeg ulja. U obe interventne grupe, nisu utvrđeni klinički značajni efekti u pogledu usporavanja degenerativnih promena zglobova (16).

Osim n-3 PMK, postoje podaci i o pozitivnom delovanju pojedinih PMK n-6 serije kao što je **γ -linolenska kiselina (GLA)** koja je zastupljena u većim količinama u semenu boraga, crne ribizle i noćurka. Pod dejstvom elongaze iz GLA nastaje dihomom- γ -linolenska kiselina (DGLA), koja je prekursor bioaktivnih eikozanoida, od kojih je

najznačajniji prostaglandin E1 (PGE₁) sa antiinflamatornim delovanjem. Iako pripada PMK n-6 serije, zbog svoje specifične hemijske strukture, GLA u organizmu se ne konvertuje do inflamatornih leukotrijena. Umesto toga, konvertuje se do 15-hidroksi-DGLA, koja inhibicijom aktivnosti 5-lipooksigenaze suprimira sintezu leukotrijena, medijatora zapaljenske reakcije. Takođe, postoje podaci da GLA i DGLA moduliraju imunski odgovor nezavisno od produkcije eikozanoida, direktnom stimulacijom aktivnosti T limfocita. Preporučene doze iznose 450-2000 mg GLA/dan (15).

Kolagen tip II predstavlja glavnu komponentu ECM i veći broj istraživanja je obuhvatio ispitivanje efekata suplementacije hidrolizatima kolagena u OA (17). Najzastupljenije aminokiseline kolagena su glicin i prolin. Pored toga što predstavljaju dodatni izvor ovih aminokiselina, istraživanja na miševima sa radioaktivno obeleženim kolagenim peptidima, pokazala su da se nakon intestinalne apsorpcije, mali peptidi poreklom iz hidrolizata kolagena akumuliraju u hrskavici i kostima i pretpostavlja se da deluju stimulatивно na sintezu kolagena od strane hondrocita (18). Iako su rezultati kliničkih studija kada su u pitanju pozitivni efekti suplementacije hidrolizatima kolagena kod OA nekonzistentni, zapaženo je da suplementacija sa 8 g hidrolizata kolagena dnevno dovodi do povećanja glicina i prolina u plazmi, dok se u cilju poboljšanja simptoma OA preporučuju dnevne doze od 12 g hidrolizata kolagena (17).

Mikronutrijenti

Vitamini i minerali, kao deo endogenog antioksidativnog zaštitnog sistema zglobova, kao i esencijalni kofaktori u metaboličkim procesima hondrocita, su od značaja za održavanje integriteta ECM. Prema rezultatima *in vitro* istraživanja, povećana produkcija reaktivnih kiseoničnih i/ili azotnih vrsta doprinosi smanjenoj sintezi kolagena (19). Analiza parametara oksidativnog statusa pokazala je značajno veći stepen lipidne peroksidacije i smanjenu enzimsku i neenzimsku antioksidativnu zaštitu kod pacijenata sa OA u odnosu na kontrolnu grupu (20-22). Takođe, utvrđeno je smanjenje aktivnosti enzima koji učestvuje u sintezi kolagena sa povećanjem nivoa oksidativnog stresa (20).

Vitamin C doprinosi zaštiti ćelija od oksidativnog oštećenja. Pored toga što ima sposobnost da direktno neutrališe reaktivne kiseonične vrste, vitamin C regeneriše vitamin E i glutation, čime produžava njihovo delovanje. Takođe, vitamin C učestvuje kao koenzim u reakcijama prolina i lizin hidrosilacije i unakrsnog povezivanja kolagenih fibrila u ECM. U Framingamskoj studiji, utvrđeno je da se rizik od degenerativnih promena zglobova i intenzitet bola u kolenu, smanjuje sa povećanjem dijetarnog unosa vitamina C (≥ 75 mg/dan) (23). Međutim, prema rezultatima longitudinalne Clearwater Osteoarthritis Study (COS) nije pokazan protektivni efekat upotrebe suplemenata vitamina C na progresiju OA kolena, iako je nakon

multivarijantne statističke analize, pokazano da je njihova upotreba povezana sa manjom incidencijom OA kolena (24). Iako su klinička istraživanja ograničena, *in vitro* rezultati sugerišu da vitamin C stimuliše metabolizam hondrocita, sintezu kolagena i proteoglikana, dok je hondroprotektivno delovanje pokazano u nekim animalnim modelima OA (25).

U Framingamskoj studiji utvrđena je slaba inverzna korelacija između unosa **vitamina E** i progresije OA kolena (23). Pretpostavljeni mehanizmi protektivnog delovanja vitamina E na zglobove obuhvataju: održavanje normalne funkcije mišića, regulaciju metabolizma nukleinskih kiselina, stabilizaciju mastocita, kao i zaštitu subhondralnih krvnih sudova od oksidativnog oštećenja (26).

Vitamin D ima višestruke uloge u funkcionisanju mišićno-skeletnog sistema, naročito u homeostazi kalcijuma i normalnoj strukturi kostiju. S obzirom da se receptori za vitamin D nalaze na hondrocitima i sinoviocitima, pretpostavljena je njegova uloga u održavanju strukture i funkcije zglobova (27). Rezultati nekih epidemioloških studija ukazuju da je nizak dijetarni unos vitamina D i nizak nivo 25(OH)D₃ u serumu povezan sa ubrzanom progresijom OA kolena (28-30). Rezultati kliničkih studija ukazuju da su niske serumske koncentracije 25(OH)D₃ povezane sa strukturnim promenama OA, ali ne i sa simptomima OA (31). Međutim, Laslett i sar. (2014) su pokazali da umereni deficit vitamina D predstavlja prediktivni faktor za pojavu i intenzitet bola kod OA kolena i kuka, nezavisno od strukturnih promena, i sugerisali su značaj suplementacije vitaminom D (32). Međutim, rezultati dvostruko slepo, placebo kontrolisanih kliničkih istraživanja ne podržavaju suplementaciju vitaminom D kod pacijenata sa OA (33, 34).

Vitamin K je kofaktor γ -glutamil karboksilaze, enzima koji je neophodan za karboksilaciju osteokalcina i drugih proteina koji učestvuju u mineralizaciji kostiju i hrskavice (35). Iako se dijetarni unos i status vitamina K uobičajeno ne povezuje sa OA, postoje podaci koji ukazuju da nizak nivo vitamina K može biti predisponirajući faktor za radiografski uočene promene zglobova šake i kolena (36, 37). U japanskoj populaciji, nizak dijetarni unos vitamina K je bio identifikovan kao jedini dijetarni faktor povezan sa povećanom prevalencijom radiografskog OA kolena i suženjem zglobnog prostora (38). Polimorfizam gena za vitamin K-zavisne proteine ECM je povezan sa OA šake (39), dok je visok nivo nekarboksilovanog osteokalcina povezan sa sinovitisom kolena (40).

U randomizovanom, dvostruko slepom kontrolisanom pilot istraživanju u kome je korišćeno 3000 mg/ dnevno **nikotinamida** tokom 12 nedelja, došlo je do poboljšanja pokretljivosti zglobova i smanjenja potrebe za nesteroidnim antiinflamatornim lekovima kod pacijenata sa OA (41).

Minerali (selen, cink i bakar) su esencijalni kofaktori za aktivnost antioksidativnih enzima. Rezultati istraživanja Vieira i sar. su pokazali smanjenu infiltraciju neutrofila i produkciju proinflamatornih citokina, TNF- α i IL-1 β , kao odgovor na suplementaciju selenom obogaćenim kvascem u animalnom modelu artritisa, podržavajući dalje istraživanje uloge ovog mikronutrijenta u razvoju OA (42). Selen i mangan su kofaktori enzima uključenih u biosintezu glukozaminoglikana i proteoglikana, dok su mangan i bakar neophodni u reakcijama unakrsnog povezivanja kolagena i elastina u hrskavici i kostima. U dvostruko-slepo, placebo kontrolisanom istraživanju sprovedenom od strane Hill i Bird, suplementacija kombinacijom antioksidanasa, seleno i vitamina A, C i E, nakon 3 i 6 meseci, pokazala je trend smanjenja bola i ukočenosti kod pacijenata sa OA u odnosu na placebo grupu (43).

Bor ima potencijalni značaj u OA, s obzirom na njegovu ulogu u strukturnom i funkcionalnom integritetu subhondralne kosti. Prema rezultatima epidemioloških istraživanja, prosečan dijetarni unos bora od 3-10 mg/dan povezan je sa incidencom artritisa do 10%, dok je za područja sa procenjenim dijetarnim unosom bora oko 1 mg/dan incidenca značajno veća i iznosi 20-70%. Takođe, pokazano je da suplementacija borom u količini od 6 mg/dan tokom 8 nedelja smanjuje simptome i poboljšava funkciju zglobova (44). Prednost dijetarnog bora u odnosu na suplemente, ogleda se u činjenici da je u namirnicama (voće, povrće, koštunjavo voće), bor kompleksno vezan sa ugljenim hidratima (fruktoza, sorbitol, manitol) koji imaju bolju biološku raspoloživost u odnosu na druge hemijske oblike bora (45).

Dijetetski suplementi sa potencijalnim hondroprotektivnim delovanjem

Iako ne postoje jasni dokazi o njihovoj efikasnosti i zvanične preporuke o upotrebi, na tržištu postoji veliki broj dijetetskih suplemenata koji su namenjeni zaštiti zglobova (46). U najznačajnije tzv. hondroprotektore, jedinjenja koja mogu da uspore oštećenje i/ili regenerišu hrskavicu, ubrajaju se glukozamin i hondroitin-sulfat, koji se primenjuju pojedinačno ili u kombinaciji, često uz dodatak i drugih biološki aktivnih sastojaka.

Iako za ova jedinjenja postoje određeni dokazi o efikasnosti, protektivni mehanizmi delovanja, kao i njihov klinički značaj još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. U Tabeli 1. dat je pregled najčešćih nutritivnih i nenutritivnih aktivnih sastojaka dijetetskih suplemenata, kao i njihovi pretpostavljeni mehanizmi delovanja na zglobove (25).

Tabela I Pretpostavljeni mehanizmi protektivnog delovanja najčešće korišćenih dijetetskih suplemenata za zaštitu zglobova (25)

Table I Potential role of nutraceuticals in joint health (25)

	Antiinflamatorni citokini	Antiinflamatorni eikozanoidi	Antioksidativno delovanje	Anaboličko delovanje	Antikataboličko delovanje	Strukturni supstrat
PMK: EPA/DHA i GLA	++	++++			+++	++
GAG (glukozamin, hondroitin, hijaluronska kis.)	+		+	++	+++	+++
SAM				++	+	+
MSM						++
Kolageni peptidi				+	+++	++
Vitamini (C, E, D ₃ , K ₂)			+++	++	+	+
Minerali (Se, Mn, B, Zn)				+++	+	++

*- relativni doprinos pretpostavljenog mehanizma delovanja ukupnom protektivnom delovanju aktivnog sastojka; PMK (polinezasićene masne kiseline); EPA (eikozapentaenska kiselina); DHA (dokozaheksaenska kiselina); GLA (γ -linolenska kiselina); GAG (glukozaminoglikani); SAM (S-adenozilmetionin); MSM (metilsulfonilmetan); Se (selen); Mn (mangan); B (bor); Zn (cink)

Glukozamin

Glukozamin (2-amino-2-deoksi- β -D-glukopiranoza) je endogeni aminomonosaharid koji se biosintetiše iz glukoze. U suplementima je uglavnom zastupljen kao glukozamin-sulfat, glukozamin-hidrohlorid ili N-acetil glukozamin. Najčešće se dobija iz hitina koji se nalazi u ljušturi morskih školjki i rakova. Nakon oralne primene, apsorpcija glukozamina je oko 90%, međutim nakon prvog prolaska kroz jetru, bioraspodivnost iznosi oko 20%. Putem sistemske cirkulacije, glukozamin dospeva u sinovijalnu tečnost. Studije sa obeleženim glukozaminom su pokazale da zglobna hrskavica akumulira glukozamin (47). Potencijalni značaj suplementacije ogleda se u činjenici da glukozamin predstavlja strukturnu komponentu

glukozaminoglikana (GAG) i ujedno limitirajući faktor za njihovu endogenu sintezu. Prema *in vitro* istraživanjima, glukozamin ubrzava sintezu proteoglikana i ima antikataboličke efekte (48). Takođe, glukozamin ima i antiinflamatorno delovanje. Maksimalno preporučena dnevna doza glukozamina je 1500 mg, u jednoj ili više pojedinačnih doza, a smatra se da protektivno delovanje ispoljava i u manjim dozama. Korisni efekti upotrebe uočavaju se pri produženoj primeni (2-8 nedelja) i izraženiji su ukoliko se glukozamin kombinuje sa hondroitin-sulfatom. Izuzev prolaznih, uglavnom blagih intestinalnih tegoba, nakon primene glukozamina nisu zabeležena ozbiljnija neželjena dejstva (25).

Hondroitin-sulfat

Hondroitin-sulfat je heterogeni polisaharid koji se sastoji iz D-glukuronske kiseline i N-acetil-D-galaktozamina, koji sadrže određeni broj sulfatnih grupa koje su kovalentno vezane za ostatak molekule. Hondroitin-sulfat je prirodno prisutan u ECM vezivnih tkiva, kostiju, hrskavice, kože, ligamenata i tetiva. Komercijalni hondroitin-sulfat se izoluje iz hrskavice različitih životinjskih vrsta (goveđa, svinjska, pileća, ajkule) i zatim prečišćava. Tokom procesa ekstrakcije dolazi do smanjenja relativne molekulske mase od 50-100 kDa na oko 10-40 kDa (49). Razlike u naelektrisanju i molekulskoj masi, koje su karakteristike životinjske vrste i/ili tkiva, utiču na hemijske osobine i biološku aktivnost hondroitin-sulfata (50). Tokom digestije i apsorpcije, dolazi do delimične razgradnje, što dovodi do pojave metabolita različite molekulske mase u plazmi. Bioraspoloživost hondroitin-sulfata iznosi oko 10-20%. Kao i glukozamin, hondroitin-sulfat ima više pretpostavljenih mehanizama delovanja: stimuliše metaboličku aktivnost hondrocita i sintezu komponenata ECM, održava anaboličko/kataboličku ravnotežu, smanjuje produkciju inflamatornih citokina i dr. Hondroitin-sulfat se najčešće primenjuje u dozi od 1200 mg/dan, često u kombinaciji sa glukozaminom (25).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo i celekoksib kontrolisanoj Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) studiji kojom su obuhvaćena ukupno 1583 pacijenta sa simptomatskim OA kolena, ispitivani su efekti primene: glukozamina (1500 mg/dan), hondroitin-sulfata (1200 mg/dan), kombinacije glukozamin + hondroitin sulfat (1500 mg + 1200 mg/dan), 200 mg celekoksiba ili placebo tokom 24 nedelje. Inicijalni rezultati su pokazali da glukozamin i hondroitin-sulfat pojedinačno ili u kombinaciji nisu efikasniji od placebo efekta. Međutim, detaljnijom statističkom analizom utvrđeno je da kombinacija glukozamina i hondroitin-sulfata može biti delotvorna u podgrupi pacijenata sa umerenim do jako izraženim bolom u kolenu (51). Prema rezultatima Kohranove analize randomizovanih kliničkih studija, kratkotrajna primena hondroitin-sulfata (< 6 meseci), pojedinačno ili u kombinaciji sa glukozaminom, bezbedna je i ima blagi do umereno izraženi efekat na

simptome bola i suženje zglobnog prostora kod OA kolena. Međutim, neophodan je veći broj kvalitetno dizajniranih kliničkih ispitivanja kako bi se utvrdio klinički značaj suplementacije hondroitin-sulfatom (52). U pogledu strukturno-modifikujućih efekata, nedavna studija Pelletier i sar., pokazala je da je primena hondroitin-sulfata (1200 mg/dan) tokom 24 meseca, efikasnija u odnosu na celokoksib u pogledu usporavanja gubitka artikularne hrskavice kolena, praćeno kvantitativnom magnetnom rezonancom (qMRI) (53).

Metilsulfonilmetan

Metilsulfonilmetan (MSM) je oksidativni produkt dimetil sulfoksida. U malim količinama se nalazi u voću i povrću i nepasterizovanom mleku. Blagotvorni efekti MSM na zglobove, zasnivaju se na pretpostavci da ovo organsko jedinjenje predstavlja izvor sumpora, koji je neophodan u biosintezi strukturnih komponenata hrskavice, kao i aminokiselina sa sumporom, koje su veoma zastupljene u proteinima mišićnog tkiva. Randomizovana, dvostruko slepo placebo kontrolisana studija pokazala je da MSM u dnevnoj dozi od 6 g tokom 12 nedelja, smanjuje bol i poboljšava funkciju kolena (54). Međutim, meta-analizom kliničkih studija nije potvrđena efikasnost primene MSM na simptome OA kolena (55).

Hijaluronska kiselina

Hijaluronska kiselina je dugolančani polisaharid velike molekulske mase, koji se sastoji iz ponavljajućih jedinica D-glukuronske kiseline i N-acetilglukozamina, koju sintetišu sinoviociti i hondrociti. Zahvaljujući visokom kapacitetu vezivanja vode, doprinosi viskoelastičnim svojstvima sinovijalne tečnosti. Oblažuci nocireceptore u sinovijalnoj membrani, smanjuje bolnu reakciju zgloba. Pored toga, poseduje i određene biohemijske i ćelijsko regulatorne uloge u zglobovima. Pored injekcija za intraartikularnu primenu, hijaluronska kiselina, najčešće u obliku natrijum-hijaluronata, sastojak je dijetetskih suplemenata. U studijama na animalnim modelima, pokazano je da bioraspoloživost hijaluronske kiseline posle oralne primene iznosi oko 5% (56). Uobičajene oralne suplementirane doze iznose 50-100 mg (25).

S-adenozil-L-metionin

S-adenozil-L-metionin (SAM) je jedinjenje koje se endogeno sintetiše u organizmu iz aminokiseline metionina i predstavlja donor metil grupe u biološkim reakcijama metilacije. Kao prekursor u sintezi glutaciona, SAM doprinosi antioksidativnoj zaštiti zglobova. Prema rezultatima *in vitro* studija, SAM stimuliše proliferaciju hondrocita i sintezu proteoglikana. Takođe, pretpostavlja se da inhibira

enzime koji dovode do degradacije ECM zglobne hrskavice. Koristi se u dozama 800-1600 mg dnevno, podeljeno u više pojedinačnih doza (25).

Zaključak

Rezultati epidemioloških istraživanja i veliki broj *in vitro*, kao i studija na eksperimentalnim životinjama ukazuju na mogućnost protektivnog delovanja određenih izolovanih nutrijenata ili nenutritivnih bioloških aktivnih sastojaka na zglobove. Iako su rezultati nekih kliničkih studija afirmativni i pokazuju simptomatsku i strukturno-modifikujuću efikasnost, naročito glukozamina i hondroitin-sulfata, neophodan je veći broj kvalitetno dizajniranih randomizovanih kliničkih istraživanja kako bi se primena dijetetskih suplemenata kod pacijenata sa OA smatrala opravdanom. Takođe, uzimajući u obzir višestruke mehanizme zaštitnog delovanja na zglobove, neophodan je i veći broj istraživanja potencijalnih sinergističkih efekata i kliničkog značaja suplementacije kombinacijama različitih hondroprotektivnih sastojaka.

Literatura:

1. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: 1270–85.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1323e30
3. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54: 588–600.
4. NICE. Osteoarthritis: care and management in adults. Clinical guideline CG177 Methods, evidence and recommendations. 2014.
5. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1125–35.
6. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013, 65:15-22.

7. Musumeci G, Aiello FC, Szychlinska MA, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015; 16;16(3):6093-112.
8. Green JA, Hirst-Jones KL, Davidson RK, Jupp O, Bao Y, et al. The potential for dietary factors to prevent or treat osteoarthritis. *Proc Nutr Soc.* 2014: 1–11.
9. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(1):1-21.
10. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health.* 2009; 1 (6): 461-8.
11. Loeser RF, Collins JA, Dickman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(7):412-20.
12. Goggs R, Vaughan-Thomas A, Clegg PD, Carter SD, Innes JF, Mobasher A et al. Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005; 45(3):145-64.
13. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(2):347e53.
14. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, 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: 382-7.
15. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. *PM R.* 2012; 4(5 Suppl):S145-54.
16. Hill CL et al. Fish oil in knee osteoarthritis: A randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:23
17. Porfirio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2016; 19(1):153-64.
18. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2221-32.
19. Yudoh K, Nguyen VT, Nakamura H, Hongo-Masuko K, Kato T, Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: Oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther.* 2005;7: R380-R391.
20. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27:339-44.
21. Kotani K, Sakane N, Kamimoto M, Taniguchi N. Levels of reactive oxygen metabolites in patients with knee osteoarthritis. *Australas J Ageing.* 2011; 30:231-33.

22. Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian J Med Sci.* 2007; 61:9-14.
23. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996; 39:648-56.
24. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr.* 2011;14(4):709-15.
25. Lopez HL. Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part II: Focus on Micronutrients and Supportive Nutraceuticals. *PM R* 2012;4:S155-S168.
26. Li XI, Dong Z, Zhang F, Dong J, Zhang Y. Vitamin E slows down the progression of osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2016;12(1):18-22.
27. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrixmetalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:423-31.
28. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15 (5): 230–7.
29. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011;35(11):1627e31.
30. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis e a longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(5):854e60.
31. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(7):1323-34.
32. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, Parameswaran V, Winzenberg TM, Jones G et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):697-703.
33. Arden NK, Cro S, Sheard S, Doré CJ, Bara A, Tebbs SA et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24(11):1858-66.
34. Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(10):1005-13.
35. Newman B, Gigout LI, Sudre L, Grant ME, Wallis GA. Coordinated expression of matrix Gla protein is required during endochondralossification for chondrocyte survival. *J Cell Biol.* 2001;154:659-66.
36. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med.* 2013, 126 (3) : 243-8.

37. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1255-61.
38. Oka H, Akune T, Muraki S, et al. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci.* 2009;14:687-92.
39. Misra D, Booth SL, Crosier MD, Orдовas JM, Felson DT, Neogi T. Matrix Gla protein polymorphism, but not concentrations, is associated with radiographic hand osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38(9):1960-5.
40. Naito K, Watari T, Obayashi O, Katsube S, Nagaoka I, Kaneko K. Relationship between serum undercarboxylated osteocalcin and hyaluronan levels in patients with bilateral knee osteoarthritis. *Int J Mol Med.* 2012; 29(5):756-60.
41. Jonas WB, Rapoza CP, Blair WF. The effect of niacinamide on osteoarthritis: A pilot study. *Inflamm Res.* 1996; 45:330-4.
42. Vieira AT, Silveira KD, Arruda MC, et al. Treatment with Selemax®, a selenium-enriched yeast, ameliorates experimental arthritis in rats and mice. *Br J Nutr.* 2012;25:1-10.
43. Hill J, Bird HA. Failure of selenium-ACE to improve osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1990; 29:211-3.
44. Newnham RE. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ Health Perspect.* 1994; 102(Suppl 7):83-5.
45. Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoiașu VM, Scorei ID. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *J Diet Suppl.* 2009; 6(3):211-26.
46. Registar dijetetskih proizvoda [Internet]. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2016 [cited 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2016/Februar/Februar2016RegDP.pdf>.
47. Barclay TS, Tsourounis C, McCart GM. Glucosamine. *Ann Pharmacother.* 32 (5), 574-9.
48. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998; 6(6):427-34.
49. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J.* 2016; 33(5): 693-705.
50. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier JP. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015; 20(3):4277-89.
51. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(8):795-808.
52. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1:CD005614.
53. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using

- magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1):256.
54. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14(3):286-94.
 55. Brien S, Prescott P, Lewith G. Meta-analysis of the related nutritional supplements dimethyl sulfoxide and methylsulfonylmethane in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:528403.
 56. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014; 142(3):362-74.

Nutrition and dietary supplements in the prevention of osteoarthritis

Bojana Vidović*, Brižita Đorđević

University of Belgrade –Faculty of Pharmacy, Department of Bromatology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Summary

Optimally balanced diet in order to body weight control in combination with adequate physical activity has an important role in the prevention of degenerative joint disorders. Weight reduction is important in ameliorating some of the manifestations of osteoarthritis (OA) and improving the quality of life. There is growing interest in the beneficial effects of some nutrients, especially polyunsaturated fatty acids and vitamin D, as well as many non-nutrient biological active compounds on progression structural damages, pain and functions of the joints. Glucosamine, chondroitin sulfate, S-adenosylmethionine, methylsulfonylmethane, alone or in combination, are among the most widely used dietary supplements for the prevention and treatment of OA. However, there are limited high-quality designed clinical trials which supported its potential symptomatic and structure-modifying effects.

Keywords: polyunsaturated fatty acids, vitamin D, glucosamine, chondroitin
