

\*Agnieszka Skowrya, Iwona Grabska-Liberek, Urszula Stachowska, Irmina Jankowska-Lech, Piotr Tesla

## Rola kwasu $\alpha$ -liponowego i $\gamma$ -linolenowego w jaskrze

### The role of the $\alpha$ -lipoic and $\gamma$ -linolenic acids in glaucoma

Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Iwona Grabska-Liberek

#### Słowa kluczowe

jaskra, stres oksydacyjny, kwas  $\alpha$ -liponowy, kwas  $\gamma$ -linolenowy

#### Keywords

glaucoma, oxidative stress,  $\alpha$ -lipoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid

#### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Agnieszka Skowrya  
Klinika Okulistyki CMKP  
SPSK im. prof. W. Orłowskiego  
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa  
tel +48 (22) 584-11-85  
fax. +48 (22) 629-71-09  
a.skowrya21@gmail.com

#### Streszczenie

Jaskra jest grupą schorzeń, której terapia przysparza w dalszy ciągu wiele trudności. Stąd konieczność poszukiwania nowych metod jej leczenia oraz prewencji. Badania ostatnich lat ukazały istotną rolę stresu oksydacyjnego w jej patogenezie. Kwas  $\alpha$ -liponowy jest zaś znanym związkami o silnych właściwościach antyoksydacyjnych. Kwas  $\gamma$ -linolenowy stanowi substrat do wytwarzania wielu biologicznie czynnych substancji w organizmie człowieka. Artykuł przedstawia aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący tych związków i roli, jaką mogą odgrywać w jaskrze.

#### Summary

Glaucoma is a group of diseases whose treatment continues to cause many difficulties. Hence there is a need to search for new methods of treatment and prevention. Recent studies have shown the important role of oxidative stress in the pathogenesis of glaucoma.  $\gamma$ -lipoic acid is a known compound with strong antioxidant properties.  $\alpha$ -linolenic acid is the starting material for the preparation of many biologically active substances in the human body.

This article presents a review of current literature concerning such compounds, and the role they can play in glaucoma.

#### WSTĘP

Jaskra jest grupą schorzeń, w której dochodzi do stopniowego i postępującego uszkodzenia komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów w obrębie tarczy nerwu wzrokowego (1). Przez lata utożsamiana była z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (ang. *intraocular pressure* – IOP), będącym najważniejszym czynnikiem ryzyka jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) (2). Wieloletnie obserwacje pacjentów z jaskrą pokazały jednak, że nie wszyscy chorzy mają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, a także nie u wszystkich dochodzi do poprawy stanu klinicznego po jego obniżeniu. Co więcej, niektóre osoby z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym nigdy tej choroby nie rozwiną (3). Stąd wiadomo, że parametr ten nie jest jedynym czynnikiem mającym wpływ na zachorowanie. Badania naukowe nad mechanizmami prowadzącymi do neuropatii jaskrowej ukazały istotną rolę stresu oksydacyjnego w jej patogenezie (4, 5).

Stres oksydacyjny definiuje się jako zaburzenie komórkowej równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania, przebiegające z udziałem reaktywnych form tlenu (RFT) (6). Mitochondria zaś są miejscem, gdzie zachodzą procesy oddychania komórkowego. Udowodniono, że u pacjentów z jaskrą dochodzi do ich dysfunkcji, co prowadzi do nadmiernej produkcji RFT i nasilenia stresu oksydacyjnego (7, 8). Generowaniu RFT sprzyja fakt, że siatkówka należy do tkanek o największym metabolizmie tlenowym. Zwiększona ilość reaktywnych form tlenu może uszkadzać okoliczne tkanki. Nerw wzrokowy, będąc częścią tkanki nerwowej, jest szczególnie podatny na to uszkodzenie w porównaniu do innych narządów organizmu ludzkiego (9). W świetle tych badań szczególnie obiecujące wydaje się być stosowanie w prewencji bądź leczeniu jaskry preparatów o właściwościach antyoksydacyjnych.

Kwas  $\alpha$ -liponowy będąc silnym antyoksydantem, posiada udowodnione skuteczne działanie w leczeniu

retinopatii i neuropatii cukrzycowej oraz schorzeń neurologicznych, w których stres oksydacyjny odgrywa główną rolę (10-12). Kwas  $\gamma$ -linolenowy, mimo że nie jest antyoksydantem, stanowi substrat do wytwarzania wielu biologicznie czynnych eikozanoidów i z tego wynika szereg jego dobroczynnych właściwości.

W tym opracowaniu omawiamy dwa związki: kwas  $\alpha$ -liponowy oraz kwas  $\gamma$ -linolenowy – ich budowę, właściwości chemiczne i biologiczne oraz rolę, jaką mogą odgrywać w prewencji i farmakoterapii jaskry.

Artykuł zawiera aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący dwóch wyżej wymienionych związków chemicznych i ich roli w jaskrze.

### **KWAS $\alpha$ -LIPONOWY – WŁAŚCIWOŚCI ZWIĄZKU I MECHANIZM DZIAŁANIA W JASKRZE**

Kwas  $\alpha$ -liponowy (kwas 6,8-ditiooktanowy, ang. *alpha-lipoic acid* – ALA) jest ośmiowęglowym nasyconym kwasem tłuszczowym o silnych właściwościach antyoksydacyjnych. To krystaliczna jasnożółta substancja o temperaturze topnienia 47,5°C. Kwas ten, dzięki swojej budowie chemicznej – obecności niepolarnego łańcucha alifatycznego oraz grupy karboksylowej – łatwo rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych oraz dużo słabiej w wodzie (13). Na początku uważano, że jest witaminą – czyli substancją, której organizm ludzki nie potrafi syntezować. Z czasem badania pokazały, że rośliny, zwierzęta i człowiek mogą ją jednak wytwarzać (14). Drugim źródłem kwasu liponowego, oprócz syntezy *de novo*, jest pokarm. Najwięcej zawierają go podroby i zielone warzywa: szpinak i brokuły (15). Zawartość ALA w pożywieniu nie jest jednak wystarczająca, aby uzyskać jego skuteczne terapeutyczne stężenie we krwi. Można je natomiast osiągnąć dzięki dobrej przyswajalności, stosując syntetyczny kwas (16). Kwas liponowy, dzięki intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, jest szybko usuwany z krwiobiegu, a jego metabolity wydalane są z moczem. Zbadano, że okres półtrwania związku wynosi około 30 minut (17). Wyżej wymienione właściwości sprawiają, że związek ten jest bezpieczny w stosowaniu i praktycznie pozbawiony poważnych skutków ubocznych. Dodatkową jego zaletą jest umiejętność przekraczania bariery krew-mózg (18).

ALA posiada również zdolność wiązania metali ciężkich, między innymi: manganu, miedzi, cynku oraz ołowiu oraz wspomaga regenerację innych antyoksydantów, takich jak glutation, oraz witamin C i E (19, 20).

W eksperymentalnych badaniach wykazano, że kwas liponowy potrafi przeciwdziałać uszkodzeniom związanym z niedokrwieniem i reperfuzją w takich narządach, jak: nerki, serce, wątroba, mózg i siatkówka (21-25). ALA działa również ochronnie na komórki zwojowe siatkówki w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. W badaniu przeprowadzonym na szczurach podnoszono ciśnienie wewnątrzgałkowe, doprowadzając do niedokrwienia i uszkodzenia wyżej wymienionych komórek. Następnie zwierzętom podawano raz dzien-

nie przez kilka dni kwas liponowy w określonej dawce (100 mg/kg). Okazało się, że podawany zwierzętom związek przeciwdziałał negatywnym skutkom wzrostu ciśnienia w gałce ocznej (25). Kwas liponowy jest także znanym kofaktorem wielu dehydrogenaz mitochondrialnych, biorących udział w procesach oddychania komórkowego oraz regulacji metabolizmu komórki (26). Dowiedziono, że aksony komórek zwojowych siatkówki, które ulegają uszkodzeniu w jaskrze, są bogate w mitochondria. Stąd związki poprawiające funkcje tych organelli mogą być wyjątkowo korzystne w terapii pacjentów z neuropatią jaskrową (27).

W ostatnich latach podkreśla się rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie jaskry (4, 5). Powstałe w tym procesie reaktywne formy tlenu, wchodząc w reakcje z białkami, lipidami i DNA, uszkadzają okoliczne tkanki (28). Istnieje coraz więcej dowodów na to, że nadmierna produkcja RFT może również sprzyjać progresji neuropatii jaskrowej (29). Kwas  $\alpha$ -liponowy, nazywany uniwersalnym antyoksydantem, potrafi zarówno w środowisku wodnym, jak i lipidowym wchodzić w reakcje z niektórymi wolnymi rodnikami oraz nierodnikowymi reaktywnymi formami tlenu. Udowodniono, że wchodząc z nimi w reakcje, unieszkodliwia je i tym samym przeciwdziała ich negatywnym skutkom (13, 19).

### **KWAS $\gamma$ -LINOLENOWY – WŁAŚCIWOŚCI ZWIĄZKU I MECHANIZM DZIAŁANIA W JASKRZE**

Kwas  $\gamma$ -linolenowy (kwas *all cis* 6,9,12-oktadekatrienowy, ang. *gamma-linolenic acid* – GLA) jest wielonienasyconym kwasem tłuszczowym z grupy omega-6. Powstaje z kwasu linolowego (LA) wskutek działania enzymu  $\Delta$ -6-desaturazy i jest bezpośrednim prekursorem prostaglandyn serii 1 (PGE1) oraz leukotrienów i tromboksanów serii 3 (LT3, TBX3). Dzięki konwersji do PGE1 związek ten potrafi obniżyć stężenie lipidów w surowicy krwi oraz ma działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne (30). Ponadto rozszerza naczynia krwionośne oraz zmniejsza krzepliwość krwi (31). Przekształcanie kwasu linolowego w  $\gamma$ -linolenowy zależy od aktywności wspomnianej wyżej  $\Delta$ -6-desaturazy. Jest to enzym związany z błoną siateczki śródplazmatycznej, występujący u ludzi w niewielkich ilościach (32). Ponadto niektóre stany patologiczne oraz fizjologiczne starzenie się organizmu dodatkowo ograniczają jego aktywność (30). Stąd, mimo stosunkowo dużego spożycia kwasu linolowego, którego źródłem w Europie jest szeroko używany olej słonecznikowy, w niektórych sytuacjach zasadne wydaje się dostarczanie organizmowi „gotowego” kwasu  $\gamma$ -linolenowego w postaci suplementów (33). GLA w pożywieniu znajduje się w mleku matki i w niewielkiej ilości w podrobach (34). Najbogatszym zaś jego znanym źródłem jest szmaragdowozielona alga spirulina o kształcie spirali. Może ona zawierać nawet do 30% tego kwasu (35). Innymi jego wartościowymi surowcami są nasiona: ogórecznika lekarskiego (*Borago officinalis*), wiesiołka dwuletniego (*Oenothera biennis*) i dziwnego (*Oenothera paradoxa*), konopi siewnych (*Cannabis sativa*), żmijowca zwyczajnego (*Echium vulgare*) oraz czarnej porzeczki (*Ribes nigrum*) (36).

Mimo że brakuje badań dotyczących roli GLA typowo w jaskrze, właściwości tego kwasu mogą stanowić pozytywny element wspomagający leczenie tej choroby. Między innymi przytaczana wyżej zdolność kwasu  $\gamma$ -linolenowego do rozszerzania naczyń oraz poprawy krzepliwości krwi u pacjentów z udowodnionymi „naczyniowymi” czynnikami ryzyka neuropatii jaskrowej, takimi jak: skłonnością do skurczu naczyń, niedo- lub nadciśnieniem (37).

Częstym problemem pacjentów z jaskrą, ze względu na starszy wiek i działania uboczne stosowanych miejscowo leków, jest zespół suchego oka. GLA nie tylko zmniejsza objawy suchości, ale także redukuje stan zapalny powierzchni oka będący źródłem dolegliwości (38, 39). W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z tym schorzeniem przez 6 miesięcy podawano 120 mg/dzień kwasu  $\gamma$ -linolenowego. Następnie sprawdzano wskaźnik TBUT (ang. *tear film break up time*) oraz wykonywano test Schrimera. Okazało się, że w porównaniu do grupy kontrolnej, w grupie badanej nastąpiła wyraźna poprawa wyżej wymienionych parametrów (40).

## PODSUMOWANIE

Jaskra, ze względu na szerokie rozpowszechnienie i poważne skutki prowadzące do ślepoty, od lat jest przedmiotem badań naukowych prowadzonych na całym świecie. Mimo rozwoju nauki i postępu wiedzy w dalszym ciągu brakuje skutecznej metody jej leczenia. Możemy jedynie zahamować postęp choroby poprzez farmakologiczne lub zabiegowe obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Stąd konieczność poszukiwania nowych metod terapii. Badania nad mechanizmami prowadzącymi do zachorowania zwróciły uwagę na istotną rolę stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w patogenezie neuropatii jaskrowej (4, 5).

Kwas  $\alpha$ -liponowy, ze względu na właściwości, jakimi się charakteryzuje, można śmiało nazwać „idealnym” antyoksydantem. Jest łatwo przyswajalny, przechodzi przez barierę krew-mózg, akumuluje się w tkance nerwowej, rozpuszcza w rozpuszczalnikach organicznych oraz w wodzie, wspomaga regenerację innych antyoksydantów, jest dobrze tolerowany i bezpieczny w stosowaniu (41). Ponadto, możliwość poprawy funkcji mitochondriów oraz umiejętność unieszkodliwiania reaktywnych form tlenu powodują, że związek ten może być stosowany w terapii jaskry. Podtrzymanie funkcji mitochondriów i zmniejszenie skutków stresu oksydacyjnego ma znaczenie szczególnie na początku zachorowania, gdyż może przeciwdziałać śmierci kolejnych komórek zwojowych siatkówki (13, 19, 27). Należy jednak pamiętać, że stosowanie ALA, w świetle aktualnych badań naukowych, stanowi narzędzie dodatkowe w terapii jaskry i w żadnym wypadku nie może zastępować metod obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Kwas  $\gamma$ -linolenowy, mimo innego mechanizmu działania niż wyżej opisywany związek i braku bezpośredniego udziału w patomechanizmie jaskry, może również wywierać korzystny efekt w terapii pacjentów z tą jednostką chorobową. Szczególnie jeśli weźmiemy pod uwagę konkretny profil chorób: osoby starsze, z naczyniowymi czynnikami ryzyka neuropatii, cierpiące z powodu dolegliwości zespołu suchego oka, obciążone dodatkowymi schorzeniami: sercowo-naczyniowymi, zapalnymi czy też degeneracyjnymi.

Kwasy  $\alpha$ -liponowy oraz  $\gamma$ -linolenowy, ze względu na swoje korzystne właściwości i dobry profil bezpieczeństwa, mogą stanowić pozytywny element wspierający terapię jaskry.

## PIŚMIENNICTWO

1. Quigley HA: Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 39-57.
2. Anderson DR: Glaucoma: the damage caused by pressure. XLVI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1989; 108(5): 485-495.
3. Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004; 363: 1711-1720.
4. Moreno MC, Campanelli J, Sande P et al.: Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 803-812.
5. Tezel G, Yang X, Cai J: Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3177-3187.
6. Bartosz G: Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003.
7. Jezek P, Hlavatá L: Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2478-2503.
8. Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM: Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2533-2542.
9. Markesbery WR: The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1449-1452.
10. Roberts R, Luan H, Berkowitz BA: Alpha-lipoic acid corrects late-phase supernormal retinal oxygenation response in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4077-4082.
11. Berkowitz BA, Roberts R, Stemmler A et al.: Impaired apparent demand in experimental diabetic retinopathy: correction by lipoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4753-4758.
12. Maczurek A, Hager K, Kenkies M et al.: Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1463-1470.
13. Malińska D, Winiarska K: Kwas liponowy – charakterystyka i zastosowanie w terapii. *Postepy Hig Med Dosw* 2005; 59: 535-543.
14. Packer L, Kraemer K, Rimbach G: Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001; 17(10): 888-895.
15. Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ: Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. *J Appl Nutr* 1997; 49: 3-11.
16. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A: The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997; 29: 315-331.
17. Teichert J, Kern J, Tritschler HJ et al.: Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 625-628.
18. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K: Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 359-378.
19. Lu C, Liu Y: Interactions of lipoic acid radical cations with vitamins C and E analogue and hydroxycinnamic acid derivatives. *Arch Biochem Biophys* 2002; 406: 78-84.
20. Sigel H, Priejs B, McCormick DB, Shih JC: Stability and structure of binary and ternary complexes of alpha-lipoate and lipoate derivatives with Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, and Zn<sup>2+</sup> in solution. *Arch Biochem Biophys* 1978; 187: 208-214.

21. Takaoka M, Kobayashi Y, Yuba M et al.: Effects of alpha-lipoic acid on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension in rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 424: 121-129.
22. Coombes JS, Powers SK, Hamilton KL et al.: Improved cardiac performance after ischemia in aged rats supplemented with vitamin E and alpha-lipoic acid. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 2149-2155.
23. Muller C, Dunschede F, Koch E et al.: Alpha-lipoic acid preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury of the rat liver via the PI3-kinase/Akt pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: 769-778.
24. Cao X, Phillis JW: The free radical scavenger, alpha-lipoic acid, protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Free Radic Res* 1995; 23: 365-370.
25. Chidlow G, Schmidt KG, Wood JP et al.: Alpha-lipoic acid protects the retina against ischemia-reperfusion. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1015-1025.
26. Chan DC: Mitochondria: dynamic organelles in disease, ageing, and development. *Cell* 2006; 125: 1241-1252.
27. Osborne NN: Pathogenesis of ganglion "cell death" in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog Brain Res* 2008; 173: 339-352.
28. Valencia A, Rajadurai A, Carle AB, Kochevar IE: 7-Dehydrocholesterol enhances ultraviolet A-induced oxidative stress in keratinocytes: roles of NADPH oxidase, mitochondria, and lipid rafts. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 1704-1718.
29. Tezel G: Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25: 490-513.
30. Hornych A, Oravec S, Girault F et al.: The effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandins synthesis in older subjects. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103: 101-107.
31. Das UN: Essential fatty acids and their metabolites in the context of hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33: 782-785.
32. Lands WE, Morris A, Libelt B: Quantitative effects of dietary polyunsaturated fats on the composition of fatty acids in rat tissues. *Lipids* 1990; 25: 505-516.
33. Zatonski W, Campos H, Willett W: Rapid declines in coronary heart disease mortality in Eastern Europe are associated with increased consumption of oils rich in alpha-linolenic acid. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 3-10.
34. Horrobin DF: Gamma-linolenic acid. *Rev Contemp Physiol* 1990; 1: 1-41.
35. Diraman H, Koru E, Dibeklioglu H: Fatty acids profile of *Spirulina platensis* used as a food supplement. *Isr J Aquacult Bamid* 2009; 61: 134-142.
36. Jakubowski A, Żołnierz-Piotrowska M, Grzeškiewicz S: Poszukiwania surowców mogących być źródłem olejów zawierających kwas  $\gamma$ -linolenowy (GLA; C18:3 $\Delta$  6,9,12). *Tłuszcze Jadalne* 1990; XXVIII(3): 15-19.
37. Flammer J, Orgul S, Costa VP et al.: The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21: 359-393.
38. Aragona P, Bucolo C, Spinella R et al.: Systemic omega-6 essential fatty acids treatment and PGE1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4474-4479.
39. Barabino S, Rolando M, Camicione P et al.: Systemic linoleic and  $\gamma$ -linolenic acid therapy in dry-eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003; 22: 97-101.
40. Sharma AK, Raj H, Pandita A et al.: Gamma linolenic acid in dry eye. *JK Science* 2006; 8: 24-27.
41. Packer L, Witt EH, Tritschler H: Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 227-250.

otrzymano/received: 08.02.2017  
zaakceptowano/accepted: 28.02.2017