

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/278038006>

Kwas gamma-linolenowy (GLA) – suplement niezbędny. (Gamma-linolenic acid (GLA) – an essential supplement).

Article · March 2015

CITATIONS

0

READS

2,458

1 author:



Dorota Małgorzata Wydro

Academy of Cosmetics and Health Care

64 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Szkoła Wakcynologii [View project](#)

Dorota Wydro

Kwas gamma-linolenowy (GLA) - suplement niezbędny

Gamma-linolenic acid (GLA) - an essential supplement

Streszczenie

Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) od lat doceniane są jako profilaktyczne suplementy zdrowotne. Wśród nich najczęściej polecanym był do tej pory kwas linolowy (LA) i alfa-liponowy (ALA). Tymczasem, jak wykazują liczne badania kliniczne prowadzone na całym świecie, niezwykle korzystnym dla człowieka w profilaktyce wielu chorób oraz ich leczeniu jest kwas gamma-linolenowy (GLA) występujący w roślinach - wiesiołku, ogóreczniku i czarnej porzeczce.

Słowa kluczowe:

Niezbędne Nienasycone Kwasy Tłuszczowe (NNKT), kwasy omega-3,6 i 9, kwas gamma-linolenowy (GLA).

Summary

Essential fatty acids (EFA) has been appreciated as a preventive health supplements. Among them, the most commonly recommended so far has been linoleic acid (LA) and alpha-lipoic acid (ALA). Meanwhile, as indicated by numerous clinical studies conducted worldwide highly preferred for the prevention of many human diseases and their treatment is gamma-linolenic acid (GLA) occurring in plants - evening primrose, borago and blackcurrants.

Kew words: Essential Fatty Acids (EFA), omega-3,6 and 9 acids, Gamma-linolenic acid (GLA).

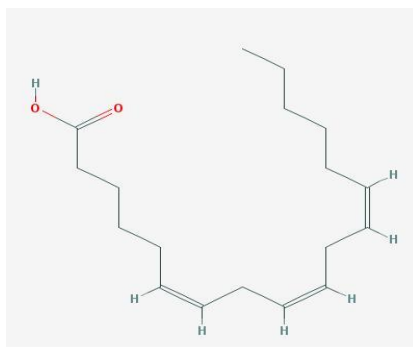
Niezbędne Nienasycone Kwasy Tłuszczowe (NNKT) czy inaczej **kwasy tłuszczowe egzogenne, w piśmiennictwie anglojęzycznym występujące jako EFA – Essential Fatty Acids**), to tzw. **kwasy tłuszczowe niezbędne**, ponieważ nie mogą być one syntetyzowane w ludzkim organizmie, ale muszą być dostarczone do niego z pokarmem, w przeciwieństwie do kwasów endogennych. Dieta uboga w NNKT może doprowadzić do wielu schorzeń i zaburzeń pracy organizmu. Wśród NNKT wyróżnia się grupę kwasów wielonienasyconych, które posiadają więcej niż jedno podwójne wiązanie węgiel - węgiel (C-C) w łańcuchu węglowodorowym reszty kwasowej. Nie wszystkie NNKT zbudowane są tak samo, wyróżnia się bowiem **kwasy omega-3, 6 i 9**. Na czym polega różnica? **Na umiejscowieniu ostatniego podwójnego wiązania w łańcuchu węglowym - w kwasach omega-3 znajduje się ona przy trzecim od końca atomie węgla, w omega-6 przy szóstym, a w omega-9 przy dziewiątym.**

Kwasy NNKT określane są również jako grupa witamin F, niezbędna w diecie, bowiem potrzebna do tworzenia ważnych związków chemicznych. O dobrodziejstwie suplementacji kwasami NNKT, w szczególności **kwasem linolowym (LA) (należącym do omega-6) i alfa-liponowym (ALA) (należącym do omega-3)** napisano już bardzo dużo, a moda na suplementację objęła cały świat. Głównym źródłem pozyskiwania kwasów omega są od lat ryby oceaniczne, a właściwie ich wątroby, które zawierają oprócz wspomnianych wyżej kwasów również inne, takie jak **kwas eikozapentaenowy (EFA) i dokozaheksaenowy (DHA)**, które tak naprawdę niezbędne nie są, bowiem organizm może je wyprodukować sam. Słyszysz się również coraz częściej zarzuty, że technologia wytwarzania kapsulek z tzw. rybim olejem (fish oil) pozostawia wiele do życzenia (przetwarzanie z udziałem chemikaliów), dlatego **trudno jest nazywać olej rybny suplementem bioidentycznym**. Poza tym, **do wyprodukowania 1 żelowej kapsułki z olejem rybim potrzeba aż 8 kg ryb oceanicznych**.

Tymczasem istnieje jeszcze jeden kwas tłuszczowy należący do NNKT - **kwas gamma-linolenowy (GLA)**, niedoceniony przez pacjentów i lekarzy, a niezwykle ważny dla naszego organizmu, o czym świadczą liczne badania kliniczne wykonane na całym świecie. Poza tym, nie pozyskuje się go z rybich wątrób, ale **z nasion roślin, takich jak wiesiołek, ogórecznik czy czarna porzeczka**.

Kwas gamma-linolenowy (GLA) - budowa, występowanie i metabolizm.

Kwas gamma-linolenowy (GLA) należy do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). GLA jest omega-6 wielonienasyconym kwasem tłuszczowym (Polyunsaturated Fatty Acid - PUFA). Cząsteczka kwasu tłuszczowego składa się z 18 atomów węgla połączonych trzema podwójnymi wiązaniami. W literaturze znaleźć można również inne nazwy tego kwasu: **18: 3n-6; Kwas 6,9,12-oktadekatrienowy; cis-6, cis-9, cis-12- kwas oktadekatrienowy i kwas gamolenowy**.



Ryc. 1. Kwas gamma-linolenowy (GLA).

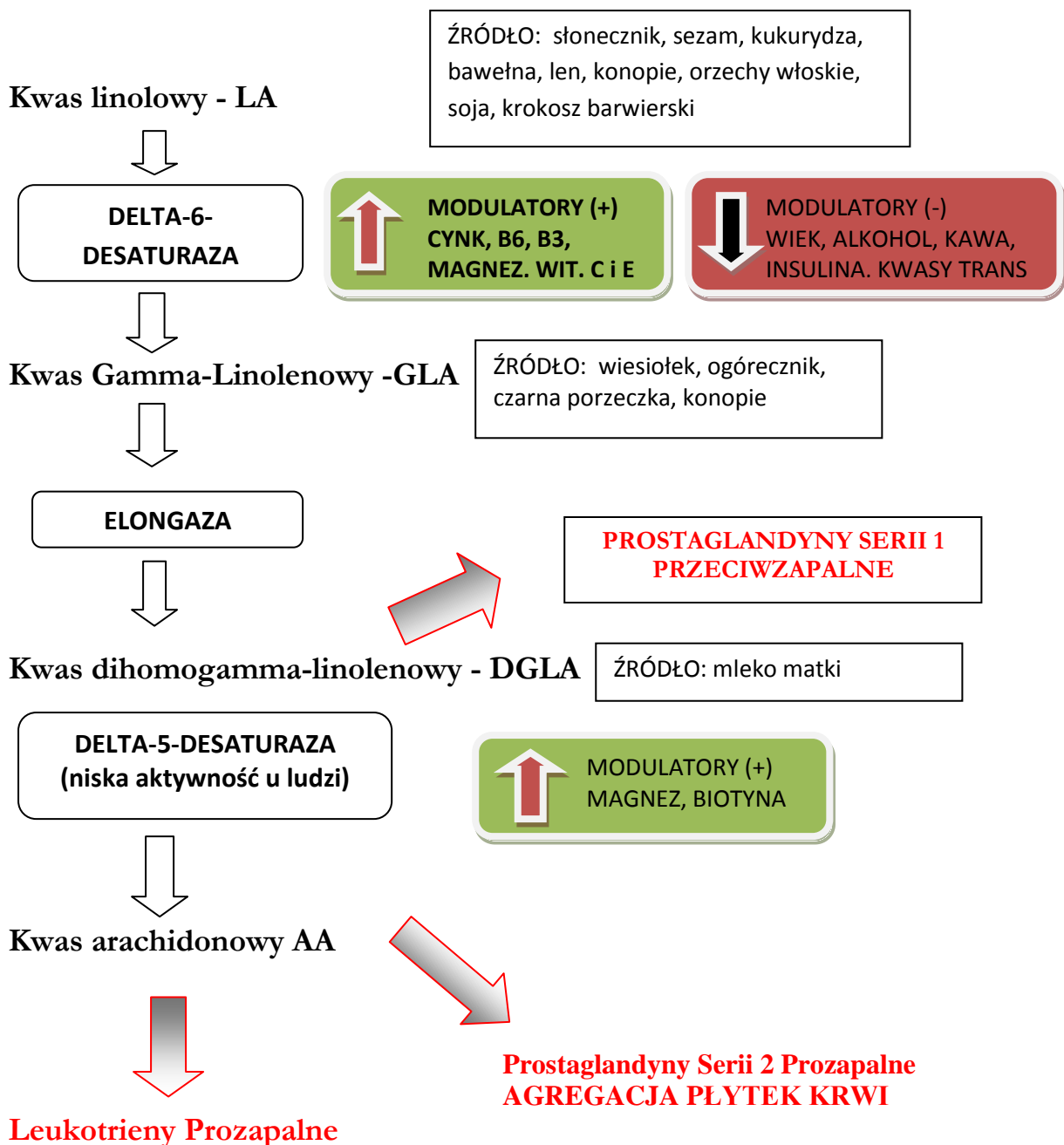
GLA występuje naturalnie w frakcji kwasów tłuszczowych niektórych olejów roślinnych. Należą do nich: **olej z wiesiołka (EPO - Evening Primrose Oil), olej z ogórecznika, olej z czarnej porzeczki i olej z nasion konopi**. GLA jest obecny w EPO w stężeniu 8-15% całkowitej ilości kwasów tłuszczowych; w oleju z nasion ogórecznika w 18-25%, a w oleju z nasion czarnej porzeczki w 12-18% (tabela 1).

	Kwas linolenowy - zawartość w %	Kwas gamma-linolenowy - zawartość w %	Pozostałe NNKT - zawartość w %
Olej z nasion wiesiołka	68-75%	8-15%	24-10%
Olej z nasion ogórecznika	35-40%	18-25%	47-35%
Olej z nasion czarnej porzeczki	45-55%	12-18%	43-27%

Tabela 1. Zawartość NNKT w nasionach wiesiołka, ogórecznika i czarnej porzeczki. Źródło: Mrozińska, M. (2008). *Rola kwasu gamma-linolenowego w utrzymaniu prawidłowej struktury i funkcji skóry*. Czasopismo Aptekarskie. Nr 1 (169). Str. 50-52.

GLA występuje również w niewielkich ilościach w niektórych grzybach. W ludzkim organizmie produkowany jest w minimalnych ilościach, a powstaje jako metabolit końcowy z kwasu linolenowego dzięki takim enzymom, jak: **delta-5 i delta-6 desaturaza** (ryc. 2). Chociaż GLA należy do NNKT, nazywany jest często **kwasem warunkowo niezbędnym**. Owa **niezbędność pojawia się wtedy, gdy w organizmie spada aktywność enzymu delta-6-desaturazy**. Kiedy jest produkowany, naturalnie występuje w trójglicerydu.¹

SZLAK OMEGA - 6

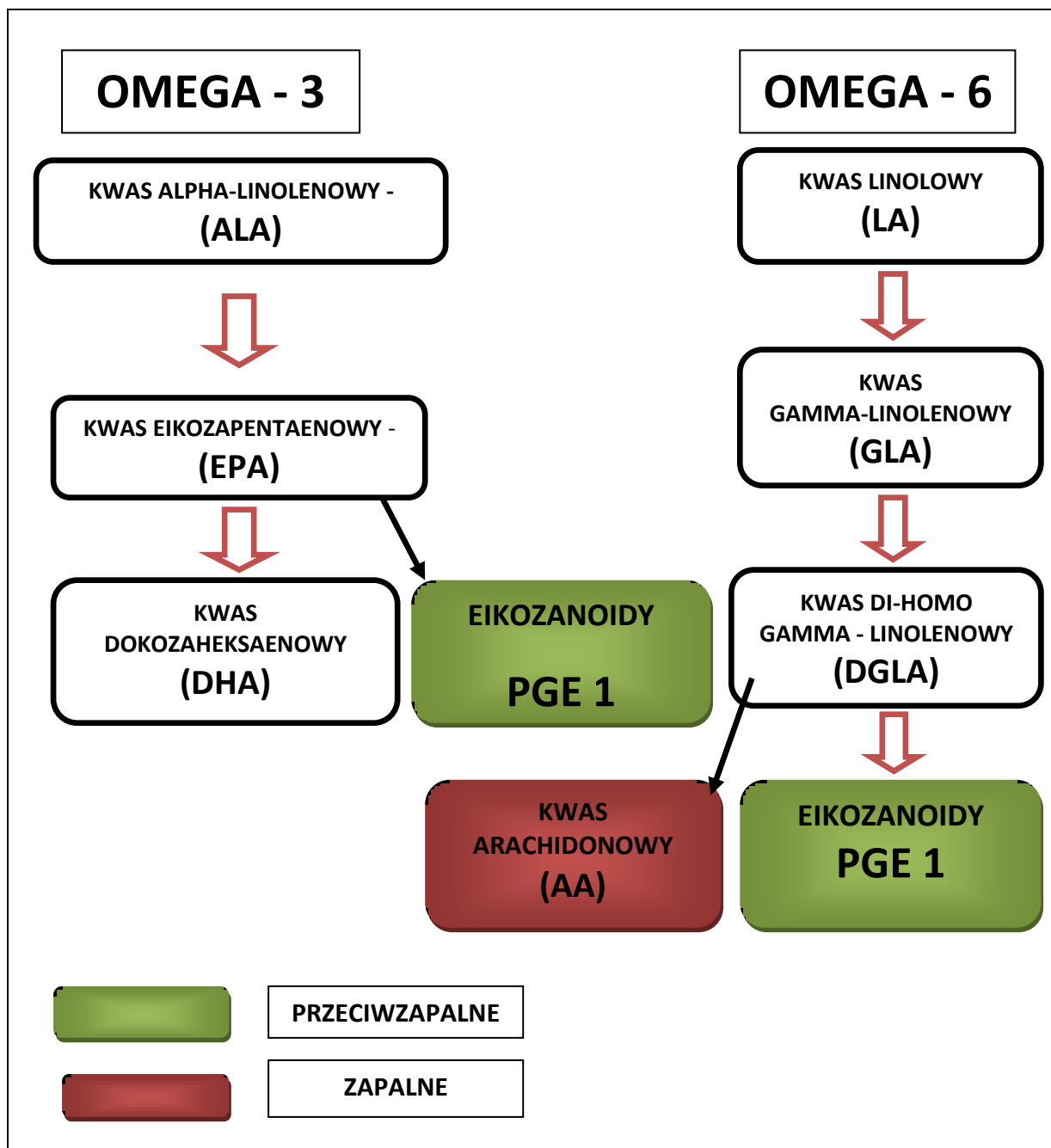


Ryc. 2. Szlak metaboliczny kwasu GLA. Opracowanie własne na podstawie Anonymous. (2004). *Gamma-Linolenic Acid (GLA). Monograph*. Alternative Medicine Review. Thorne Research Inc. Vol. 9. Nr 1. Str. 70.

Powstawanie GLA jest uzależnione nie tylko od obecności enzymów. Może być również przyspieszone dzięki cynkowi, witaminom B3, B6, C i E oraz magnezowi. **Hamują je natomiast** takie czynniki zewnętrzne jak: wiek, picie kawy i alkoholu, obniżony poziom insuliny, spożywanie nasyconych kwasów tłuszczowych typu trans oraz pokarmów zawierających cukry proste (glukoza, fruktoza) w nadmiernych ilościach, diety

niskotłuszczowe, niedobór białka w diecie, niedoczynność tarczycy oraz podwyższenie poziomu glikokortykoidów . Poza tym niekontrolowana suplementacja kwasami omega-6 może doprowadzić do wzrostu poziomu kwasu arachidonowego w organizmie, a w konsekwencji do produkcji niekorzystnych, prozapalnych prostaglandyn typu 2. Natomiast odpowiednie połączenie w diecie kwasu LA (albo eikozapentaenowego EPA i dokozaheksaenowego DHA) z kwasem GLA hamuje konwersję DGLA do AA, a w konsekwencji zapobiega zapaleniom i zakrzepom w organizmie². Suplementacja wybranymi NNKT jest również kluczowa w przypadku osób, które spożywają duże ilości białka z dużymi ilościami tłuszczu (tzw. dieta zachodu - Western Diet), kiedy spożycie kwasów omega-6 jest co najmniej dziesięciokrotnie większe niż kwasów omega-3. Poza tym, podczas obróbki termicznej i konserwowania żywności charakterystycznej dla takiego sposobu odżywiania, duża ilość kwasów omega-3 zostaje zniszczona lub poddana oksydacji³. Taka dieta wybitnie zaburza prawidłowy metabolizm NNKT w organizmie oraz zmniejsza ich biodostępność.

Na ryc. 3 porównano metabolizm kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 ze wskazaniem na metabolity mające działanie przeciwzapalne i sprzyjające zapaleniu (prozapalne).



Ryc. 3. Metabolizm kwasów omega 3 i 6. Opracowanie własne na podstawie " Seed Oils and Essential Fatty Acids".
http://www.naturopathica.com/system/user_files/attachments/7/original/Naturopathica_Seed_Oils.pdf

Spożywanie olejów bogatych w GLA wywołuje co prawda w tkankach akumulację DGLA w tkankowych fosfolipidach i trójglicerydach, jednak **absolutny poziom GLA** w oleju roślinnym nie jest jedynym wyznacznikiem jego biologicznej skuteczności. Biodostępność GLA jest bowiem uwarunkowana specyficznym składem trójglicerydów oraz kinetyką komórkową takich enzymów, jak: fosfolipazy i acylotransferazy⁴. Na

przykład - mimo, iż stężenie GLA w ogóreczniku jest dwukrotnie większe niż w nasionach wiesiolka, to korzystne efekty odległe, takie jak powstawanie prostaglandyn typu 1 - PGE1 jest porównywalne dla obu roślin w przeliczeniu na 1 g oleju⁵.

GLA jest metabolizowany do 20-węglowego wielonienasyconego kwasu tłuszczowego DGLA, który jest następnie utleniany do prostaglandyny E1 (PGE1). PGE1 ma zdolności łączenia się z receptorami powierzchniowymi komórek mięśni gładkich, doprowadzając do zwiększonego poziomu **komórkowego 3',5'-cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP)**, który bierze udział w wielu reakcjach biochemicznych jako element transdukcji sygnału. PGE 1 z kolei metabolizowane są do jeszcze mniejszych cząstek, głównie kwasów dikarboksyłowych, wydalanych z organizmu z moczem.

Obydwa kwasy - GLA i DGLA nie występują normalnie w wolnym stanie, ale jako składniki fosfolipidów, trójglicerydów, lipidów neutralnych oraz estrów cholesterolu, które głównie znaleźć można w błonach komórkowych. **Kwas gamma-linolenowy, dzięki przemianie do PGE 1 ma działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, antyproliferacyjne oraz obniżające poziom lipidów w surowicy krwi.** Poza tym, NNKT (w tym GLA) są ważnym składnikiem budulcowym fosfolipidowych błon komórkowych odpowiadając za ich integralność i płynność⁶.

Objawy niedoboru

Niemowlęta i wcześniaki

U niemowląt występuje niewystarczający poziom enzymu delta -6- desaturazy. Natomiast mleko kobiece obfituje zarówno w GLA, jak i DGLA. Nie można tego niestety powiedzieć o zastępujących mleko kobiece formułach używanych do karmienia niemowląt. Dlatego też **u dzieci karmionych mlekiem zastępczym dochodzi często do objawów niedoboru tych kwasów czyli do suchości, złuszczenia i zgrubienia skóry, a także zaburzeń wzrostu**^{7,8}.

Subkliniczny niedobór NNKT występuje również u noworodków - tych urodzonych i przedwcześnie i o czasie. W konsekwencji może dojść do zaburzeń w budowie błon komórkowych w organizmie, w tym neuronów warunkujących prawidłowy rozwój układu nerwowego⁹.

Inne schorzenia skojarzone z niedoborem NNKT

Naukowcy z Department of Public Health w Fujita Health University School of Health Sciences w Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake i Aichi w Japonii badali poziom NNKT u

pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Wyniki badań opublikowano w *Cancer Letters* (2001). Okazało się, że pacjenci z AG (*Atrophic gastritis*) mieli znacząco niższy poziom GLA niż osoby bez nieżyty żołądka. Dodatkowo, poziom DHA był u pacjentów chorych znacznie wyższy niż u pacjentów zdrowych¹⁰. Powyższe badania wskazują zatem, że GLA może być przydatny w profilaktyce AG, natomiast DHA bierze udział w jego patogenezie.

Z badań wynika także, że u osób otyłych, a w szczególności u otyłych dzieci, występują zaburzenia metabolizmu kwasu linolenowego^{11, 12}.

Zastosowanie GLA w praktyce klinicznej (EBM - Evidence Based Medicine)

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)¹³

Naukowcy z Department of Psychiatriy, Ohio State University, Columbus, USA, przeprowadzili badanie podwójnie ślepe i kontrolowane placebo z udziałem 18 dzieci, mające na celu zbadanie wpływu cynku jako suplementu na NNKT (Efamol - olej z wiesiołka) i amfetaminę, wykorzystywane w leczeniu ADHD. Okazało się, że u dzieci, u których poziom cynku był prawidłowy, lepsze wyniki otrzymywano podając dzieciom amfetaminę, natomiast u pozostałym z poziomem cynku na granicy borderline, zdecydowanie lepsze wyniki otrzymywano podczas leczenia olejem z wiesiołka. Efekty leczenia oceniano stosując wskaźnik CTHI (Conners Teacher Hyperactivity Index). Oznacza to, że **suplementacja cynkiem ma istotne znaczenie w opanowaniu objawów nadaktywności małych dzieci, a suplementacja olejem z wiesiołka może wyrównać niedobory cynku, prawdopodobnie dlatego, że jest on kofaktorem konwersji kwasu linolenowego do GLA.**

Astma¹⁴

Inhibitory leukotrienu i antagoniści receptorów leukotrienowych są skuteczne w leczeniu takich chorób zapalnych, jak astma. W literaturze naukowej istnieje szereg doniesień na temat **zahamowania działania leukotrienów za pomocą suplementacji NNKT, a w szczególności GLA i EPA.** Naukowcy z Department of Research and Development, Pilot Therapeutics Inc., Charleston, South Carolina, USA przeprowadzili randomizowane, podwójnie ślepe i z udziałem placebo badanie, w którym wzięło udział czterdziestu trzech pacjentów z astmą (wyniki przedstawiono na łamach *Clinical Therapy* (2003)). Pacjenci otrzymywali dziennie 10 g emulsji PLT 3514, zawierającej 0,75 g GLA i 0,5 g EPA albo 15 g (1,13 g GLA + 0,75 g EPA). W grupie placebo pacjenci otrzymywali oliwę z oliwek. Po 4 tygodniach poziomy NNKT w

surowicy krwi mierzone były chromatografem gazowym, a poziom leukotrienów chromatografem cieczowym. Badanie wykazało, że u pacjentów spożywających 10 g lub 15 g badanej emulsji, poziom leukotrienów znacząco zmalał w stosunku do grupy otrzymującej placebo, zmniejszyło się również użycie inhalatorów przez pacjentów w tych grupach. Oznacza to, że **chorzy na astmę powinni być suplementowani GLA i EPA w celu obniżenia poziomu leukotrienów, a co za tym idzie złagodzenia objawów astmy.**

Atopowe zapalenie skóry (AZS)^{15,16,17, 18, 19,20, 21,22}

Zmiany w metabolizmie kwasu linolenowego od dawna obserwowane były w AZS. U chorych cierpiących na ten rodzaj atopii zahamowana jest konwersja kwasu LA do GLA. W ciągu ostatnich dwudziestu lat naukowcy publikowali szereg, niejednokrotnie sprzecznych doniesień na temat roli suplementacji GLA w leczeniu AZS. Donoszono o poprawie kondycji pacjentów (zmniejszony odczyn zapalny i świąd), jednak zmiany te nie były statystycznie znaczące. W 1991 roku, grupa naukowców z Anglii, Finlandii i Danii przeprowadziła wielośrodkowe badanie, w którym wzięło udział 179 pacjentów z AZS, którym podawano 4 g oleju z wiesiolka (EPO) (preparat Epogam firmy Scotia Pharmaceuticals Ltd.) dziennie przez 12 tygodni. Po zakończeniu badania, u 62% chorych stwierdzono znaczącą poprawę w zakresie objawów choroby, ocenianą za pomocą standaryzowanego kwestionariusza klinicznego. Wyniki tych badań opublikowano w *Journal of Nutrition and Environmental Medicine*.

Wcześniej, podobne wyniki otrzymali Wright i Burton (Lancet 1981), którzy przebadali 60 dorosłych i 39 dzieci z atopową egzemą, którym podawano EPO albo placebo przez 12 tygodni. Dorosli otrzymywali 1,44 g EPO (180 mg GLA) albo taką dawkę pomnożoną razy dwa lub cztery. Dzieci natomiast otrzymywały 0,72 g EPO (90 mg GLA) albo taką dawkę pomnożoną razy dwa. Stwierdzono wtedy umiarkowane złagodzenie objawów (w szczególności świądu) w tych grupach badanych, którzy przyjmowali najwyższe dawki EPO.

Dwadzieścia dwa lata później, w 2003 roku grupa naukowców z Departamentu Epidemiologii, Żywienia i Toksykologii Instytutu Badawczego Uniwersytetu Maastricht w Holandii badała wpływ suplementacji EPO zawierającego 100 mg GLA oraz oleju słonecznikowego jako placebo przez 6 pierwszych miesięcy życia na wystąpienie i ciężkość objawów atopowego zapalenia skóry u tych dzieci, a także na poziom immunoglobuliny E w surowicy krwi u badanych. Wyniki opublikowane w *American Journal of Clinical Nutrition* wskazują, że wczesna suplementacja GLA nie chroni dzieci wysokiego ryzyka przed zachorowaniem na AZS, jednak u dzieci suplementowanych objawy choroby w późniejszych latach są znacznie

łagodniejsze. Zauważono również, że dawka GLA powinna być stopniowo zwiększana ze względu na zwiększającą się masę dziecka.

Jedno z ostatnich badań, dotyczące wpływu suplementacji GLA u osób z objawami suchej skóry i atopowego zapalenia skóry średniego stopnia zostało przeprowadzone w 2011 roku przez naukowców japońskich z Centralnego Laboratorium Badawczego The Nisshin Oil Group z Kanagawy. W badaniu wzięło udział 130 osób z objawami AZS lub suchej skóry (pacjenci nie mogli być leczeni sterydami), a wyniki opublikowano w *Journal of Oleo Science*. Z badań wynika, że **suplementacja poprawiła funkcjonowanie bariery skórnej u wszystkich pacjentów, co ujawniło się poprzez zmniejszenie TEWL** (w chorobach, takich jak AZS czy łuszczyca TEWL jest znacząco podwyższony). Badani pacjenci spożywali wafelki zawierające 200 mg GLA, bądź 0,06 mg w grupie kontrolnej. To badanie również potwierdziło korzystny wpływ suplementacji GLA na stan skóry (złagodzenie objawów) oraz funkcjonowanie bariery skórnej (zmniejszenie TEWL).

Choroba włóknisto-torbielowata sutka (mastodynia, mastalgia cykliczna)

23,24,25, 26,27, 28,29, 30

Choroba lub zwyrodnienie włóknisto-torbielowe sutka znane jest również jako mastodynia czy cykliczna mastalgia. Jest to schorzenie, w czasie którego dochodzi do bolesnego obrzęku gruczołów piersiowych, zazwyczaj w okresie 1-2 tygodni przed krwawieniem menstruacyjnym. Dyskomfortowi objawiającemu się bólem i obrzękiem zapalnym towarzyszy często formowanie się torbieli w obrębie gruczołu. Często współistnieje z zespołem napięcia przedmiesiączkowego. Podłoże tej dolegliwości nie jest znane, jednak niektórzy naukowcy uważają, że jest ono konsekwencją zaburzenia równowagi pomiędzy poszczególnymi NNKT w organizmie. Wyniki kilku badań przeprowadzonych nad wpływem oleju wiesiołka na objawy mastodyni spowodowały, że od lat suplementację EPO zaleca się pacjentka z tą dolegliwością. Niestety nie potwierdziły tych wyników kolejne badania, w których obserwowano wpływ EPO suplementowanego solo lub w skojarzeniu z witaminą E czy olejem z ryb. Obecnie uważa się, że **EPO nie jest skutecznym antidotum na bolesność piersi czy formowanie się torbieli w przebiegu mastodyni.**

Choroby oczu

Istnieją dowody na to, że GLA może przynieść korzyści pacjentom z chorobami oczu. Z badań naukowych wynika, że doustnie podawany olej z wiesiołka był skuteczniejszy niż oliwa z

oliwek (placebo) w zmniejszaniu **objawów zespołu suchego oka i w poprawie komfortu użytkowania miękkich soczewek kontaktowych.**³¹

Badacze włoscy z Departamentu Nauk Neurologicznych Uniwersytetu w Genui przeprowadzili randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 26 pacjentów ze zdiagnozowanym *keratoconjunctivitis sicca* w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Pacjenci przyjmowali doustnie 28,5 mg kwasu linolenowego (LA) i 15 mg GLA dwa razy dziennie przez 45 dni. Statystycznie znaczące zmiany zaobserwowano w grupie przyjmującej NNKT, w porównaniu z placebo - u pacjentów nastąpiło **zmniejszenie odczynu zapalnego na powierzchni oka oraz redukcję objawów tzw. suchego oka.** Wyniki tego badania zostały opublikowane w *Cornea* w 2003 roku. Obserwacje te są istotne, ponieważ zespół suchego oka jest częstą przypadłością, która występuje oddzielnie, ale również w przebiegu zespołu Sjogrena oraz chorób autoimmunologicznych, w których układ odpornościowy niszczy gruczoły łzowe.

Cytowane wyniki potwierdzone zostały również przez naukowców z Oddziału Oftalmologicznego i Chirurgii Refrakcyjnej Poliklinicznego Szpitala Uniwersyteckiego w Messynie (Włochy). Badano tam wpływ suplementacji doustnej LA (112 mg) i GLA (15 mg) dwa razy dziennie przez miesiąc. Wykazano (w randomizowanym, podwójnie ślepych i kontrolowanym placebo) badaniu korzystny wpływ łączonej suplementacji LA i GLA na intensywność objawów w zespole suchego oka w przebiegu zespołu Sjogrena (wyniki badania zostały opublikowane w *Investigative Ophthalmology and Visual Science* w 2005 roku³²).

Udowodniono również, że pacjenci, którzy poddawani są laserowej korekcji wzroku (tzw. keratektomia fotorefraktywna) cierpią czasami z powodu objawu niepożądanego, jakim jest częściowe zamglenie rogówki. Naukowcy z włoskiego Oddziału Oftalmologii uniwersyteckiej Polikliniki Riuniti Di Foggia leczyli grupę 18 kobiet i 22 mężczyzn (średni wiek 32 lata) doustnym suplementem zawierającym kwasy LA i GLA, karoten, witaminy z grupy B oraz miedź i cynk. Pacjenci przyjmowali suplement przed i przez 30 dni po zabiegu korekcji wzroku. Wykazano statystycznie znaczącą różnicę w zmniejszeniu pozabiegowego ryzyka zamglenia rogówki w grupie przyjmującej suplement. Wyniki badania zaprezentowano na łamach *Journal Francais d'Ophthalmologie*³³.

Choroby serca i naczyń

Kwasy omega-3 wykorzystywane są w profilaktyce chorób serca i naczyń. Suplementacja tymi kwasami, jak i **spożywanie pokarmów obfitych w NNKT omega-3 w znaczący sposób zmniejsza ryzyko arytmii, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy nagłej śmierci**

sercowej, u pacjentów z przebyłym zawałem. Wyniki badań potwierdzają, że kwasy omega-3 zapobiegają rozwojowi miażdżycy poprzez spowolniony rozwój blaszek miażdżycowych oraz profilaktykę tworzenia się zakrzepów w tętnicach. W kardiologii wykorzystuje się również kwasy omega 3 w celu obniżenia frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów u osób z wysokim cholesterolem całkowitym, a także wysokiego ciśnienia tętniczego. W leczeniu i profilaktyce nadciśnienia wykorzystuje się także kwasy omega-6, które podaje się pacjentom w formie doustnej - same lub w skojarzeniu z kwasami omega-3. W literaturze fachowej znaleźć można szereg prac badawczych nad wpływem suplementacji GLA na poziom krążących w surowicy krwi lipidów.^{34,35,36} Badacze kanadyjscy z Department of Human Biology and Nutritional Sciences Uniwersytetu w Guelph przebadali 31 kobiet, które podzielono na cztery grupy i które w ramach eksperymentu przyjmowały 4g EPA i DHA z odpowiednio w grupach 1g (4:1), 2 g (4:2) i 4 g (4:4) GLA przez 28 dni. Czwartą grupę stanowiły pacjentki przyjmujące tylko 4g EPA i DHA (4:0). Wyniki badania wskazują na znaczące obniżenie trójglicerydów osocza u badanych przyjmujących w grupach 4:0, 4:1 i 4:2, frakcja LDL cholesterolu w grupie 4:2 (o 11,3%), a całkowita objętość kwasów tłuszczowych omega-3 zwiększyła się we wszystkich czterech grupach badanych. Konkludując, za najbardziej korzystne połączenie dla pacjentów połączenie naukowcy uznali 4 g EPA + DHA połączone z 2 g DLA. Wyniki tego badania opublikowane zostały w 2003 roku w *American Journal of Clinical Nutrition*.

Nadwaga

Okazuje się, że oleje roślinne mogą być również przydatne w walce z nadwagą. Szwedzcy naukowcy przeprowadzili podwójnie ślepe badanie kliniczne z udziałem 47 pacjentów z nadwagą. Wykazano, że suplementacja olejem z wiesiołka spowodowała u tych pacjentów nieznaczny, ale stały spadek wagi. Co ciekawe, był on największy u osób, których i matka i ojciec zmagali się z otyłością.³⁷ Wyniki tego badania opublikowane zostały w *Sweden Journal of Biology and Medicine*.

Neuropatia cukrzycowa^{38,39,40, 41,42,43}

Suplementacja GLA przynosi obiecujące rezultaty także dla pacjentów z zaawansowaną cukrzycą. Podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 111 pacjentów z neuropatią cukrzycową, którym podawano 480 mg GLA przez rok, wykazało **znaczącą poprawę wszystkich objawów i parametrów, jak np. siła mięśniowa, odruchy ścięgniste, odczuwanie zimna i ciepła czy czucie powierzchowne**, w porównaniu z placebo. Wyniki tego badania zostały opublikowane w czasopiśmie *Diabetic Care*. W innym badaniu, w którym

uczestniczyło 22 pacjentów z dystalną neuropatią cukrzycową również zaobserwowano znaczącą poprawę stanu pacjentów po przyjmowaniu dawki 360 mg GLA przez 6 miesięcy (publikacja w *Diabetic Medicine*).

Nowotwory złośliwe ^{44,45,46,47,48,49,50,51,52,53}

Obiecujące wyniki otrzymano w badaniach nad zastosowaniem GLA w profilaktyce nowotworowej. Okazało się, że **kwas gamma-linolenowy zachowuje się jak czynnik cytotoksyczny oraz wspomaga chemioterapię**. W leczeniu raka sutka, GLA w połączeniu z tamoxifenem zdaje się oddziaływać na receptory estrogenowe, hamując ich ekspresję - wykazano to zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i na ochotnikach ludzkich. W jednym z ostatnich badań, 38 pacjentom z rakiem sutka podawano 2,8 g GLA i 20 mg tamoxifenu dziennie (grupa placebo przyjmowała tylko tamoxifen). Okazało się, że **GLA wzmacnia działanie tamoxifenu** i podwyższa współczynnik odpowiedzi na leczenie już po 6 tygodniach od stosowania. Zaobserwowano także **redukcję ekspresji estrogenów receptorowych** w grupie przyjmującej GLA (publikacja w *International Journal of Cancer* - 2000).

Grupa naukowców z Cardiff badała natomiast czy GLA może wspomóc transport przezskórny tamoxifenu dostarczanego pacjentowi w postaci plastrów. Okazało się, że olej wiesiołka i zawarty w nim GLA jest znakomitym nośnikiem dla leku, ponieważ lek z plastrów połączony z tamoxifenem dostawał się do gruczołu piersiowego szybciej niż ten pozbawiony GLA (publikacja w *International Journal of Pharmaceutics* - 2004).

Z kolejnego doniesienia naukowego wynika, że **GLA, zwłaszcza ten występujący w oleju wiesiołka może hamować wzrost guzów w sutku** poprzez aktywację dekarboksylazy ornityny w nowotworze (publikacja w *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* -1990).

Z kolei badania *in vitro* pokazały, że NNKT, w szczególności **GLA może wzmacniać efekty działania leku paclitaxel**, chemioterapeutyku stosowanego w leczeniu raka jajnika i sutka (publikacja w *European Journal of Cancer* - 2001).

NNKT mogą się również okazać skuteczne w leczeniu nowotworów, które nie odpowiadają na inne rodzaje terapii. W badaniu klinicznym nad glejakami mózgu zaobserwowano wydłużone przeżycie u pacjentów, którym podawano 1 mg GLA do płynu mózgowo-rdzeniowego przez 7 dni (publikacja w *Nutrition* w 2003).

GLA działa również synergistycznie z gemcitabiną w leczeniu gruczolakoraka trzustki (publikacja w *Pancreatology* - 2003) oraz zachowuje się jak czynnik cytotoksyczny w

powierzchnowych rakach pęcherza moczowego, ze wskaźnikiem odpowiedzi 43% w raku przejściowych pęcherza (*transitional carcinoma*) (publikacja w *European Urology* - 2002).

Nieprawidłowe złogi tłuszczowe zostały również zaobserwowane w jednojądrzastych komórkach krwi u pacjentów z białaczką limfoblastyczną. W ostrej białaczce limfoblastycznej, nieprawidłowe złogi PUFA pojawiają się jako konsekwencja rosnącego poziomu enzymu delta-6-desaturazy oraz rosnącej produkcji przyspieszających wzrost nowotworów prostaglandyn E2 (PGE2). Natomiast u pacjentów z białaczką szpikową, nie zaobserwowano takich zmian (publikacja w *Cancer Letters* - 2001).

Z kolei w innym badaniu, przeprowadzonym *in vitro*, naukowcy dowiedli, że GLA indukuje apoptozę izolowanych limfocytów B pochodzących od chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną (publikacja w *Leuk Lymphoma* - 2001).

Osteoporoza⁵⁴

Naukowcy włoscy badali w trakcie próby klinicznej kontrolowanej placebo, jakie będą skutki podawania pacjentkom ze zdiagnozowaną osteoporozą, suplementacji w postaci EPA z GLA w porównaniu z grupą otrzymującą olej kokosowy. Badanie prowadzone było przez 18 miesięcy, a średnia wieku w grupie badanej wynosiła 65 lat. Pacjentki dodatkowo otrzymywały 600 mg węgla wapnia dziennie. Po zakończeniu badania okazało się, że gęstość kości kręgosłupa w grupie przyjmującej NNKT nie zmieniła się, za to w grupie przyjmującej placebo zmniejszyła się o 3,2%. W obrębie uda, w grupie placebo gęstość się nie zmieniła, natomiast w grupie przyjmującej EPA z GLA zwiększyła się o 4,7% (publikacja w *Aging (Milano)*).

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)^{55,56,57,58,59}

Zdecydowanie korzystny wpływ, co wielokrotnie udowodniono podczas badań klinicznych prowadzonych na całym świecie, GLA wywiera na przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W jednym z takich badań, obserwowano grupę chorych, którzy przyjmowali codziennie przez 6 miesięcy 1,4 g GLA (w grupie placebo podawano olej bawelniany). W grupie leczonej GLA wykazano istotnie znaczącą poprawę u 36,8% pacjentów w porównaniu z tylko 5,6% w grupie placebo. **Poprawie uległ stan ogólny pacjenta ze zmniejszeniem wszystkich charakterystycznych objawów, takich jak sztywność stawów, ból czy obrzęki stawów** (publikacja w *Annales of Internal Medicine*).

W kolejnym badaniu, 56 pacjentów otrzymywało 2,8 g GLA w postaci oleju z wiesiołka w porównaniu z placebo przez 6 miesięcy. W grupie leczonej zanotowano znacznie większą

poprawę (64%), w porównaniu z grupą placebo (25%). Poprawa oceniana była jako polepszenie co najmniej czterech charakterystycznych objawów chorobowych, a ewaluacji dokonywano za pomocą kwestionariusza Health Assessment Questionnaire Score (publikacja w *Arthritis Rheumatoid*).

W innym badaniu, 49 pacjentów z RZS leczonych było kapsułkami z olejem z wiesiolka (EPO) zawierającymi 540 mg GLA albo kombinacją oleju z wiesiolka z olejem rybnym zawierającą 450 mg GLA i 240 mg EPA. Badanie było kontrolowane placebo. Znacząca poprawa została zaobserwowana u chorych leczonych olejami - 90% w porównaniu z placebo - 30%. Poprawa była na tyle znacząca, że 73% chorych leczonych EPO i 80% leczonych kombinacją EPO/olej rybny odstawiło niesterydowe leki przeciwzapalne w porównaniu z 33% chorych z grupy placebo (publikacja w *Annals of Rheumatic Diseases*).

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (Colitis ulcerosa)⁶⁰

Suplementacja GLA przynosi również pozytywne efekty pacjentom z *colitis ulcerosa*. W randomizowanym, podwójnie ślepych i kontrolowanym placebo badaniu klinicznym oceniano skuteczność suplementacji NNKT w utrzymaniu remisji wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Sześćdziesięciu trzech pacjentów otrzymywało NNKT (1,62 g GLA, 270 mg EPA i 45 mg DHA) albo placebo (500 mg oleju słonecznikowego) przez 12 miesięcy. U pacjentów leczonych NNKT okres remisji utrzymywał się nieco dłużej, jednak wyniki te nie były statystycznie istotne. Naukowcy konkludują, że prawdopodobnie konieczna jest większa dawka NNKT oraz inne skład procentowy suplementu (publikacja w *Alimentary Pharmacology and Therapy* - 2002).

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrom)^{61,62, 63}

Przeciwzapalny mechanizm działania GLA został korzystnie oceniony w badaniu klinicznym, w którym wzięli udział pacjenci cierpiący na zespół ostrej niewydolności oddechowej. W randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo i wielośrodowym badaniu analizowano wpływ diety parenteralnej (dojelitowej) suplementowanej EPA, GLA i antyoksydantami przez co najmniej 7 dni u 146 pacjentów. U wszystkich zaobserwowano **znaczące zmniejszenie odczynu zapalnego oraz zmniejszone gromadzenie się neutrofilów w płucach** (publikacja w *Critical Care Medicine*).

NNKT i przeciwutleniacze wpływały również **korzystnie na wymianę gazową w płucach, skracają czas koniecznej mechanicznej wentylacji oraz długość pobytu na**

oddziale intensywnej terapii, a także zmniejszały ryzyko niewydolności narządowej. Takie obserwacje poczynione zostały przez szereg ośrodków badawczych.

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS - Premenstrual Syndrom)⁶⁴

Suplement zawierający 9% GLA (Efamol ®) został wykorzystany w badaniu klinicznym 68 kobiet w wieku 21-48 lat z objawami zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Kobiety zażywały codziennie dwie kapsułki suplementu przez trzy dni przed spodziewaną menstruacją. Wyniki badania były bardzo obiecujące. Az **61% badanych zgłosiło całkowite ustąpienie objawów**, 23% częściową ulgę w symptomach, a tylko 15% nie odczuło żadnej różnicy (publikacja w *American Journal of Obstetrics and Gynecology*).

Zespół Reynaud⁶⁵

Duże dawki oleju z wiesiołka mogą być przydatne w leczeniu zespołu Reynaud, schorzenia w którym pacjenci są wyjątkowo wrażliwi na niskie temperatury i odczuwają silne dolegliwości bólowe pochodzenia naczyniowego, przede wszystkim w obrębie dłoni. Z badań wynika, że pacjenci, którzy przyjmowali GLA mieli mniejsze dolegliwości bólowe niż pacjenci z grupy przyjmującej placebo (publikacja w *Progress in Lipid Research*).

Suchość skóry i przeznaskórkowa utrata wody (TEWL - Trans Epidermal Water Loss) u osób starszych⁶⁶

Fizjologiczne i zewnątrzpochodne procesy starzenia leżą u podłoża zmian w naskórku i skórze właściwej osób starzejących się. Homeostaza skóry u osób starszych jest zawsze zakłócona. Nawet u zdrowych osób w podeszłym wieku, swędzenie skóry suchej jest często obserwowane. Już w latach czterdziestych zauważono (Horrobin, 1989), że **możliwe jest stabilizowanie zakłóconej homeostazy skóry poprzez suplementację NNKT, takimi jak GLA i LA**. Suplement diety z olejów zawierających GLA pomija etap metaboliczny w którym LA przekształcane jest w GLA z udziałem delta-6-desaturazy. Taka suplementacja może również rekompensować brak EFA w stanach związanych z upośledzoną aktywnością delta-6 desaturazy, jak np. w cukrzycy, wyprysku atopowym lub podczas fizjologicznego starzenia się (Brenner, 1982; Horrobin, 1983; Brenner, 1989).

Naukowcy z Instytutu Gerontologii Uniwersytetu Erlangen-Nürnberg w Norymbergii (Niemcy) postanowili zbadać wpływ suplementacji kwasem gamma-linolenowym na jakość skóry u osób w podeszłym wieku, na ich TEWL oraz stan błon komórkowych erytrocytów. W badaniu

udział wzięło dwadzieścia dziewięć zdrowych osób w podeszłym wieku (średnia wieku 68,6 roku). Otrzymywały one dzienną dawkę 360 mg lub 720 mg GLA przez dwa miesiące w postaci oleju z ogórecznika zamkniętego w kapsułkach żelatynowych (Quintosal®180 - producent Galderma). Jedna kapsułka zawierała 175 mg GLA oraz 20 mg witaminy E (tokoferol-mieszanina izomerów). Wpływ kwasów tłuszczowych pochodzących z trawionego oleju z ogórecznika lekarskiego na funkcjonowanie bariery skórnej oceniano przez pomiar przeznaskórkowej utraty wody (TEWL). Badanie, którego wyniki opublikowano w *Gerontology and Geriatrics* (2000) wykazało, że pochodzący z ogórecznika **GLA w sposób statystycznie znaczący poprawia funkcjonowanie bariery skórnej** u badanych osób, o czym świadczyła zmniejszona o średnio 10,8% utrata wody przeznaskórkowej, która mierzono tewametrem. Po 2 miesiącach suplementacji GLA, odsetek uczestników określających stan swojej skóry jako suchą zmalał z 42% do 14%, poprawiła się również znacznie jakość życia pacjentów, ponieważ zmniejszyło się w sposób znaczący odczuwanie przez nich świądu, co naukowcy interpretują korzystnymi zmianami w błonach komórkowych erytrocytów (ilość GLA i DHGLA w błonach erytrocytarnych znacząco wzrosła). Podobne wyniki otrzymano przed laty, kiedy Knopf i wsp. (1996) badali jakość skóry u pacjentów hemodializowanych, u których bardzo często występuje uczucie świądu skóry. Wtedy także zaobserwowano, że suplementacja olejem z ogórecznika lekarskiego w znaczący sposób zmniejszała objawy świądu u badanych pacjentów.

Inne zastosowania^{67,68,69,70,71}

To jednak nie wszystkie możliwości GLA. Japończycy wykazali, że **GLA osłabia objawy i poprawia komfort życia pacjentów w sezonowym alergicznym *rhinoconjunctivitis*** (publikacja w *Annales Epidemiologica* - 2001). Poza tym sprawdza się **w walce z bezsennością, w opóźnionej dyskinezie, leczeniu zmian skórnych u pacjentów z mocznicą i poddawanych dializie, a także w zapaleniu przyzębia** (w tym wypadku podczas badania podawano pacjentom 1,g oleju z wiesiolka (GLA) i 1,5 g oleju rybnego (EPA).

Interakcje^{72,73, 74, 75, 76, 77}

Ponieważ **cynek, kwas askorbinowy oraz witamina B6** regulują działanie delta-6-desaturazy i wspomagają konwersję GLA do PGE1, **niedobór tych witamin i mikroelementu może prowadzić do niedoboru NNKT** w organizmie. Z kolei **odpowiedni poziom NNKT w diecie warunkuje prawidłowe wchłanianie witaminy D i wapnia z przewodu**

pokarmowego. GLA i EPA wzmagają wchłanianie wapnia oraz wzmagają jego aktywność, a co za tym idzie mają wpływ na zmniejszenie lub zwiększenie gęstości kości.

Badania wykazały korzystną synergję GLA z chemioterapeutykami, takimi jak tamoxifen i paclitaxol.

Zaobserwowano także, że pacjenci zażywający NLPZ oraz kortykosterydy, bardzo często zmniejszali dawki lub nawet odstawiali leki po kuracji z GLA (publikacja w *Annals of Rheumatic Diseases*).

Toksyczność GLA^{78, 79}

GLA charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa u dzieci i osób dorosłych. Do rzadkich objawów niepożądanych podczas przyjmowania GLA należą biegunki, odbijania i wzdęcia. Z badań klinicznych wynika, że przyjmowanie GLA w dawce nawet do 2,8 g dziennie jest dobrze tolerowane (publikacja w *Annales of Internal Medicine*).

Suplementacja

W randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym w Department of Research and Development, Pilot Therapeutics Inc. w Charleston w Południowej Karolinie (USA), którego wyniki opublikowano na łamach *Clinical Therapy* wykazano, że poziom GLA i EPA w surowicy krwi spadał do poziomu plateau po 7 dniach od ich spożycia, bez względu na dawkę. Oznacza to, że **osiągnięcie poziomu terapeutycznego w przypadku NNKT występuje w przeciągu 7 dni⁸⁰**.

Dawkowanie GLA jest uzależnione od wieku. Przyjmuje się, że w postaci oleju z ogórecznika można go spożywać w ilości 1200 mg na dobę. U dzieci z atopowym zapaleniem skóry, GLA stosuje się w dawce 2-4 g oleju roślinnego codziennie (90-100 mg GLA). W RZS u dorosłych, dawka jest dużo wyższa i wynosi 5-10 g oleju zawierającego 2 g GLA (dziennie). **GLA powinien być podawany razem z jedzeniem, aby uniknąć ewentualnych niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego.**

Piśmiennictwo

¹ Anonymous. (2004). *Gamma-Linolenic Acid (GLA). Monograph*. Alternative Medicine Review. Thorne Research Inc. Vol. 9. Nr 1. Str. 70.

² Cleland L. G., James M. J., Proudman S. M. (2003). *The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis*. Drugs. Nr 63. Str. 845-853.

³ Das UN. (2006). *Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology*. Biotech J. Nr 1. Str. 420-39.

⁴ Fan Y. Y., Chapkin R.S., Ramos K. S. (2006). *Dietary lipids alter murine macrophage/vascular smooth muscle cells interaction in vitro*. J Nutr. Nr 126. Str. 2083-2088.

⁵ Fan Y. Y., Chapkin R. S. (1992). *Mouse peritoneal macrophage prostaglandin E1 synthesis is altered by dietary gamma-linolenic acid*. J Nutr. Nr 122. Str. 1600-1606.

⁶ Mayes P. *Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids*. [w:] Murray R., Granner D., Mayes P., Rodwell V. *Harper's Biochemistry*. 24th ed. Appleton & Lange: Stamford. CT. Str. 236-244.

- ⁷ Caldwell MD, Jonsson HT, Othersen HB Jr. Essential fatty acid deficiency in an infant receiving prolonged parenteral alimentation. *J Pediatr* 1972;81:894-898.
- ⁸ Hansen AE. Essential fatty acids and infant nutrition; Borden award address. *Pediatrics* 1958;21:494-501.
- ⁹ Salem N Jr, Shingu T, Kim HY, et al. Specialization in membrane structure and metabolism with respect to polyunsaturated lipids. In: Karnovsky MI, Leaf A, Bollis LC, eds. *Biological Membranes: Aberrations in Membrane Structure and Function*. New York, NY: Alan R. Liss; 1988:319-333.
- ¹⁰ Ito Y, Suzuki K, Imai H, et al. Effects of polyunsaturated fatty acids on atrophic gastritis in a Japanese population. *Cancer Letters* 2001;163:171-178.
- ¹¹ Decsi T, Csabi G, Torok K, et al. Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. *Lipids* 2000;35:1179-1184.
- ¹² Decsi T, Molnar D, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children. *Lipids* 1996;31:305-311.
- ¹³ Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N. Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:111-117.
- ¹⁴ Surette ME, Koumenis IL, Edens MB, et al. Inhibition of leukotriene biosynthesis by a novel dietary fatty acid formulation in patients with atopic asthma: a randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective trial. *Clin Ther* 2003;25:972-979.
- ¹⁵ Melnik BC, Plewig G. Is the origin of atopy linked to deficient conversion of omega-6-fatty acids to prostaglandin E1? *J Am Acad Dermatol* 1989;21:557-563.
- ¹⁶ Andreassi M, Forleo P, Di Lorio A, et al. Efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res* 1997;25:266-274.
- ¹⁷ Schalin-Karrila M, Mattila L, Jansen CT, Uotila P. Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. *Br J Dermatol* 1987;117:11-19.
- ¹⁸ Landi G. Oral administration of borage oil in atopic dermatitis. *J Appl Cosmetol* 1993;11:115-120.
- ¹⁹ Henz BM, Jablonska S, van de Kerkhof PC, et al. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685-688.
- ²⁰ Steward JC, Morse PF, Moss M, et al. Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (Epogam): a multicenter study. *J Nutr Med* 1991;2:9-15.
- ²¹ Wright S, Burton JL. Oral evening-primrose seed oil improves atopic eczema. *Lancet* 1982;2:1120-1122.
- ²² van Gool CJ, Thijs C, Henquet CJ, et al. Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis – a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am J Clin Nutr* 2003;77:943-951.
- ²³ Horrobin DF, Manku MS, Brush M, et al. Abnormalities in plasma essential fatty acid levels in women with premenstrual syndrome and with nonmalignant breast disease. *J Nutr Med* 1991;2:259-264.
- ²⁴ Pashby NL, Mansel RE, Hughes LE, et al. A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia [abstract]. *Br J Surg* 1981;68:801.
- ²⁵ Kollias J, Macmillan RD, Sibbering DM, et al. Effect of evening primrose oil on clinically diagnosed fibroadenomas. *Breast* 2000;9:35-36.
- ²⁶ Mansel RE, Harrison BJ, Melhuish J, et al. A randomized trial of dietary intervention with essential fatty acids in patients with categorized cysts. *Ann N Y Acad Sci* 1990;586:288-294.
- ²⁷ Mansel RE, Gateley CA, Harrison BJ, et al. Effects and tolerability of n-6 essential fatty acid supplementation in patients with recurrent breast cysts—a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Nutr Med* 1990;1:195-200.
- ²⁸ Mansel RE, Pye KJ, Hughes LE. A controlled trial of evening primrose oil (Efamol) in cyclic premenstrual matalgia. Abstract 47. Proceedings of the 2nd International Symposium on Premenstrual, Postpartum, and Menopausal Mood Disorders; 1987; Kiawah Island, SC.
- ²⁹ Preece PE, Hanslip JI, Gilbert L. Evening primrose oil (Efamol) for mastalgia. In: Horrobin DF, ed. *Clinical uses of essential fatty acids*. Montreal, Quebec: Eden; 1982: 147-154.
- ³⁰ Blommers J, De Lange-De Klerk ES, Kuik DJ, et al. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: A randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1389-1394.
- ³¹ 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.
- ³² Aragona P, Bucolo C, Spinella R, et al. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and PGE1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4474-4479.
- ³³ Querques G, Russo V, Barone A, et al. Efficacy of omega-6 essential fatty acid treatment before and after photorefractive keratectomy. *J Fr Ophthalmol* 2008;31:282-286.
- ³⁴ Graham J, Franks S, Bonney RC. *In vivo* and *in vitro* effects of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid on prostaglandin production and arachidonic acid uptake by human endometrium. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;50:321-329.
- ³⁵ Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. Clinical and experimental study on the longterm effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;51:311-316.
- ³⁶ von Schacky C. n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71:224S-227S.
- ³⁷ Garcia CM, Carter J, Chou A. Gamma linolenic acid causes weight loss and lower blood pressure in overweight patients with family history of obesity. *Swed J Biol Med* 1986;4:8-11.
- ³⁸ Jack AM, Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and evening primrose oil treatment on responses of aorta, corpus cavernosum and mesenteric vasculature in rats. *Life Sci* 2002;71:1863-1877.
- ³⁹ Simoncikova P, Wein S, Gasperikova D, et al. Comparison of the extrapancreatic action of gamma-linolenic acid and n-3 PUFAs in the high fat diet-induced insulin resistance. *Endocr Regul* 2002;36:143-149.
- ⁴⁰ Suresh Y, Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus. Effect of omega-6 fatty acids. *Nutrition* 2003;19:93-114.
- ⁴¹ Horrobin DF. The use of gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Agents Actions Suppl* 1992;37:120-144.
- ⁴² Keen H, Payan J, Allawi J, et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993;16:8-15.
- ⁴³ Jamal GA, Carmichael H. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebocontrolled trial. *Diabet Med* 1990;7:319-323.
- ⁴⁴ Kenny FS, Gee JM, Nicholson RI, et al. Effect of dietary GLA +/-tamoxifen on the growth, ER expression and fatty acid profile of ER positive human breast cancer xenografts. *Int J Cancer* 2001;92:342-347.
- ⁴⁵ Kenny FS, Pinder SE, Ellis IO, et al. Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. *Int J Cancer* 2000;85:643-648.

- 46 Bunce OR, Abou-El-Ela SH. Eicosanoid synthesis and ornithine decarboxylase activity in mammary tumors of rats fed varying levels and types of n-3 and/or n-6 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990; 41:105-113.
- 47 Menendez JA, del Mar Barbacid M, Montero S, et al. Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2001;37:402-413.
- 48 Plumb JA, Luo W, Kerr DJ. Effect of polyunsaturated fatty acids on the drug sensitivity of human tumour cells lines resistant to either cisplatin or doxorubicin. *Br J Cancer* 1993;67:728-733.
- 49 Bakshi A, Mukherjee D, Bakshi A, et al. Gamma-linolenic acid therapy of human gliomas. *Nutrition* 2003;19:305-309.
- 50 Whitehouse PA, Cooper AJ, Johnson CD. Synergistic activity of gamma-linolenic acid and cytotoxic drugs against pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Pancreatol* 2003;3:367-373.
- 51 Harris NM, Crook TJ, Dyer JP, et al. Intravesical meglumine gamma-linolenic acid in superficial bladder cancer: an efficacy study. *Eur Urol* 2002;42:39-42.
- 52 Agatha G, Hafer R, Zintl F. Fatty acid composition of lymphocyte membrane phospholipids in children with acute leukemia. *Cancer Lett* 2001;173:139-144.
- 53 Mainou-Fowler T, Proctor SJ, Dickinson AM. Gamma-linolenic acid induces apoptosis in B-chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro*. *Leuk Lymphoma* 2001;40:393-403.
- 54 Kruger MC, Coetzer H, de Winter R, et al. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10:385-394.
- 55 Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gamma-linolenic acid. *Ann Intern Med* 1993;119:867-873.
- 56 Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, et al. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1996;39:1808-1817.
- 57 Brzeski M, Madhok R, Capell HA. Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1991;30:370-372.
- 58 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;47:96-104.
- 59 Jantti J, Seppala E, Vapaatalo H, Isomaki H. Evening primrose oil and olive oil in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1989;8:238-244.
- 60 Middleton SJ, Naylor S, Woolner J, Hunter JO. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1131-1135.
- 61 Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:1409-1420.
- 62 Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:491-500.
- 63 Kumar KV, Rao SM, Gayani R, et al. Oxidant stress and essential fatty acids in patients with risk and established ARDS. *Clin Chim Acta* 2000;298:111-120.
- 64 Brush MG, Watson SJ, Horrobin DF, Manku MS. Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:363-366.
- 65 Belch JJ, Shaw B, O'Dowd A, et al. Evening primrose oil (Efamol) as a treatment for cold-induced vasospasm (Raynaud's phenomenon). *Prog Lipid Res* 1986;25:335-340.
- 66 Brosche, T., Platt D. (2000). *Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people*. Archives of Gerontology and Geriatrics. Nr 30. Str. 139-150.
- 67 Wakai K, Okamoto K, Tamakoshi A, et al. Seasonal allergic rhinoconjunctivitis and fatty acid intake: a cross-sectional study in Japan. *Ann Epidemiol* 2001;11:59-64.
- 68 Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and sleep: mini-review and hypothesis. *Med Hypotheses* 1998;50:139-145.
- 69 Soares-Weiser KV, Joy C. Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD000208.
- 70 Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T, et al. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron* 1999;81:151-159.
- 71 Rosenstein ED, Kushner LJ, Kramer N, Kazandjian G. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;68:213-218.
- 72 Kenny FS, Gee JM, Nicholson RI, et al. Effect of dietary GLA +/- tamoxifen on the growth, ER expression and fatty acid profile of ER positive human breast cancer xenografts. *Int J Cancer* 2001;92:342-347.
- 73 Kenny FS, Pinder SE, Ellis IO, et al. Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. *Int J Cancer* 2000;85:643-648.
- 74 Menendez JA, del Mar Barbacid M, Montero S, et al. Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2001;37:402-413.
- 75 Horrobin DF. Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. *Med Hypotheses* 1981;7:1211-1220.
- 76 Schlemmer CK, Coetzer H, Claassen N, Kruger MC. Oestrogen and essential fatty acid supplementation corrects bone loss due to ovariectomy in the female Sprague Dawley rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;61:381-390.
- 77 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;47:96-104.
- 78 Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gamma-linolenic acid. *Ann Intern Med* 1993;119:867-873.
- 79 DeLuca P, Rothman D, Zurier RB. Marine and botanical lipids as immunomodulatory and therapeutic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:759-777.
- 80 Surette M. E., Koumenis I.L., Edens M.B., i wsp. (2003). *Inhibition of leukotriene synthesis, pharmacokinetics, and tolerability of a novel dietary fatty acid formulation in healthy adult subjects*. Clin Ther. Nr 25. Str. 948-971.