

ANTIOXIDANTY V KLINICKÉ PRAXI

doc. MUDr. Pavol Hlúbik, CSc., Ing. Hana Střítecká, Ph.D., MUDr. Jana Fajfrová

Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Reaktivní formy kyslíku a další volné radikály vznikají v lidském organismu neustále v průběhu řady biochemických procesů. Vysoce reaktivní formy kyslíku hrají důležitou roli v antimikrobiální ochraně lidského organismu, pomáhají usmrcovat mikroorganismy během fagocytózy. Oxidační stres se podílí na poškození bílkovin, lipidů a nukleových kyselin, na akceleraci aterosklerózy, degenerativních onemocnění, karcinogeneze. Dostatečná hladina antioxidantů v biologických tkáních působí projektivně.

Klíčová slova: reaktivní formy kyslíku, antioxidanty, vitamíny, ateroskleróza.

TITLE ANTIOXIDANTS IN CLINICAL PRACTICE

Reactive forms of oxygen and other free radicals are formed in a human body in the course of biochemical processes continuously. Highly reactive forms of oxygen play an important role in antimicrobial protection of human organisms supporting killing of microorganisms during fagocytosis. Oxidative stress caused by free radicals takes part in protein, lipids and nucleic acid degradation. Oxidative stress is responsible for acceleration of atherosclerosis, degenerative diseases, carcinogenesis. Sufficient level of antioxidants in biological tissues plays a protective role.

Key words: reactive forms of oxygen, antioxidants, vitamins atherosclerosis.

Interní Med. 2006; 2: 79–81

Úvod

Jídlo je základním prostředkem uspokojování energetických a biologických nároků živého organismu. Člověk, ve své podstatě všežravec, přizpůsobil v průběhu fylogeneze své jídelní chování konkrétním přírodním a později i společenským podmínkám a možnostem. Stravovací návyky každého z nás jsou výslednicí působení řady faktorů.

V odborné literatuře, ale i v populárně vědeckých sděleních je věnována značná pozornost rizikovým faktorům, které jsou obsaženy v některých průmyslově vyráběných potravinách. V současné době je vhodné, ba přímo nutné obrátit pozornost na problematiku protektivních faktorů potravin, jejichž dostatečná konzumace může pozitivně ovlivňovat vývoj našeho zdraví. K stěžejním preventivním faktorům stravy lze zařadit vitamíny s antioxidačním efektem, mikronutrienty, například selen, zinek, chrom, hořčík, dietní vlákninu a další. V žádném případě se nejedná o revoluční novinky, ale o návrat a pokus o realizaci racionálního stravování v praxi. Podstatně větší množství řady protektivních faktorů konzumovali naši předkové před tisícem i před sto lety tím, že požívali stravu přírodního původu.

Předpokladem vyhovující výživy je dostatečný příjem všech esenciálních látek. Pokud chybí jediná z nich, může to vést k závažným poruchám zdraví až k ohrožení života. Příkladem mohou být avitaminózy při dostatečném energetickém příjmu. Potřeba jednotlivých nutrientů pro lidský organismus byla a je ve stále nových souvislostech ověřována v mnoha epidemiologických sledováních, v klinických studiích u lidí a v experimentálních pracích na zvířatech. V konečné fázi je kvantifikována v podobě referenčních hodnot příjmu jednotlivých nutrientů, které jsou základem pro hodnocení kvality naší potravy i naší

výživy. Výživová doporučená dávka (RDA = recommended dietary allowance) představuje takový denní přívod živiny, který při současné úrovni znalostí kryje potřebu většiny (podle statistických kritérií 97–98 %) zdravých příslušníků přesně definované populační skupiny (2, 4, 5).

Na konci minulého století umožnil pokrok v molekulárním biologickém výzkumu lepší poznání dosud neznámých úloh nutrientů v metabolismu a zároveň poznání vztahů mezi jednotlivými nutrieny. Zájem vědeckých pracovišť se soustředil na vybrané skupiny nutrientů, mezi jiným i na vitamíny. Sem patří zejména ověřování úlohy vitamínu E a betakarotenu v posilování antioxidační kapacity organismu a imunitního systému jako prevence proti degenerativním onemocněním, ateroskleróze a nádorovým onemocněním. Středem zájmu se stala i skutečnost, že kyselina listová působí preventivně proti defektům neurální trubice i proti hyperhomocysteinémii jako nezávislému rizikovému faktoru aterosklerózy. Konečně byl prokázán protektivní vliv vitamínu K na osteoporózu. Rovněž údaje o potřebách organismu, pokud jde o vitamíny, nejsou u většiny z nich zdaleka kompletní, zejména v oblasti detailního poznání jejich preventivního působení v souvislosti s tzv. civilizačními chorobami, jejich využitelnosti v organismu a reakce organismu na jejich nedostatečný či nadbytečný přívod.

Oxidační stres

Řada klinických i experimentálních pracovišť věnuje v posledním období značnou pozornost studiu patofyziologie působení volných kyslíkových radikálů. Volné radikály a další reaktivní formy kyslíku vznikají během běžných metabolických procesů v lidském těle, ale i díky působení vnějších zdrojů, jako jsou znečištění zevního prostředí, zejména ovzduší, a to nejen v průmyslových zónách, ale i ve velkých městech, způsobuje je také záření, cigaretový kouř, chemické látky, léky, anestetika, pesticidy, průmyslová rozpouštědla. Na jedné straně jsou vysoce reaktivní formy kyslíku důležité pro naši antimikrobiální ochranu, pomáhají usmrcovat mikroorganismy během fagocytózy, na druhé straně oxidační stres (nadprodukce reaktivních kyslíkatých látek – volných radikálů) se podílí na poškození bílkovin, lipidů a nukleových kyselin. Každá molekula, makromolekula, buňka i tkáň je neustále bombardována množstvím volných radikálů, které působí závažná poškození. Radikál je molekula, atom, iont, který má ve valenční sféře jeden nebo více nepárových elektronů $H_2O \rightarrow OH + H$. V lidském organismu v průběhu oxidoredukčních biochemických reakcí neustále vzniká značné kvantum volných radikálů kyslíku a dusíku (tabulka 1). Významným endogenním zdrojem jsou leukocyty, makrofágy, dále reperfuční fáze po ischemii. Při ischemii hyne řada

Tabulka 1. Reaktivní formy kyslíku a dusíku

RADIKÁLY	NERADIKÁLY
• Superoxidový aniont (superoxid) O_2^-	• Peroxid vodíku H_2O_2
• Hydroxylový radikál OH	• Singletový kyslík 1O_2
• Hydroperoxylový radikál HO_2	• Kyselina chlorná HClO
• Peroxylové ROO, alkoxylové RO	• Ozon O_3
• Oxid dusnatý NO	
• Oxid dusičný NO_2	

buněk, při obnovení cirkulace jsou pak mrtvé a poškozené buňky zdrojem volných radikálů, které vznikají odbouráváním poškozených molekul (např. purinů xantinoxidázou).

Experimentálně byla prokázána jejich negativní role v procesu poškozování buňky. Volné radikály hrají důležitou roli v procesu stárnutí buňky, v patogenezi chronických onemocnění, glaukomu, degenerativního poškození sítnice, katarakty, neurologických degenerativních onemocnění, jako jsou Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a amyotrofická laterální skleróza, systémových onemocnění pojiva, např. systémová skleróza, sklerodermie nebo artritidy, karcinogeneze, v patogenezi i akceleraci aterosklerotických změn stěny cévní s následnou manifestací nejčastěji ve formě vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Rozhodující úlohu v urychlení procesu aterosklerózy hraje pravděpodobně oxidace nízkodenzitních lipoproteinů (LDL). Modifikované LDL vykazují podstatně vyšší atherogenitu ve srovnání s nativními LDL. Nádorové onemocnění lze označit za významné onemocnění „volných radikálů“. Příčiny nádorových onemocnění nejsou jednoznačně prozkoumány. Předpokládá se multifaktoriální proces. Jednou z možných příčin je poškození DNA vlivem oxidace. Tyto oxidační procesy, jejichž mechanismy nejsou zatím přesně prozkoumány, se uplatňují během prvních fází karcinogeneze.

Volné radikály jsou z organismu odstraňovány několika možnými způsoby:

- antioxidanty, které výrazně zpomalují radikálové reakce
- volné radikály jsou pevně zachycovány jinými molekulami a tak zneškodněny (quenching)
- reakcí dvou volných radikálů spolu zanikají, mohou být snad vylučovány z organismu (není dosud dostatečně prozkoumáno).

Ačkoliv je známo kolem 4000 antioxidantů, nejznámější a nejvýznamnější jsou vitamín C, vitamín E a karotenoidy. Mezi další látky s antioxidačními vlastnostmi patří fenolové nebo polyfenolové sloučeniny, jako jsou resveratrol, katechin a quercetin, a flavonoidy (ty se nacházejí například

v zeleném čaji, víně, kávě nebo v olivách). Důležité je, že neexistuje žádný antioxidant, který by odstraňoval všechny volné radikály (např. superoxid je odstraňován superoxiddismutázou, která je však naprosto neúčinná vůči volnému hydroxylovému radikálu). V lidském organismu jsou kyslíkové radikály neutralizovány řadou obranných mechanismů, bránících buňku před oxidačním poškozením (tabulka 2). V tabulce 3 je uvedený efekt antioxidační ochrany. K zásadním obranným mechanismům chránícím molekulu LDL patří především vitamíny, konkrétně alfa a gama tokoferol, betakaroten, vitamín A a vitamín C, u kterého je v tabulce 4 uvedeno antioxidační působení. Rychlost i kvantita modifikace LDL oxidační cestou pravděpodobně závisí na antioxidační kapacitě organismu. Saturace organismu vitamíny C, E, A a beta-karotenem je přímo závislá na stravovacích zvyklostech konkrétního jednotlivce, tedy na množství přijímaných vitamínů ve stravě.

Antioxidačním vitamínům (vitamín A, E, C a betakarotenu), a zejména suplementaci těmito vitamíny byla v posledních desetiletích minulého století připisována významná úloha v prevenci a léčbě civilizačních a nádorových chorob. Avšak současné klinické poznatky uvedené předpoklad nepotvrzují ani nepodporují teorii, že by suplementace antioxidantů mohla být všeobecně využita v prevenci kardiovaskulárních onemocnění (8). Podkladem pro toto skeptické konstatování se staly rozporuplné výsledky studií provedených v posledních 15 letech, přičemž podstatnou úlohu hrál metodický přístup, který měl vztah mezi příjmem antioxidantů a zdravotním stavem u sledovaných populačních skupin ověřit. V literatuře jsou dokumentovány diametrálně odlišné závěry mezi výsledky observačních studií a výsledky randomizovaných kontrolovaných studií.

Údaje observačních epidemiologických studií vztahu antioxidantů a výskytu srdečních onemocnění vypovídají ve prospěch preventivní role antioxidantů při vzniku těchto onemocnění. Gey v průřezové studii, která sledovala 12 různých populací v Evropě, ukázal signifikantně nižší mortalitu z kardiálních příčin v populacích s vysokým příjmem vitamínů C

a E ve stravě. Rovněž další studie nezávisle demonstrovaly podobné pozitivní účinky těchto vitamínů a betakarotenu (8). Výsledky prospektivních kohortových studií již nejsou tak konzistentní. Některé z nich udávají signifikantně nižší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin při vysokém příjmu vitamínu C, jiné zaznamenaly výrazné pozitivní účinky vitamínů C, E a betakarotenu, ale pouze u mužů (8). Studie, které se účastnilo 88 tisíc žen, prokázala, že užívání dietních doplňků s vitamínem C a betakarotenem nevedlo k žádnému snížení rizika KVO. Na druhé straně ve studii, které se účastnilo 40 tisíc mužů, bylo zjištěno, že u mužů s nejvyšším příjmem vitamínu E se riziko vzniku KVO snížilo o 40 %, doplňky s betakarotenem měly účinek nižší a užívání přípravků s vitamínem C bylo, pokud jde o riziko KVO, neúčinné. Údaje kohortových studií je nutno posuzovat s extrémní opatrností, protože již samotný výběr účastníků zákonitě zkresluje výsledky. Například životní styl lidí, kteří konzumují větší množství ovoce a zeleniny, bývá obecně zdravější a nízká incidence KVO u těchto osob je spíše důsledkem jejich celkového životního stylu než samotného příjmu antioxidantů.

Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, které zkoumaly vztah příjmu antioxidantů a rizika KVO, zvláště pak ty, které byly zaměřeny na primární prevenci, nepřinesly jednoznačné důkazy o pozitivním působení antioxidantů. Souhrnně je možno konstatovat, že nebyl prokázán pozitivní účinek dlouhodobé (několikaleté) suplementace vitamínem E a betakarotenem (event. vitamínem A) na snížení rizika KVO jak u kuřáků (7), tak u dalších skupin mužů a žen (3, 6). V souvislosti s užíváním vysokých dávek vitamínu E byla dokonce nalezena zvýšená mortalita na hemoragické cévní příhody. Dlouhodobé užívání betakarotenových dietních doplňků může zvyšovat riziko kardiovaskulárních a nádorových onemocnění (7, 8).

Pokud jde o sekundární prevenci, přinesly klinické studie výsledky příznivější. U pacientů s angiograficky prokázaným aterosklerotickým poškozením srdečních tepen vysoké dávky vitamínu E snížily riziko nefatálního infarktu myokardu nebo ostatních kardiovaskulárních příhod, popř. jejich recidivy, ale neovlivnily celkovou mortalitu. Další studie prokázala,

Tabulka 2. Fyziologické záššecí systémy

ENZYMATICKÉ	NEENZYMATICKÉ	
• Superoxiddismutáza	• Vitamín C, E, A	• Flavonoidy
• Gutathionperoxidáza	• Lykopen	• Polyfenoly
• Kataláza	• Koenzym Q	• Fytoestrogeny
• Glutathiontransferáza	• Glutathion	• Albumin
	• Kyselina lipová	• Transferin
	• Kyselina močová	• Feritin
	• Bilirubin	• Ceruloplasmin
	• Selen	

Tabulka 3. Efekt antioxidační – obecně

- Inhibice tvorby volných radikálů
- Interference s již vytvořenými radikály
- Reparační poškození způsobených oxidačními látkami

Tabulka 4. Efekt antioxidační – vitamín C

- Inhibice tvorby volných radikálů
- Interference s již vytvořenými radikály ve vodním prostředí
- Regenerace: vitamín E ↔ vitamín C
- Ochrana: albumin ↔ vitamín C

že vitamín E zpomaluje progresi aterosklerotického plátu u pacientů s aterosklerózou koronárních arterií (8). Naproti tomu ve studiích z roku 1999 byl význam antioxidantů v sekundární prevenci zpochybněn, nebylo prokázáno snížení incidence infarktu myokardu, cévní mozkové příhody ani mortality u pacientů s kardiálním onemocněním nebo diabetem při déle než 2 event. 4 roky trvající suplementaci vitamínem E. Z výsledků studií vyplývá, že pouze přirozený příjem γ -tokoferolu v potravě a nikoliv suplementace α -tokoferolem může mít příznivý efekt na riziko KVO a doporučuje se zvyšovat přirozený příjem v potravě bez obohacování. Ani při kombinovaném podávání antioxidantů (vitamíny A, C, E a betakaroten) nebyly výsledky v prevenci kardiálních příhod a jejich komplikací přesvědčivé (8).

Pro nesrovnalosti mezi výsledky observačních a klinických studií lze uvést několik možných vysvětlení:

- pozitivní výsledky observačních studií jsou pravděpodobně spíše důsledkem celkového zdravého životního stylu jedinců než samotného účinku antioxidantů
- v ovoci a zelenině mohou být přítomny jiné složky, které působí v synergii a antioxidanty a tak zajišťují protektivní účinek na srdce
- množství antioxidantů v dietních doplncích může být ve srovnání s jejich množstvím v potravě tak vysoké, že vede k toxickým účinkům.

Na základě dostupných informací lze tedy konstatovat, že není sporu o tom, že čím větší množství antioxidantů konzumují lidé v potravě, tím nižší je v dané populaci výskyt kardiovaskulárních i nádorových onemocnění i počet úmrtí z těchto příčin.

Závěr

Potřeba jednotlivých nutrientů pro lidský organismus musí být ověřována ve stále nových souvislostech jak v epidemiologických, tak i v klinických, metabolických studiích. Příčin, proč doplňování přirozených zdrojů o antioxidační vitamíny nevedlo k uspokojivé klinické odezvě, je několik. Jednak se jejich koncentrace ve tkáních po systémovém podání jen relativně málo zvyšuje, a navíc za oxidačního stresu je jejich aktivita relativně pomalá. Za rozhodující lze považovat těsné spřažení jednotlivých fází systému. Doplnění jednoho či jen několika an-

tioxidantů vede k vybočení z křehké rovnováhy v systému a hromadění některého, potenciálně toxického meziproductu. Proto dostatečný přísun antioxidantů z ovoce a zeleniny, kde jsou jednotlivé vitamíny v rovnováze, se zdá být nejrationálnější přístupem jak v prevenci, tak i při léčení kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Pozitivní působení suplementace antioxidanty, pokud jde o riziko KVO, a nádorových onemocnění nebylo dosud, zejména v klinických studiích přesvědčivě prokázáno. Na závěr je tedy možno spolu s celou řadou autorů (1, 8) konstatovat, že nejrozměšším doporučením pro veřejnost je získávat antioxidanta konzumací ovoce, zeleniny a celozrnných produktů.

doc. MUDr. Pavol Hlúbik, CSc.

Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: hlubik@pmfhk.cz

Literatura

1. Bultas J. Antioxidancia a kardiovaskulární onemocnění – komentář. *Medicina po Promoci*, 2001; 2: 53–54.
2. Hages M, Brönstrup A, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K. Die neuen Dietary Reference Intakes – ein Beitrag zur internationalen Harmonisierung der Zurempfehlungen? *Ernährungs-Umschau*, 1999; 46: 130–135.
3. Hennekens CH, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 1145–1149.
4. Hlúbik P, Opltová L. Vitamíny. Grada Publishing, 2004: 232.
5. Kübler W. Referenzwerte und die Auswertung von Verzehrserhebungen. Zum Konzept der Dietary Reference Intakes (USA und Kanada). *Ernährungs-Umschau*, 2001; 48: 476–479.
6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 1150–1155.
7. The alpha-tocopherol beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1029–1035.
8. Tran TL. Antioxidant supplements to prevent heart disease: real hope or empty hype? *Postgraduate Medicine*, 2001; 109, 1: 109–114.