

Fytochemické látky s antioxidační aktivitou v prevenci aterosklerosy

Z. Zloch

Ústav hygieny, Lékařská fakulta UK, Plzeň

Oxidační hypotéza aterosklerózy

The New England Journal of Medicine

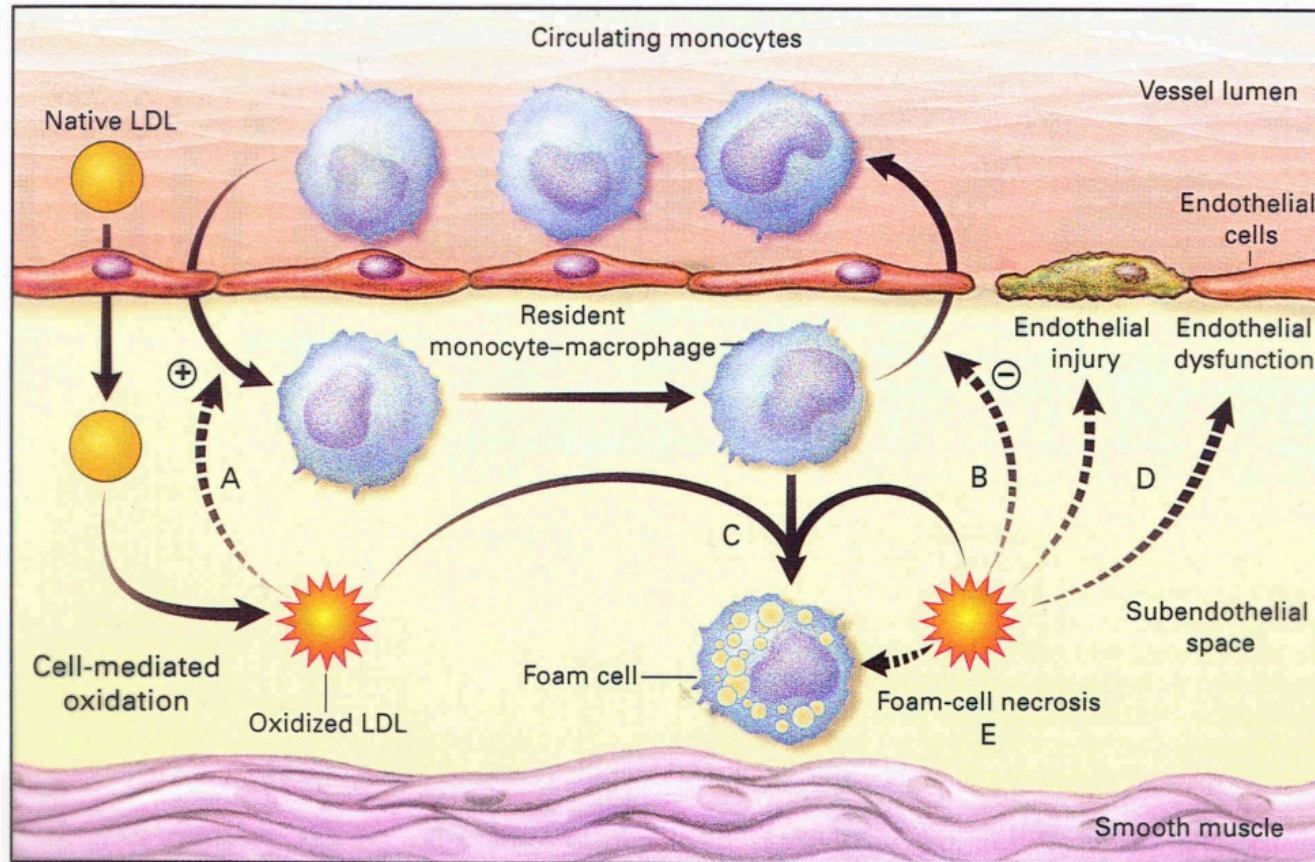


Figure 1. Early Events in Atherogenesis.

Native LDL becomes trapped in the subendothelial space, where it can be oxidized by resident vascular cells such as smooth-muscle cells, endothelial cells, and macrophages. Oxidized LDL stimulates (plus sign) monocyte chemotaxis (A) and inhibits (minus sign) monocyte egress from the vascular wall (B). Monocytes differentiate into macrophages that internalize oxidized LDL, leading to foam-cell formation (C). Oxidized LDL also causes endothelial dysfunction and injury (D), as well as foam-cell necrosis (E), resulting in the release of lysosomal enzymes and necrotic debris. Broken arrows indicate adverse effects of oxidized LDL. Adapted from Quinn et al.¹⁵ with the permission of the publisher.

Oxidační hypotéza je podpořena skutečnostmi:

- **Makrofágy v cévní stěně pohlcují jen oxidované LDL (stimulují expresi VCAM-1 v endotelu)**
- **Jen oxidované LDL projevují chemoatraktantní aktivitu k monocytům (zvyšují expresi MCP-1)**
- **Jen oxidované LDL zabraňují únikům makrofágů z arteriální stěny do lumen**
- **Oxidované LDL jsou cytotoxické (iniciují apoptózu a nekrózu cévních buněk)**
- **V aterosklerotických lézích jsou přítomny produkty oxidace lipidů a proteinů**
- **Protilátky proti oxidovaným LDL reagují s lidskými aterosklerotickými lézemi**

**Na otázku, zda je možné zabránit vzniku
nebo rozvoji aterosklerózy většími
dávkami přírodních antioxidantů částečně
odpovídají výsledky epidemiologických
studií**

Observační studie
příklad

- **WHO / MONICA, 1991, 16 zemí – nalezena inverzní signif. korelace mezi obsahem vitamínu E v krvi**
- **A mortalitou na CVD**
- **Health Professional Study, 39 tis. mužů, 4 roky - 40 % úbytek koronárních příhod u kvartily s největším příjmem vitamínu E (nikoli vit. C a beta karotenu).**
- **Nurses Healthy Study, 87 tis. Žen (34 – 59 r.), 8 roků - 23 – 50 % snížení incidence CVD u kvartily s největším příjmem vitamínu E (nikoli vitamínu C a beta karotenu),**
- **synergistický efekt pravidelného konzumu ovoce a zeleniny**
- **EPESE , 11 tis. seniorů – při zvýšeném příjmu vitamínu E signifikantní snížení Mortality na CVD**
- **Iowa Women´s Health Study, 35 tis. žen nad 50 r. – podobné výsledky**
- **Seven Countries Study – podobné výsledky**
- **Francouzský paradox**

Závěr

- mnoho „mixed results“ a confounding faktorů, kauzální povaha účinku oxidačních faktorů při aterogenezi nepotvrzena, ani nevyvrácena, protektivní role vitamínu E a ostatních přírodních antioxidantů, zejména fenolické povahy

Studie randomizované, dvojité slepé, intervenční

- **CHAOS** - 2 tis. pacientů , 250 – 700 mg vitaminu E – signifikantní snížení rizika IM
- **Linxian** - 30 tis. pacientů, aplik. beta karoten + vitamin E + Se - zcela nekonzistentní výsledky
- **ATBC** - 30 tis. kuřáků 50 – 70 r., aplikován vitamin E a beta karoten, nezjištěny žádné signifikantní vztahy
- **CARET** - kuřáci a ex-kuřáci, aplikován beta karoten (30 mg) a vitamin A (8 mg) po 4 roky – zjištěno zvýšené riziko aterosklerózy u suplementovaných skupin
- **GISSI** - 11 tis. pacientů po IM, aplikován vitamin E a n-3 PUFA – kardioprotektivní účinek zjištěn jen u skupiny dotované PUFA
- **SECURE + HOPE** – vysoce rizikovým pacientům léčeným ramiprilem aplikován
- **Vitamin E** - nebyly zjištěny žádné signifikantní vztahy
- **VEAPS** – pacientům s CVD podáváno 250 mg vitaminu E – tloušťka infámy a medie nebyla ovlivněna

Výsledky metaanalýzy těchto studií (1989 – 2001) :

- Vitamin E, beta karoten a fenolické látky částečně zvyšují antioxidační rezistenci LDL, ale neovlivňují průběh nemoci a mortalitu na ni
- Postrádá se spolehlivá znalost využitelnosti esenciálních antioxidantů
- Vitamin E je přítomný také v arteriosklerotických lézích, a to ve velkých množstvích
- Suplementace antioxydanty je pravděpodobně účelná u některých skupin, např. u seniorů, striktních vevanů, u osob omezujících příjem potravy, diabetiků atd., velikost dávek nemá překročit RDI
- Je nutné preferovat nutričně vyváženou potravu s dostatečným podílem rostlinné složky

Novější poznatky o prooxidačních změnách v aterogenezi 1/2

- Je potvrzována platnost a oprávněnost hypotézy o stimulačním efektu oxidačních alterací biomolekul při vzniku a rozvoji aterosklerózy
- Esenciální i neesenciální látky antioxidanty (vitaminy E a C, karoteny a fenolické látky) jen velmi omezeně, pokud vůbec, tyto změny ovlivňují, nelze vyloučit ani jejich pro-oxidační účinek za určitých okolností
- Je nutné identifikovat relevantní oxidačně aterogenní faktory a vyhledávat a testovat účinné antioxidanty

Novější poznatky o prooxidaních změnách v aterogenezi 2/2

- K tomu je nutné přehodnotit nazírání na mechanismy oxidačně – redukčních pochodů in vivo , respektovat klíčový význam stand. redukčních potenciálů a jejich podmíněnost aktuálními fyzikálněchemickými charakteristikami prostředí, vazebné energie, rozpustnosti aj. Je nutné detailněji studovat availabilty, metabolismus, afinity k cílovým orgánům a potenciální termodynamické vlastnosti přírodních antioxidantů, např. fenolů a polyfenolů.
- **Biologické oxidačněredukční pochody je nutné chápat jako proces komplexní, heterogenní a multifunkční**

**Hodnoty lipidů a lipidové peroxidace ve tkáních
morčat při různém příjmu vitaminu C a
polyfenolů
(bez polyfenolů resp. aplikace Venorutonů nebo
kvercetinu a rutinu)**

Viz následující tabulky...

	Bez polyfenolů	Venoruton (5 mg na den)
Lipémie (g/l)	3,58	2,97 (x)
TGR v séru (mmol/l)	1,46	1,30 (x)
Fosfolipidy (mmol/l)	2,53	2,20 (x)
Celk. cholesterol		
sérum (mmol/l)	1,82	1,59 (x)
játra (umol/g)	10,0	8,50 (x)
mozek (umol/g)	38,9	35 (x)
Lipoperoxidace (ext./1 g)		
játra	0,034	0,026
mozek	0,254	0,243 (x)

	Hypovitaminosa C	Hypovitaminosa C + 5 mg /d kvercetinu	Hypovitaminosa C + 5 mg epikatechinu
Celkový cholesterol			
sérum (mmol/l)	2.50	2.13	2.03 (xxx)
játra (mg/100 g)	334	345	324 (1, 2 : 3 x)



Děkuji za pozornost