

Dr. Rosta Klára

VITAMINOK ÉS ÁSVÁNYI ANYAGOK SZEREPE A CUKORBETEGSÉGBEN

Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

A diabetes mellitushoz társuló kardiovaszkuláris szövőd-mények hátterében a magas vércukor szint indukálta oxidatív stressz, következményes endothel diszfunkció és felgyorsult atherosclerosis áll. Az oxidatív stressz folyamán spontán enzimikus és nem enzimikus reakciók zajlanak le. Egy adott szerv vagy szervrendszer érzékenysége az oxidatív stresszre, nagymértékben függ az oxidatív stresszt erősítő és a gátló tényezők egyensúlyától. Az egyensúly megbomlása magában hordozza a biológiai struktúrák károsodásának lehetőségét. A károsodás szabad gyökös reakciókon keresztül valósul meg. A szabad gyökök és szabad gyökökből származó nem gyökös reaktív molekulák magas koncentrációjú jelenléte az élő szervezetben veszélyes és károsíthat minden sejtalkotó részt. A klinikai gyakorlatban az oxidatív károsodás elleni védelem legkézenfekvőbb módjának az tűnik, hogy antioxidánsokat, elsősorban természetes antioxidánsokat adagoljuk azokban a kórállapotokban, amelyekben az oxidatív stressz károsítja a szerveket.

A nem enzimikus antioxidánsok közé tartoznak az A, C és E vitamin, a glutathion, az -liponsav, a karotenooidok, a nyomelemek mint a réz, cink és szelén, a coenzym-Q (CoQ), és egyes ko-faktorok, mint a folsav, a hugysav, az albumin, a B1, B2, B6 és a B12 vitaminok. A helytelen táplálkozási szokások következtében kialakuló nem megfelelő vitamin és nyomelem ellátottság elősegítheti az érelmeszesedés kialakulását.

Az antioxidánsok hatását experimentális vizsgálatokban lemérhetjük, ha pl. az enzim természetű antioxidánsok aktivitását (pl. kataláz, SOD, GSH-reduktáz stb.) vizsgáljuk, vagy a szervezetben zajló oxidatív stressz vizsgálatára egyes biomarkereket mérünk, pl.: 8-hidroxi-2'-deoxiguanozin (8-OHdG), isoprostanok, malondialdehid (MDA), nitrotirozin.

Az E-vitamin összefoglaló elnevezése különböző vegyületeknek. A természetben nyolc izomert találtak, mely E-vitamin aktivitással rendelkezik. Négyre tokoferol szerkezet a jellemző, melyhez szaturált oldallánc csatlakozik, négynek tokotrienol a szerkezete, melyhez 3–3 kettőskötést tartalmazó oldallánc kapcsolódik. Emberben a legjelentősebb biológiai aktivitású az alfa-tokoferol. Az α -tokoferol lipidperoxid gyökökkel reagálva

egy viszonylag stabil lipid hidroperoxid gyököt hoz létre, miközben nem reaktív tokoferil gyökké oxidálódik, és ezzel megszakítja a gyökreakciókat. Az E-vitamin jelen van a lipidekben, legjelentősebben a sejtmembrán lipidjeiben és a keringő lipoproteinekben. A zsírszövet legfontosabb antioxidánsának tartják, elsődleges védelmet biztosít a lipidperoxidációval szemben. Jelentős szerepe van a szabadgyökök semlegesítésében a láncreakciók megszakításával és az oxidatív károsodás limitálásával. Az E-vitamin különleges fontossága a sejtmembránok károsítása elleni védelemben játszott kulcsszerepében rejlik. Segít megelőzni a DNS károsodásokat is, melyek mutációkhoz vezetnek, és védi a low-density lipoproteineket (LDL) és más lipidgazdag alkotórészeket az oxidációval szemben. Az LDL molekula belsejében a foszfolipideket védi. Antioxidáns funkcióját azáltal tudja fenntartani, hogy az E-vitamin gyököt a vízdoldékony aszkorbinsav, a C-vitamin regenerálja oxidált formájából a biológiai membránokban. Az E-vitamin hiány a vörösvérsejtek alakváltoztatási képességét és élettartamát csökkenti, ugyanakkor fokozza az oxidálódás lehetőségét és a vörösvérsejtek adhezív képességét. Az E vitamin adagolással kapcsolatos klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Az eddig elvégzett, kontrollált, randomizált, nagy betegcsoporton végzett vizsgálatok közül kiemelnénk az alábbiakat:

Vizsgálat	Eredmény	Résztvevő betegek és alkalmazott vitaminok
CHAOS ¹	Pozitív	2002 koronária beteg, placebo vagy E-vitamin (4/800 IU) 510 nap
SPACE ²	Pozitív	196 dialízisre szoruló beteg koronária beteg, placebo vagy E-vitamin (800 IU) 519 nap
GISSI ³	Pozitív	11 324 beteg AMI után, E-vitamin (300 mg) n-3 PUFA (1 g) 3,5 év
HOPE ⁴	Negatív	9.541 magas CV kockázatú beteg, E-vitamin (400 IU) Ramipril (10 mg) 3,5 év

HPS⁵ Negatív 20.536 magas CV kockázatú beteg Simvastatin 40 mg / Placebo vagy E-vitamin 600 mg, C vitamin 250 mg, Beta Carotene 20 mg/Placebo

A vizsgálatok ellentmondásossága korántsem jelenti azt, hogy a vitaminoknak ne lenne szerepe a kardiovaszkuláris betegségek elleni védelemben. Úgy tűnik, hogy nem elég nagy betegcsoportot bevinni, de fontos, hogy homogénebb, antioxidáns státusz és kardiovaszkuláris rizikó szempontjából jobban felmért alanyokon történjenek a vizsgálatok.

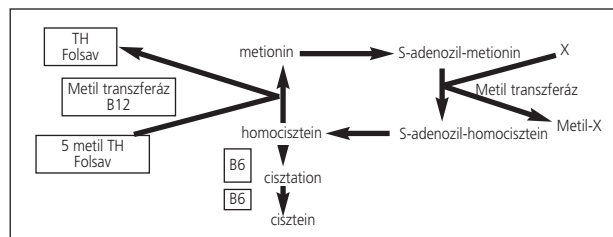
A C-vitamint, mint redukáló ágenst 1928-ban Szent-Györgyi Albert izolálta tiszta formában a mellékvesékből, majd 1931-ben a paprikából. Az C-vitamin (aszorbinsav) hat szénatomos ketonolakton, strukturálisan hasonlít a glükózhoz és más hexózokhoz. Az emberből, a máj- és a tengerimalacból hiányzik az a májban elhelyezkedő enzim, mely az L-gulonolakton – L-aszorbinsavvá alakulásához szükséges. Ebből következik, hogy a táplálékkal szükséges a szervezetbe juttatni. A zöldségek, gyümölcsök a legmegfelelőbb C-vitamin források. Az aszorbinsav reverzibilisen dehidroaszorbinsavvá oxidálódik a szervezetben. Mindkét formája aktív. Az alpha-tocopherolt oxidált formájából regenerálja és fokozza az endothel sejtek NO termelését általa, hogy stabilizálja a NOS kofaktorát.

A C-vitamin egyéb reakciói között megemlíthetjük, hogy képes a szuperoxid aniont, a vízdékony peroxil gyököt, a nitroxid gyököt és a hydroxil gyököt semlegesíteni. Gátolja a lipid peroxidációt és a karcinogén nitrózaminokat inaktív terméké alakítja.

A klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a nem kezelt cukorbeteg és a késői szövődéssel kezelt cukorbeteg plazmájában alacsonyabb a C-vitamin koncentrációja, mint egészségesekben. A nagy dózisú C-vitamin adagolás hatása ellentmondásos, csakúgy, mint szerepe az atherosclerosis kockázatának csökkentésében, melynek oka – az E-vitaminnal történt vizsgálatokhoz hasonlóan – adódhat a nem összevethető vizsgálati felállásokból.^{5,6} Az E- és C-vitaminnal kapcsolatos vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, de tény, hogy az átlagosan bevitt E- és C-vitamin napi mennyisége közelébe sem ér az optimálisan beviendő mennyiségeknek.

A folsav, B6 és B12 vitaminokat is a táplálékkal vesszük fel. A B12 (kobalamin) csak állati eredetű tápanyagokban található meg, és a gyomor-bélrendszerből történő felszívódásához intrinzik faktorra is szükség van. Ezek a vitaminok lassítják a neuropathia kifejlődését és csökkentik a homocisztein szintet, így védnek az atherosclerosis szemben. Szerepük van az egy szénatomos csoportok szállításában, melyek az aminosavak anyagcseréjében, a nukleotidok szintézisében és makromolekulák poszt szintetikus módosulásában fontosak. Két rendszer szolgáltatja a reakciókhoz az egy szénatomos töredékeket: a tetrahydrofolát és az aktivált

metilciklus. A folsav két lépésben redukálódik tetrahydrofoláttá, míg az aktivált metilciklus kulcsvegyülete az S-adenozil-metionin. Az utóbbi metilcsoport donor funkciója mellett részt vesz a homocisztein szintézisében is. Az aktivált metilciklus és a THF között egy B12 vitamin kofaktort tartalmazó enzim tartja a kapcsolatot. A homocisztein részt vehet a cisztein szintézisében is, melyhez a B6 vitamin (piridoxin) szükséges (1. ábra).



Folsav, B6 és B12 vitamin hiányában a homocisztein felhalmozódik, mely az amúgy is növekedett kardiovaszkuláris kockázatú cukorbeteg rizikóját tovább emeli.

A ginseng egy szteroidális szaponin, melyet a tradicionális kínai orvoslásban elterjedten használnak. Az utóbbi években történtek vizsgálatok a ginseng gyökerének és bogyójának kivonatával diabetesben.^{7,8,9,10,11} melyek kimutatták, hogy a ginseng adagolása állatkísérletekben csökkenti az éhomi és posztprandiális vércukor-, és inzulin szintet. 10 napos ginseng kúra után intraperitoneális glükóz tolerancia teszttel értékelt inzulin rezisztencia is javult.

Mivel Magyarországon enyhe szelénhiányról lehet beszélni, fontos lehet ennek a nyomelemnek a pótlása. Az napi ajánlott szelén bevitelének mennyisége 20–70 µg/nap. A szelén hiánybetegsége a Keshan betegség Kínában fordul elő, ritka kórallapot és cardiomyopathiával társul. Kísérletesen igazolták, hogy a szelén csökkenti a mitokondriális oxidációt, így a szabadgyökképződés is csökken. Kofaktora az egyik legfontosabb antioxidáns enzimünknek a glutation-peroxidáznak.

Diabetesben és kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél kimutathatóan alacsonyabb a króm koncentrációja (Health Professionals Follow-up Study)¹². Ez azért fontos, mert a króm az úgynevezett glükóz tolerancia faktorok közé tartozik. Állatkísérletek és humán vizsgálatok igazolták, hogy króm adagolás következtében csökken a vércukorszint, az inzulinigény és a betegek HbA1c értékei javulnak. Króm adagolása során javul a triglicerid, a koleszterin koncentrációja és csökken a lipid peroxidáció mértéke. Ezen eredmények magyarázatául szolgálhat, hogy króm adagolásával növekszik a szervezetben egy króm tartalmú oligopeptid mennyisége, mely az inzulin receptorhoz kötődve növeli annak tirozin kináz aktivitását és ezen keresztül a GLUT4 membrán asszociációját és aktivitását.

Megfigyelték, hogy a króm csökkenti a gyulladásos citokinek (TNF-α és IL-6) koncentrációját is. Ennek a jelenségnek pontos mechanizmusa nem ismert (gén-

expresszió?), de a betegek CRP szintje is csökkent. A gyulladáshoz való válasz gátlása késlelteti az atherosclerosis kialakulását, mely különösen fontos lehet cukorbetegségben.¹³

Diabétiszben csökkent a plazma cink koncentrációja is. Ennek magyarázatául az szolgálhat, hogy a hiper-glikémia miatt nagyobb a vesén keresztül történt cink-vesztés, illetve, hogy a cukorbetegség esetében gyakran alkalmazott diuretikumok is csökkentik a szérumban a cink koncentrációt. Cinkhiányos állatok glukóz toleranciája romlik és postprandialis inzulin szintjük is alacsonyabb. A cinknek szerepe van az inzulin szintézisében, tárolásában, szekréciójában, és hatékony konformációjának megőrzésében. In vivo és in vitro kísérletek is alátámasztják, hogy a cink hiánya az antioxidáns enzimek funkciójának károsodása révén az oxidatív stressz fokozódásához vezet. A cink több mint 100 enzim működésében játszik szerepet, pl. a szuperoxid dizmutáz enzimnek is kofaktora. Növeli a B6 és a folsav biológiai hasznosíthatóságát.^{14, 15}

Antioxidánsok a gyümölcsökben, zöldségekben találhatóak. Az utóbbi évtizedben az élelmiszerek egy csoportjában felismerték, hogy védelmet nyújtanak a sejtek oxidációjával szemben. A gyümölcsöknek és zöldségeknek azok a természetes összetevői antioxidáns hatásúak melyektől élénk a színük. A zöldségeket és gyümölcsöket ezért alkalmasnak tartják arra, hogy elősegítsék az egészség megőrzését, megelőzzék, vagy enyhítsék a betegségeket. Ha a táplálkozással nem sikerül megfelelő mennyiségben antioxidáns anyagokhoz jutni, lehetőség van az antioxidáns vitaminok és nyomelemek tablettá formájában történő gyógyászati alkalmazására. Számos vitamin és nyomelem tartalmú készítmény kapható a gyógyászati „piacon”. Az eddigi vizsgálatok nem igazolták a fiziológiai mennyiséget meghaladó vitaminpótlás kedvezőbb hatását, a fiziológiai mennyiségnél, ezért olyan készítmény szedését javasoljuk betegeknek, mely összetételében a napi vitamin és nyomelem szükségletet tartalmazza. Jobb compliance elérése érdekében célszerű olyan „polypill”-t választani, amely egy tablettában tartalmazza fent felsorolt antioxidáns vegyületeket (pl: Diabion).

A cukorbetegségben az atherosclerosis és kardiovaszkuláris betegség kialakulásának rizikója magas. Ezek a betegek gyakran rossz táplálkozási szokásokkal rendelkeznek, napi vitamin bevitelük tört része az ajánlott napi dózishoz és keveset mozognak. Ilyen betegcsoport esetében érdemes hangsúlyozni a zöldség és gyümölcsfogyasztás fontosságát és, ha szükséges a napi vitamin-szükségletet tablettá formájában pótolni.

IRODALOM

- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 23;347:781-6.
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 7;356:1213-8.
- Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Nicolosi GL, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006; 7:347-50.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 154-160.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
- Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Lancet* 2001; 357: 657-63.
- Attele AS, Zhou YP, Xie JT, Wu JA, Zhang L, Dey L, Pugh W, Rue PA, Polonsky KS, Yuan CS. Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* 2002; 51:1851-8.
- Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 8:1373-1375.
- Dey L, Attele AS, Yuan CS. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern Med Rev* 2002; 7:45-58.
- Xie JT, Wang CZ, Wang AB, Wu J, Basila D, Yuan CS. Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of Panax ginseng. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26:1104-10.
- Xie JT, Mehendale SR, Li X, Quigg R, Wang X, Wang CZ, Wu JA, Aung HH, A Rue P, Bell GI, Yuan CS. Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *BBA* 2005; 1740:319-325.
- Rajpathak S, Rimm EB, Li T, Morris JS, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. *Diabetes Care*. 2004; 27:2211-6.
- Jain SK, Rains JL, Croad JL. Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycosylated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:1124-31.
- Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, Mateos CJ, González MJ, Meseguer I, Martínez-Para MC. Plasma Mineral Content in Type-2 Diabetic Patients and Their Association with the Metabolic Syndrome. *Ann Nutr Metab*. 2007; 51:402-406.
- Duzguner V, Kaya S. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42:1481-6.