

# **Antioksidanter - mye eller nok**

Ole Terland

Institutt for Biokjemi og Molekylær Biologi (IBMB),  
Universitetet i Bergen

# Oksidativt stress - Frie radikaler

## *Molekylært oksygen er ansvarlig*

1. Termodynamisk skulle organiske molekyler brenne i en oksygenatmosfære
2. Molekylært oksygen kan reduseres kun med ett elektron om gangen
3. Alle kovalente bindinger i organiske molekyler har elektronpar
4. *Ikke-enzymatisk reaksjon mellom oksygen og organiske molekyler krever katalyse via ett-elektrons redoks reaksjoner (“auto-oksidasjon”)*
5. Fordi jern og kopper undergår en-elektrons redoks-reaksjoner, vil jern og kopper katalysere reaksjoner med frie radikaler

# Fritt radikal

- Et atom eller molekyl som har **en orbital med ett elektron** (mot normalt et par av to elektroner med motsatt spin)
- **Sterkt reaktivt**
- oksiderende (tar opp ett elektron fra et annet atom/molekyl)
- reduserende (gir fra seg ett elektron)
- alkylerende (danner kovalent binding)

# Frie radikaler - oksidativt stress

- Oksidativt stress:
  - frie radikaler mediert via oksygen-radikaler (eks.  $O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot OH$ ) får navnet oksidativt stress.
  - $H_2O_2$  regnes også med fordi  $H_2O_2$  kan gi  $\cdot OH$

Frie radikaler er ikke bare mediert via oksygen: De farligste er kanskje IKKE knyttet til oksygen, men til organiske molekyler som f.eks. dopamin semikinon fritt radikal

# Lipidperoksidering

L = Lipidkjeden (f.eks i en biologisk membran)

1. L angripes av hydroxylradikalet,  $\text{OH}\bullet$ ,
2. L avgir et H-atom og blir  $\text{L}\bullet$ . Hydroxylradikalet binder H-atomet og blir til vann.
3.  $\text{L}\bullet$  reagerer med molekylært oksygen ( $\text{O}_2$ ), som gir
4.  $\text{LOO}\bullet$  (lipidperoksid-radikal). Dette ekstraherer et H-atom fra et nabolipid, slik at vi får
5.  $\text{LOOH}$  (opprinnelig L) og  $\text{L}\bullet$  (nabolipid)
6. *Vi forstår at dette er en selvpropagerende reaksjon (trinnene 3 - 5 gjentas)*

# Beskyttelse mot **frie radikaler**

- **Vitamin C (askorbinsyre) , Vitamin E ( $\alpha$ - tokoferoler),  $\beta$ -caroten, flavonoider...**
- Enzym: Superoxid-dismutase (SOD), katalase, glutation-peroksidase
- Glutation
- Legemidler: carvedilol? doxazocin? amlodipine?

# Antioksidant vitaminer

## Vitamin C (askorbinsyre)

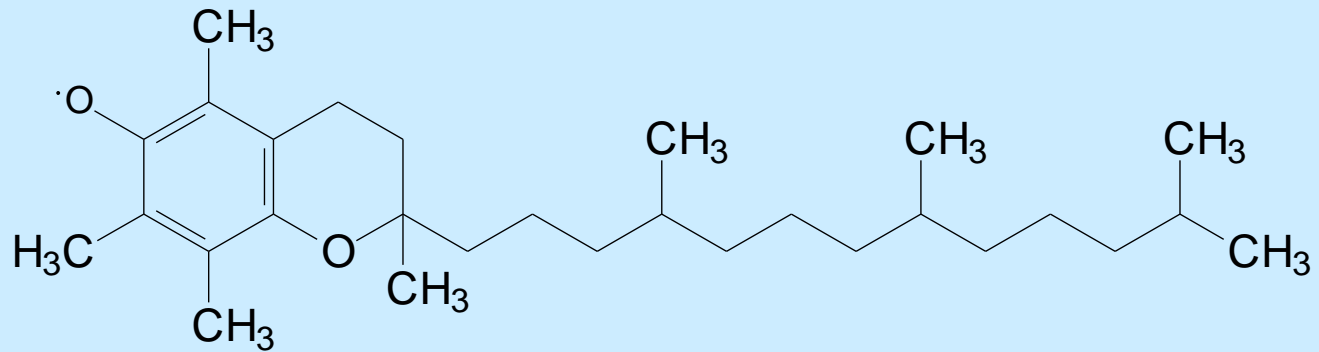
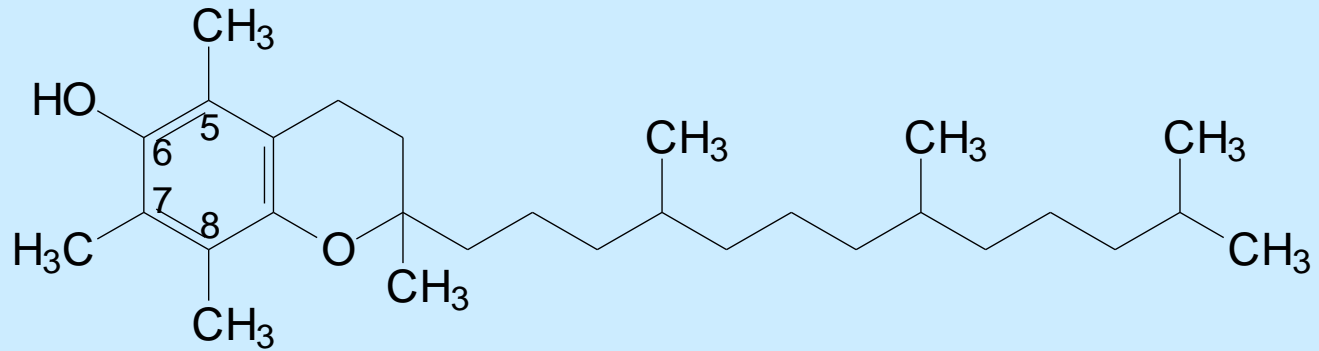
*Anbefalt døgndose: 60 mg (Statens ernæringsråd, 1997). Laveste nedre grense er 10 mg/dag; under denne grensen oppstår mangelsymptomer.*

**Vitamin E (tokoferoler:** *tocos:* fødsel, *pherein:* føre til). Åtte varianter,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - og  $\delta$ -tocoferol eller -tocotrienol.  $\alpha$ -tocoferol er mest potent,  $\gamma$ -tocoferol er svakest (1/10  $\alpha$ -tocoferol).

*Anbefalt døgndose: 8-10 mg. Nedre anbefalte grense er 3-4 mg/dag.*

*(Omtrent: 1 IE = 1 mg  $\alpha$ -tocoferol).*

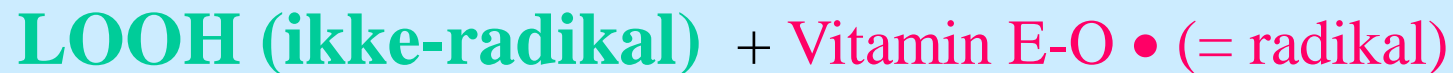
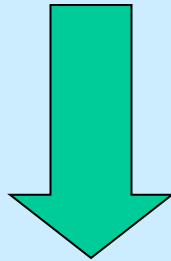
## Vitamin E, fullt redusert tilstand



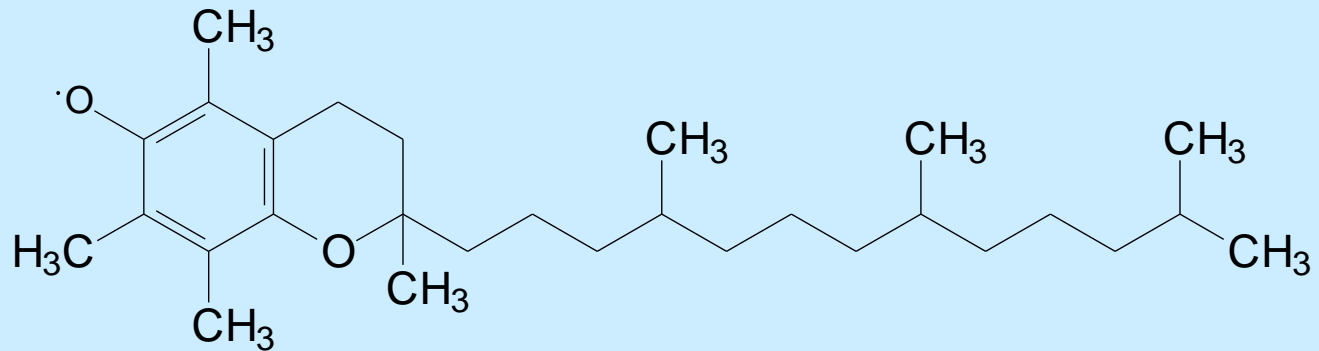
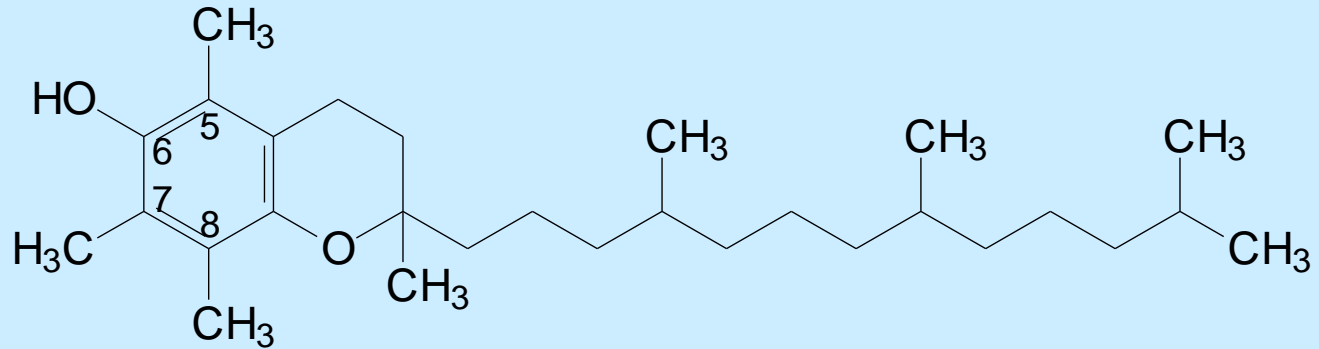
## Vitamin E fritt radikal



# Vitamin E stopper lipidperoksidering



## Vitamin E, fullt redusert tilstand



**Vitamin E fritt radikal. Elektronet er delokalisert**

# Vitamin C og Vitamin E samarbeider

**Fritt radikal**

**(LOO•)**

Ikke-radikal, LOOH

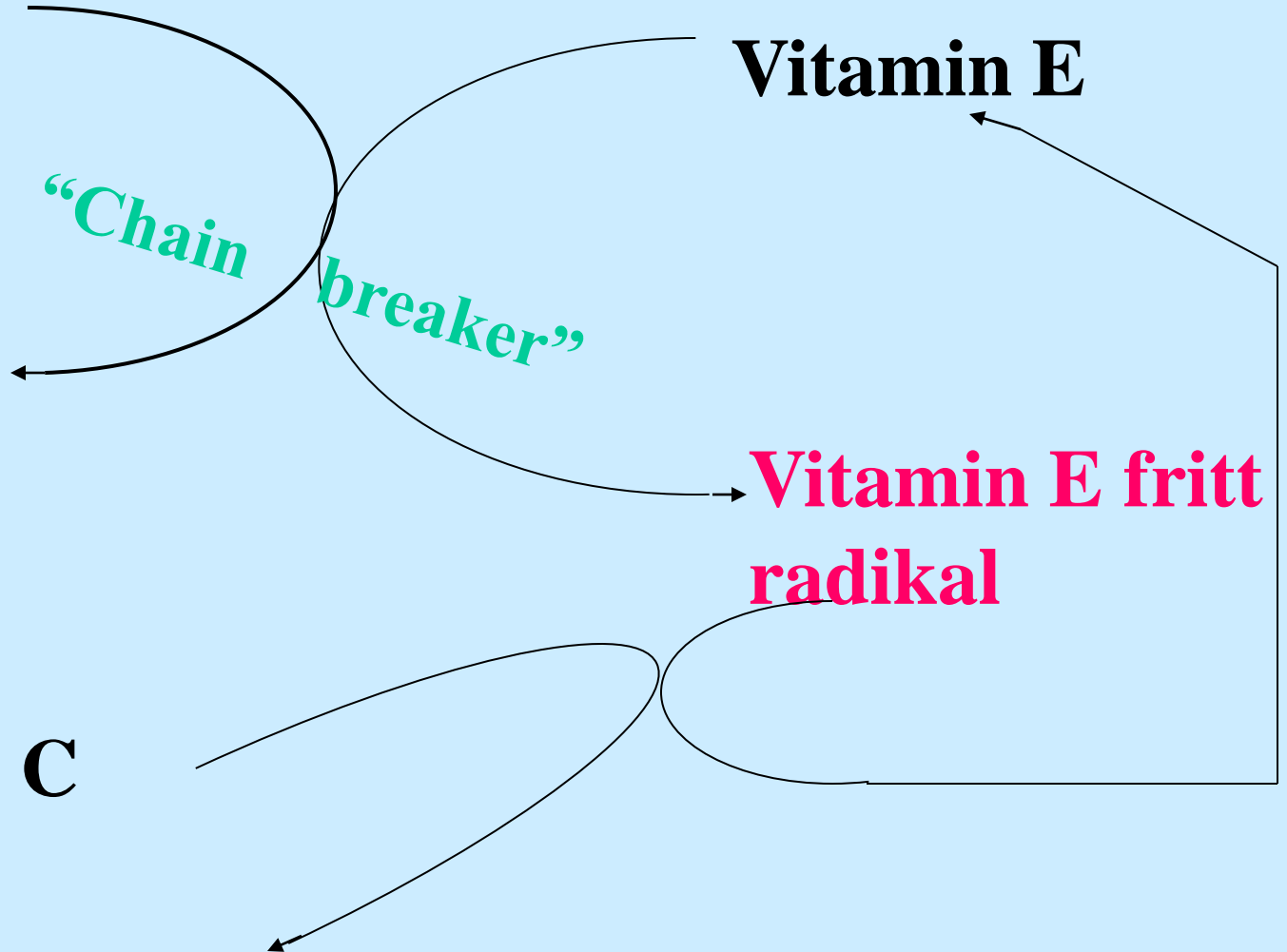
*“Chain  
breaker”*

**Vitamin E**

**Vitamin E fritt  
radikal**

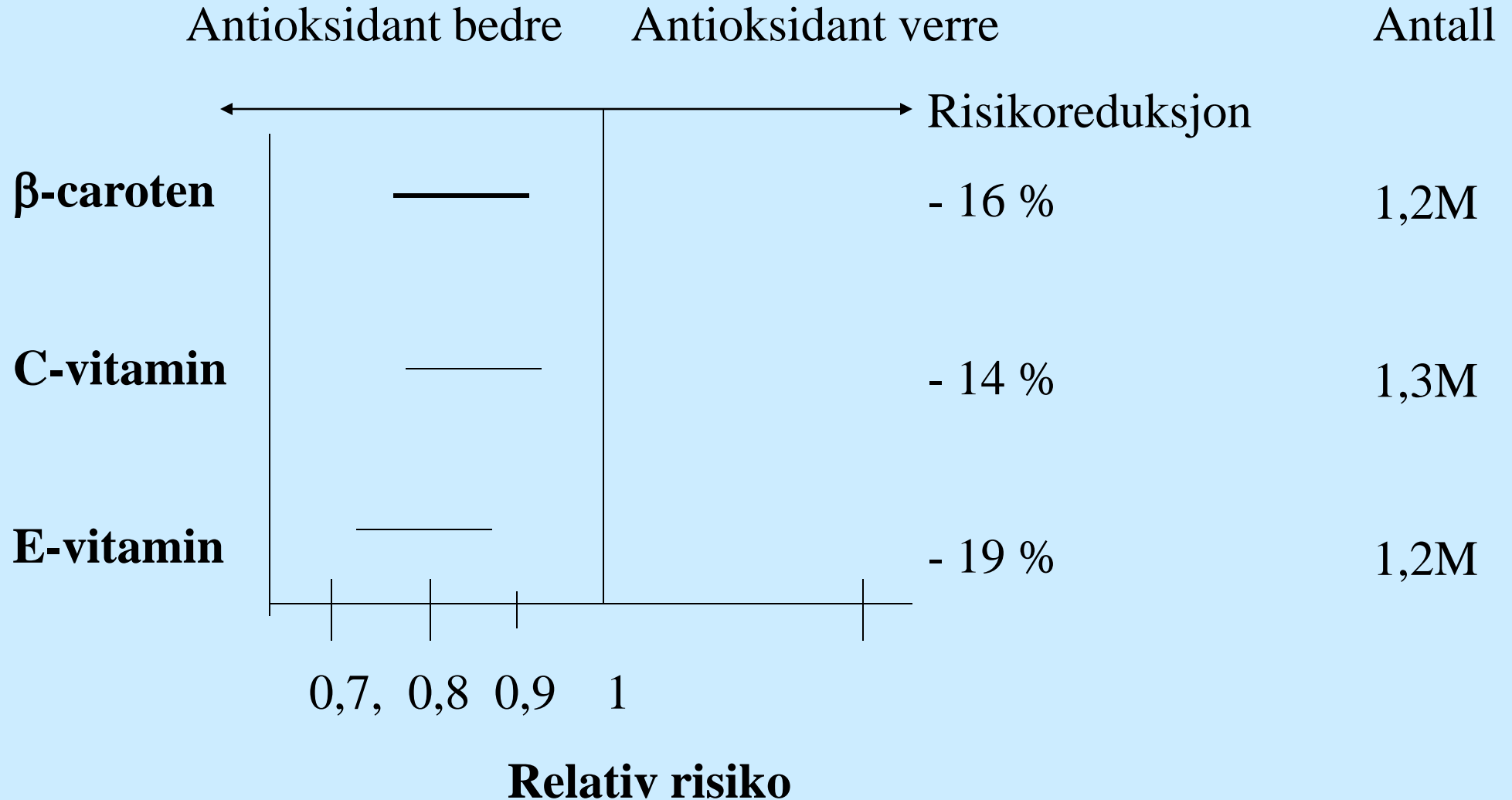
**Vitamin C**

**Vitamin C fritt radikal**



# Meta-analyse av 15 kostholdsstudier publisert 1989-1997

## Risiko for hjertesykdom



# Vitamin E plasmakonsentrasjoner ( $\mu\text{mol/L}$ )

SPACE-studien: før ekstra vitamin E:	22	}
+ 800 mg vitamin E	28	
CHAOS-studien: før ekstra vitamin E:	34	}
+ 400 mg vitamin E	51	
+ 800 mg vitamin E	65	
Samer i Finland (lav forekomst av hjertesykdom)	18	
Finner i Finland (høy forekomst av hjertesykdom)	16	}
Skotter	20	
Søritalienerne (lav hjertedødelighet)	24	}
Hon Kong kinesere (lav hjertedødelighet)	24	

# Høyere oksidativt stress hos hjertesyke?

Konsentrasjonen av Malondialdehyd (mål for lipidperoksidering):

Friske kontroll-personer :  $0,337 \pm 0,009 \mu\text{mol/L}$

Pasienter med påvist hjertesykdom:  $0,376 \pm 0,010 \mu\text{mol/L}$

*Vi vet ikke om*

*økt lipidperoksidering (oksidativt stress) er årsaken til hjertesykdommen,*

*eller om hjertesykdom fører til økt oksidativt stress.*

## *Prospektive intervensjonsstudier (placebo kontrollerte)*

### **Kan Vitamin E forebygge hjerte-kar sykdommer?**

**HOPE:** 9541 mennesker med høy risiko for hjertesykdom, fulgt i 4,6 år, fordelt i fire like grupper, hvorav

⇒ **Vitamin E (400 mg/dag): ingen forebyggende effekt.**

**GISSI:** 13 000 mennesker med hjerteinfarkt, fordelt i fire like store grupper:

⇒ **Vitamin E (300 mg/dag): ingen forebyggende effekt.**

**CHAOS:** 2002 mennesker med påvist koronar hjertesykdom, hvorav halvparten fikk vitamin E (800 eller 400 mg daglig)

⇒ **Vitamin E: reduserte hjertedød og antall ikke-dødelige hjerteinfarkt, men det var en svak økning i totaldødelighet, samt i dødelige hjerteinfarkt.**

# Prospektive intervensjonsstudier

## Kan Vitamin E forebygge hjerte/kar sykdommer?

**PPP**-studien (3,6 år)

Publisert 13. januar 2001 (Lancet, 2001;357:89-95)

4495 mennesker med minst en risikofaktor for å få hjerteinfarkt.  
Randomisert til

⇒ **Vitamin E (300 mg daglig): Ingen effekt**



*Prospektive intervensjonsstudier (placebo kontrollerte)*

**Kan Vitamin E forebygge hjerte-kar sykdommer?**

## **Studie fra Finland (ABCPS):**

1862 menn (50 - 69 år), tidligere hjerteinfarkt, røykere.

*Randomisert til en av fire grupper, fulgt i 5,3 år:*

*- placebo*

*-vitamin E (50 mg/dag): Ingen reduksjon i nye hjerteinfarkt*

*- $\beta$ -caroten (20 mg/dag): Klar økning i nye hjerteinfarkt*

*- vitamin E og  $\beta$ -caroten: Klar økning i nye hjerteinfarkt*

# Vitamin E, effekt på hjerneslag

Finsk studie, april 1985 til april 1993,

28 500 menn, alle røykere.

Randomisert til placebo, vitamin E (50 mg/dag), beta-karoten (20 mg/dag) eller både vitamin E og beta-karoten (fire like store grupper).

Resultat (publisert i oktober 2000):

*Vitamin E reduserte hjerneslag med 30 %.*

*Vitamin E økte hjerneblødninger 2,5 ganger.*

# **Vitamin E i fullt oksidert form (Vitamin E kinon) er en vitamin K antagonist**

I flere studier er det observert økt blødning (f.eks. hjerneblødning) i samband med høyt inntak av vitamin E

Klok, (men ikke bevist) advarsel:

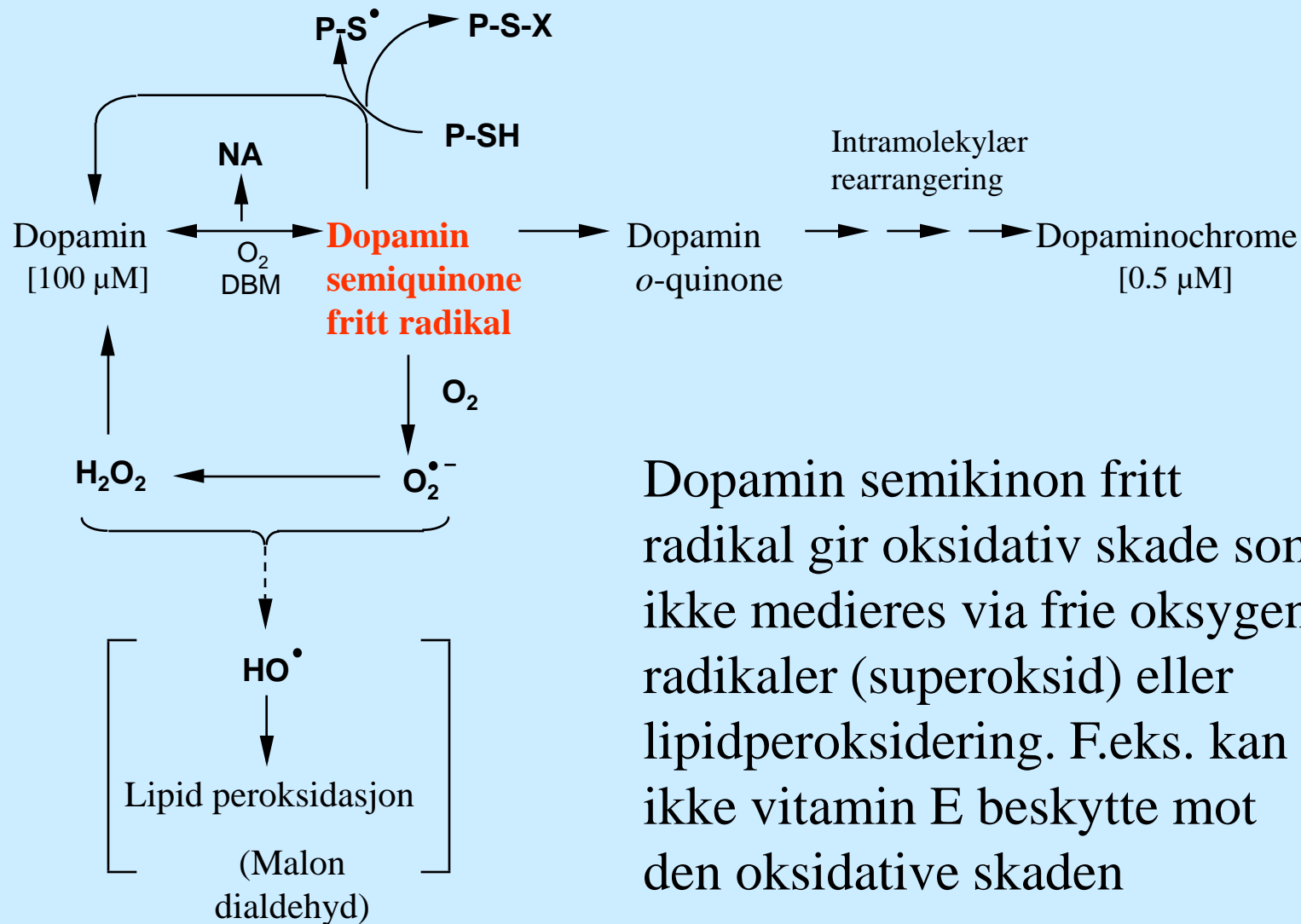
*Pasienter som bruker Marevan bør ikke bruke Vitamin E i doser utover det som er anbefalt (8-10 mg pr dag), altså ikke bruke megadoser vitamin E.*

# Frie radikaler - oksidativt stress

- Oksidativt stress:
  - frie radikaler mediert via oksygen-radikaler (eks.  $O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot OH$ ) får navnet oksidativt stress.

Frie radikaler er ikke bare oksygen-radikaler:

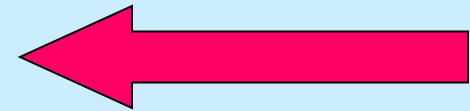
Andre, f.eks: dopamin semikinon fritt radikal, kan være minst så farlige/skadelige



Dopamin semikinon fritt radikal gir oksidativ skade som ikke medieres via frie oksygen radikaler (superoksid) eller lipidperoksidering. F.eks. kan ikke vitamin E beskytte mot den oksidative skaden

# Effekt av dopamin oksidasjon på protonpumpeaktivitet i katekolamin-lagringsvesikler

<u>Betingelser</u>	<u>Protonpumpeaktivitet</u>
Kontroll	100 (arbitrær enhet)
Dopamin (DA, 0,1 mM)	60
DA + DBH*	27
DA + DBH + Vitamin C	96
DA + DBH + Vitamin E	30
DA + superoksiddismutase	58
DA + katalase	56



\* DBH = dopamin beta-hydroxylase

# Svært variabel absorpsjon av vitamin E

30 friske forsøkspersoner fikk 75 mg  $\alpha$ -tocoferol (radioaktivt merket) sammen med en standardisert frokost.

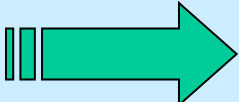
Plasmakonsentrasjonen av vitamin E ble målt etter 6, 9, 12, 27 og 51 timer

## Funn:

- Maksimal plasmakonsentrasjon etter 12 timer
- *Maksimal plasmakonsentrasjon varierte mellom 0,3 og 12,4  $\mu\text{mol/L}$ .*
- Biologisk tilgjengelighet varierer sterkt (faktor på 40 ganger).

# Kliniske intervensjonsstudier, høy-risiko pasienter

*To studier som må tillegges betydelig vekt, fordi:*

**HOPE**  Ramipril  $\longrightarrow$  Klar sykdomsreduksjon

Vitamin E (400 eller 800 mg/dag) hadde ingen effekt overhodet (heller ikke negativ)

**PPP**  ASA  $\longrightarrow$  Klar sykdomsreduksjon

Vitamin E (300 mg/dag) ingen sikker effekt.



# Oppsummering:

1. Kostborte antioksidanter er essensielle for sunnhet/helse

2. Suboptimale doser gir sykdom

3. Variabel absorpsjon av vitaminE

4. Megadoser Vitamin E reduserer ikke risiko for hjerteinfarkt

5. Megadoser Vitamin E reduserer risiko for hjerneinfarkt, men gir samtidig økt risiko for hjerneblødning.

6. Megadoser  $\beta$ -caroten gir økt risiko for hjerteinfarkt

***7. RIKTIG OG VARIERT KOSTHOLD ER  
HJØRNESTEINEN***