

Mjesto i uloga vitamina u životu suvremenog čovjeka

The Place and Role of Vitamins Today

Vlasta Bradamante

Zavod za farmakologiju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 11

Sažetak Danas postoje najmanje tri zanimljiva znanstvena područja istraživanja učinaka vitamina, rezultati kojih se pokušavaju iskoristiti i u kliničkoj medicini. To su ispitivanja učinkovitosti nekih vitamina u oksidacijskom stresu, odnosno u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Treće područje važno za opću populaciju određivanje je dnevnog unosa vitamina i kvalitete prehrane u odnosu na očuvanje zdravlja. Za suvremenog čovjeka ipak su najzanimljiviji antioksidacijski učinci pojedinih vitamina, koji će za opću populaciju postati važni onog trenutka kada rezultati randomiziranih kliničkih istraživanja potvrde pozitivne rezultate bazičnih istraživanja *in vitro* i na pokusnim životinjama. Usprkos često kontroverznim podacima epidemioloških i kliničkih studija, shvaćeno je kako dodatni unos pojedinih vitamina i minerala u dnevnim količinama jednakim ili iznad RDAs nije koristan samo za sprečavanje bolesti povezanih s njihovim deficitom nego i za optimalni razvoj i održavanje fizioloških funkcija i/ili prevenciju nekih degenerativnih bolesti. Upravo ta saznanja uzeta su u obzir pri stvaranju novih DRIs vrijednosti, formuliranih od američke udruge FNB, a koje u SAD u Kanadi vrijede od 1999. godine.

Ključne riječi: vitamini, klinička istraživanja, oksidativni stres

Summary There are today at least three interesting scientific areas investigating the effects of vitamins and their results being implemented into the clinical medicine. They include trials of some vitamins' effects in treating antioxidant stress and in prevention of cardiovascular diseases. Another aspect important to general population is determination of daily intake of vitamins and the quality of nutrition (diet) regarding the health preservation. However, the antioxidant effects of vitamins are the most interesting for the contemporary human and these results will become important for general population when the preliminary positive results of *in vitro* and animal studies get their proof in randomised clinical trials. In spite of often-controversial data of epidemiological and clinical studies, it seems that vitamin and mineral intake in doses equal or even higher than RDA not only benefits prevention of diseases related to their deficiency but also helps optimal development and upkeep of physiologic function and/or prevention of some degenerative diseases. These facts were considered by the American FNB Society in creating new DRIs values, which are valid in US and Canada since 1999.

Key words: vitamins, clinical investigation, oxidative stress

Početi prilog klasičnim definicijama što su vitamini, kako se dijele i slično nije potrebno. Dovoljno je samo da se prisjetimo kako su vitamini organske tvari, koji su u ljudskom organizmu nezamjenjivi biološki katalizatori različitih biokemijskih reakcija (1). Zato sudjeluju ne samo u metabolizmu ugljikohidrata, masti i bjelancevina nego i u brojnim procesima, nužnim za normalan stanični rast, sintezu kolagena, zgrušavanje krvi i još mnogima drugim. Ljudski organizam vitamine ne može sintetizirati, pa se moraju svakodnevno unositi hranom u dovoljnoj količini. U slučaju unosa nedostatnih količina može doći do razvoja akutnog i kroničnog deficita pojedinih vitamina ili hipovitaminoza (1, 2). Uvriježeno mišljenje kako je osim za liječenje hipovitaminoza svaka druga primjena vitamina

kao "liječkova" nesvrhovita, i sada se još smatra racionalnim. Takav se stav o vitaminima polako ali sigurno mijenja. Tako je malo poznato da se rijedak oblik megaloblastične anemije praćene dijabetesom melitusom i gluhoćom može liječiti visokim dozama tiamina (engl. thiamine-responsive megaloblastic anemia; TRMA) (3). Ovaj je tip anemije autosomska recesivna bolest, u kojoj se prema najnovijim literaturnim podacima radi o mutaciji specifičnog nositelja tiamina iz plazme u stanicu. Posljedično, u osoba s TRMA život stanice je kraći, a njezina apoptoza veća. Isto tako ohrabruju rezultati nedavno objavljenoga randomiziranog, kontroliranog kliničkog pokusa u kojem je dokazano da visoke doze riboflavina (400 mg na dan) mogu u bolesnika s napadajima migrene

značajno skratiti učestalost napadaja i broj bolesničkih dana (4). Prema tome, vitamini nisu kako se dosada uglavnom smatralo samo lijekovi za liječenje hipovitaminoza, nego se istražuju i nova terapijska područja za njihovu primjenu. Stav o primjeni vitamina polako se (ali sigurno) mijenja i u pogledu nekih njihovih preventivnih učinaka. Konačna promjena uslijedit će onog trenutka kada rezultati randomiziranih kliničkih istraživanja u pogledu nekih učinaka vitamina, npr. antioksidacijskih, jednoznačno potvrde pozitivne rezultate bazičnih istraživanja in vitro i na pokusnim životinjama.

Danas postoje najmanje tri zanimljiva znanstvena područja istraživanja učinaka vitamina, rezultati kojih se pokušavaju iskoristiti i u kliničkoj medicini. To su ispitivanja učinkovitosti vitamina C i E, odnosno beta-karotena u oksidacijskome stresu (5), odnosno učinkovitosti vitamina B-skupine u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (problem hiperhomocisteinemije) (6). Treće područje važno za opću populaciju određivanje je dnevnog unosa vitamina i kvalitete prehrane u odnosu na očuvanje zdravlja (7).

U ovome tekstu pokušat ću se ukratko osvrnuti na nova saznanja o vitaminima na svakome od tri navedena područja.

Međusobna povezanost slobodnih radikala, oksidacijskog stresa i vitamina s antioksidacijskim učinkom

Dokazi o vitaminima kao važnim čimbenicima u razvoju bolesti povezanih s oksidacijskim stresom su brojni (8, 9). Temelje se na rezultatima bazičnih istraživanja o učinkovitosti nekih vitamina kao antioksidansa u poništavanju učinaka slobodnih radikala, koji mogu sudjelovati u patofiziologiji bolesti kao što su ateroskleroza, hipertenzija, katarakta, reumatoidni artritis, Parkinsonova, Alzheimerova ili Huntingtonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza te neki tipovi malignih bolesti (10, 11, 12, 13). Smatra se također da su slobodni radikali odgovorni i za toksične učinke aminoglikozida ili visokih doza paracetamola (5, 13). Paralelno su s rezultatima bazičnih istraživanja o patofiziologiji određenih bolesti provedena brojna epidemiološka ispitivanja koja su također pokazala kako dugotrajni povećani unos vitamina C i E te beta-karotena hranom ili nadomjesnim oblicima (suplementi) može imati protektivni učinak na neke prije spomenute bolesti, a osobito na kardiovaskularne i maligne bolesti (14, 15, 16). Stoga nas ne treba čuditi činjenica da se već dugi niz godina susreću u najvažnijim medicinskim časopisima, kao što su Lancet, Cancer, N Engl J Med, Am J Clin Nutr, Atherosclerosis, Drug Safety i mnogi drugi, znanstveni radovi o vitaminima i slobodnim radikalima. Treća ključna riječ koja se u tim radovima najčešće spominje jest oksidacijski stres. Koliko je problem slobodnih radikala, oksidacijskog stresa i antioksidacijskih učinaka vitamina danas aktualan, zorno prikazuje jedna druga činjenica, potpuno suprotna

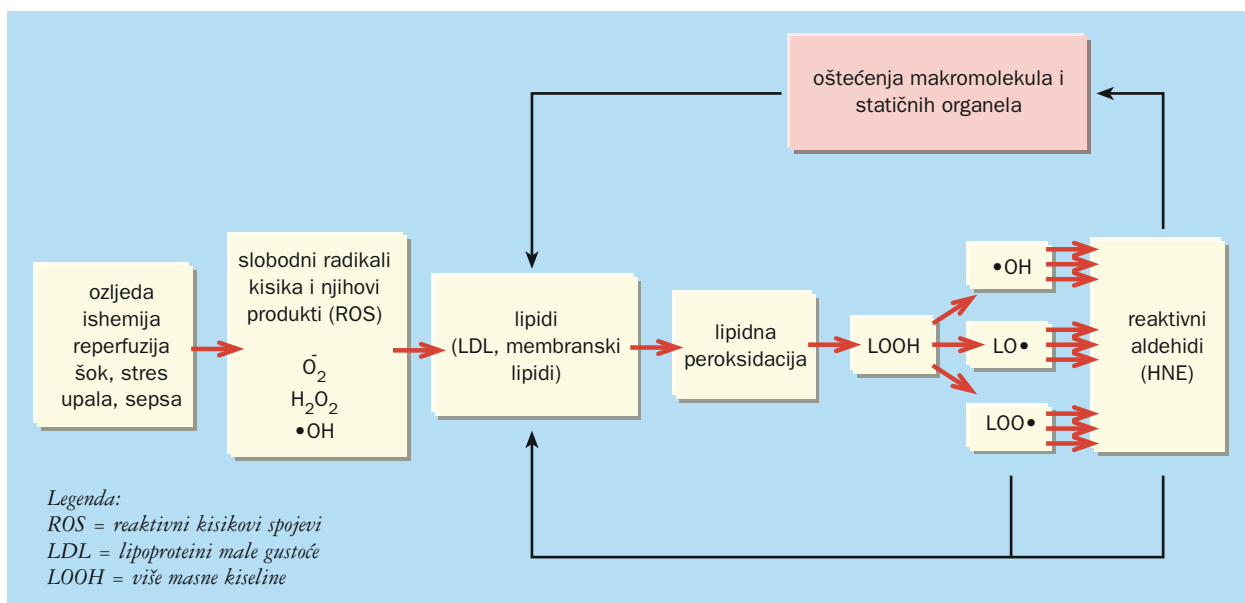
pozitivnim rezultatima bazičnih istraživanja o vitaminima. Ta činjenica odnosi se na provedene brojne kliničke kontrolirane pokuse koji za sada nisu podastri čvrste, relevantne dokaze o korisnim antioksidacijskim učincima vitamina primijenjenih u obliku suplemenata. U stvari, treba naglasiti kako između bazičnih i kliničkih istraživanja antioksidacijskih učinaka vitamina postoji velik raskorak, koji u ovome trenutku onemogućuje davanje konačnih odgovora na pitanja vezana uz antioksidacijsku primjenu vitamina. Jesu li za neuspjeh većine kliničkih pokusa odgovorni njihovo loše planiranje, složenost ispitivanja, spoznaja da se plan pokusa mora mijenjati tijekom njegove provedbe ili čimbenici kao što su dosadašnji način života ili prehrane i njihova promjena tijekom provedbe pokusa?

Kratko objašnjenje što su slobodni radikali potrebno je samo zato da bi se shvatilo što je oksidacijski stres i zašto je važna antioksidacijska obrana organizma.

Slobodni radikali kemijski su spojevi s jednim ili više nesparenih elektrona u vanjskoj elektronskoj ljusci, koji imaju vrlo veliku kemijsku reaktivnost i nisku specifičnost za reaktante (13, 17, 18). Zbog toga se mogu brzo i nepredvidivo spajati s bilo kojim bliskim proteinom, lipidom, ugljikohidratom ili nukleinskom kiselinom i pokrenuti nastajanje novih spojeva, također sa svojstvima radikala i mogućnošću pokretanja novog niza neenzimskih lančanih reakcija (slika 1). Reaktivni kisikovi i dušikovi spojevi zajednički su nazivi za slobodne radikale kisika (superoksid, hidroksilni radikal, perhidroksi radikal, peroksil i alkosil radikal), slobodne radikale dušika (dušikov oksid i dioksid) te spojeve ili molekule kao što su vodikov peroksid, reaktivni kisik, hipokloridna kiselina i drugi.

U organizmu zdravih i bolesnih osoba slobodni se radikali stvaraju stalno, kao produkti metabolizma, a neki od njih imaju i važne fiziološke funkcije. U uobičajenim uvjetima ljudski organizam raspoloživo izvršnim prirodnim mehanizmima obrane, koji sudjeluju ili u prevenciji i prekidanju procesa oksidacije ili u obnavljanju oštećenih molekula. Po definiciji antioksidansi su sve one tvari koje u maloj količini u kratkome vremenu neutraliziraju djelovanje slobodnih radikala i drugih oksidansa. Kad iz različitih razloga (nedostatak prirodnih antioksidansa, egzogeni toksini, neispravne mutacije DNK, kronične bolesti, nagomilavanje oštećenih makromolekula, povećanje količine prooksidansa) obrambeni mehanizmi zataje i kada stanice, tkiva ili katkad cijeli organizam preplave slobodni radikali, nastaje patološko stanje koje biomedicinska znanost naziva oksidacijski stres (13, 17, 18). Konačni rezultat tog stresa je oštećenje stanice, nove mutacije DNK, oksidacija lipidnih membrana, bolest, starenje. Iz ovakve definicije oksidacijskog stresa jasno je koliko je za čovjeka važno postojanje prirodne antioksidacijske obrane.

U prirodnom antioksidacijskome mehanizmu obrane osim enzima (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza, glutation reduktaza), cisteina, cistamina ili glutaciona sudjeluju i određeni vitamini. To su vitamini A, C i E, beta-karoten, a o njihovu antioksidacijskome



Slika 1. Shema lančane reakcije oksidativnog stresa (Esterbauer i sur. 1991, Schlag i sur. 1997.). Reproduciran s dopuštenjem Žarković N i sur. (13)

djelovanju postoje rezultati brojnih bazičnih znanstvenih istraživanja. Na primjer promotrimo odnos oksidacije (peroksidacije) lipida, ateroskleroze i vitamina C i E. Poznato je da su za razvoj ateroskleroze važni mnogi čimbenici. To su hipertenzija, šećerna bolest, stres te danas sigurno najvažniji čimbenik hiperkolesterolemija, odnosno u krvi povišena koncentracija lipoproteina male gustoće (engl. low density lipoprotein, LDL). Rezultati novijih pokusa pokazuju da glavni aterogen nije LDL u svome nativnom obliku, nego njegov oksidirani oblik (19, 20). U nastanku oksidiranog oblika LDL-a s aterogenim svojstvima u subendotelu krvne žile sudjeluju brojni čimbenici. To su lokalni makrofazi kao izvor slobodnih radikala, monociti, pjenaste stanice, kemotaktički protein 1 monocita te čimbenici stimulacije kolonije granulocita i makrofaga. I sam oksidirani oblik LDL-a posjeduje kemotaktična i imunogena svojstva i vrlo je slabo osjetljiv prema kontrolnim mehanizmima koji mogu smanjiti njegove štetne učinke. Oksidirani LDL direktno je toksičan za endotel krvne žile i glatke mišićne stanice medije i inhibira oslobađanje dušikova (2+) oksida, koji posreduje u vazodilataciji krvne žile. Nazočnost kolesterola iz LDL-a u intimi krvne žile odgovorna je za sintezu kolagena, elastina, mukopolisaharida, razvoja aterosklerotskih nakupina ili ateroma, zadebljanja intime te suženog promjera arterije (21, 22, 23).

Budući da se u razvoj ateroskleroze upleću slobodni radikali, upalne stanice i vezivo, često se u posljednje vrijeme ateroskleroza definira i kao kronični upalni proces. Opisani model razvoja ateroskleroze, poznat i pod nazivom "hipoteza o oksidaciji lipoproteina" podupiru uvjerljivi rezultati pokusa na životinjama i neki rezultati u

čovjeka. Na primjer, dokazano je da u čovjeka antitijela protiv oksidiranog LDL-a reagiraju s aterosklerotskim lezijama, ali ne i s normalnim segmentima arterija u kojima nema aterosklerotskih oštećenja. LDL izoliran iz aterosklerotskih lezija, ali ne i iz plazme, pripada onim LDL koji in vitro podliježu oksidacijskoj modifikaciji. Također je dokazano da pacijenti s aterosklerozom karotidnih krvnih žila imaju višu koncentraciju autoantitijela prema oksidiranome obliku LDL-a nego zdrave osobe iste dobi (21, 22, 23). Prema tome logično je da se na temelju iznesenoga, ateroskleroza može shvatiti kao posljedica gubitka ravnoteže između oksidacijskog stresa i prirodnih antioksidacijskih obrambenih mehanizama.

Gdje je u procesu stvaranja slobodnih radikala, oksidacijskog stresa i upale mjesto djelovanja antioksidansa, konkretno vitamina C i E? U nizu pokusa, u kojima je in vitro na molekulama LDL-a ispitan antioksidacijski obrambeni sustav, dokazano je da u plazmi prvu obrambenu liniju čini hidrosolubilni vitamin C (L-askorbinska kiselina), koji je jaki reducens i koji učinkovitom zaštitom LDL kolesterola od oksidacije usporava razvoj ateroskleroze (15, 25). Za antioksidacijsko djelovanje vitamina C važna je njegova oksidacija u dehidro-L-askorbinsku kiselinu. Danas se dokazi o antioksidacijskome djelovanju vitamina C temelje na metodama u kojima se rabe specifični biološki biljezi. Biološki biljezi otkriveni su unatrag nekoliko godina, a služe za dokazivanje oksidacijskog oštećenja lipida, DNK i proteina. Na primjer, specifični biljeg za peroksidaciju lipida je F_2 -izoprostan ($8\text{-epi-prostaglandin F}_2 \alpha/8\text{-epi-PGF}_2 \alpha$) koji je u povišenim koncentracijama izmjeren u dijabetičara, pušača, u osoba s hiperkolesterolemijom te in vitro, pri izlaganju

LDL-a različitim tipovima oksidacijskog stresa (26). Postoji još jedna potencijalno vrlo važna uloga vitamina C, a to je njegovo sudjelovanje u procesu obnove vitamina E, što će poslije još biti spomenuto.

Vitamin E je najobilniji liposolubilni antioksidans, koji je zastupljen u LDL-u. Prema rezultatima istraživanja in vitro, vitamin E smješten je u membranama i lipoproteinima, gdje može prekinuti lančanu reakciju oksidacije LDL-a i protektivno djelovati na membrane stanica (27). Istraživanja antioksidacijskog djelovanja in vitro vitamina E upozorila su na nekoliko zahvatnih točaka njegova djelovanja. Vitamin E protektivno djeluje na nativni oblik LDL-a, štiti zdrave stanice od toksičnih učinaka oksidiranog LDL-a, smanjuje sekreciju interleukina 1 beta iz makrofaga, obnavlja oslobađanje dušikova (2+) oksida iz endotelnih stanica krvnih žila, povećava otpornost endotelnih stanica i makrofaga prema učincima oksidiranih LDL-a, inhibira protein-kinazu C te smanjuje aktivaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom i forbol esterom (27, 28, 29). Tako dugo dok je u LDL-u prisutan vitamin E, ne dolazi do oksidacijskog oštećenja LDL-a. Tijekom oksidacije, molekula vitamina E (alfa-tokoferol) prelazi u alfa-tokoferoksil radikal, koji dalje može ili reagirati s drugim peroksilnim radikalima (dakle, djelovati dalje kao prooksidans) ili se s pomoću vitamina C ponovno reducirati u ishodni oblik, tj. alfa-tokoferol. Međutim, značenje takve interakcije između vitamina C i E mora se in vivo još dokazati. Pokusi in vitro pokazali su da vitamin E također smanjuje ateziju i agregaciju trombocita, ali mehanizmom djelovanja različitim od nesteroidnih protuupalnih antireumatika (30).

Beta-karoten također posjeduje antioksidacijska svojstva prema molekuli LDL-a, koja su međutim u usporedbi s istim učincima vitamina E vrlo slaba (27).

Druga bolest zanimljiva za čovjeka svakako je maligna bolest. Danas postoje brojni dokazi koji pokazuju da su slobodni radikali kisika i oksidacijski procesi uključeni u nastanak i razvoj nekih tipova zloćudne bolesti. Prema oksidacijskoj hipotezi karcinogeneze mnogi kancerogeni mogu stvarati slobodne radikale, koji izazivaju ne samo oštećenje stanice nego stvaraju i uvjete za malignu preobrazbu oštećene stanice (13). Jedno od čestih oštećenja izazvano slobodnim radikalima je oksidacija i zatim mutacija DNK. Postojanje slobodnih radikala, odnosno manjkavog antioksidacijskoga staničnog mehanizma dokazano je in vitro u različitim tipova tumora. Na primjer, kod različitih zloćudnih stanica nađene su velike količine vodikova peroksida, dok je u većine tumorskih stanica hepatoma dokazana smanjena ekspresija gena vezanog za nastanak jednog od glavnih prirodnih antioksidansa, enzima katalaze. Isto tako u stanicama tumora debelog crijeva, napose u adenokarcinoma, izmjerena je smanjena aktivnost enzima superoksid dismutaze. Nekoliko je dokaza o učinkovitosti vitamina C u smanjivanju karcinogeneze. Rezultati nekih pokusa in vitro (koji nisu konzistentni) pokazuju da vitamin C može djelovanjem na citokine, antitijela, komponente komplementa, prirodne stanice ubojice ili kemotaksiju fagocita, poticati imunosti sustav na obranu od zloćudnih stanica (31,

32). U nekoliko pokusa provedenih na nepušačima i pušačima primjena vitamina C u različitim dozama (od 5 mg do 1000 mg na dan tijekom 7 dana do 12 tjedana) izazvala je značajno smanjenje bioloških biljega oksidativnog oštećenja DNK, što znači da nadomjestak s vitaminom C može poništiti oštećenje izazvano oksidacijom (33). Ipak, vitamin C ne možemo smatrati vitaminom koji djeluje samo antioksidacijski. Na takav zaključak upućuju rezultati Podmorea i sur., koji su osim značajnog smanjenja koncentracije biološkog biljega 8-oksogvanina u limfocitima izmjerenog u ispitanika nakon primjene vitamina C u dozi od 500 mg na dan tijekom 6 tjedana, dokazali povišenje koncentracije drugog biljega, 8-oksoadenina. Upravo zbog ovog potonjeg rezultata isti istraživači smatraju da bi dodatno uzimanje vitamina C moglo imati i prooksidacijski učinak (34).

Rezultati epidemioloških studija i kliničkih pokusa o djelotvornosti antioksidansa

Paralelno s bazičnim istraživanjima antioksidacijskih učinaka nekih vitamina provedena su i mnoga epidemiološka ispitivanja te klinički pokusi. Gotovo sva epidemiološka ispitivanja upozorila su na pozitivnu sponu između dugotrajnijega povećanog unosa vitamina E i beta-karotena hranom (hrana koja obiluje voćem i povrćem) ili u obliku suplemenata (nadomjesni oblici) i smanjene smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Takvu povezanost pokazali su npr. Verlangier i sur. (35) na uzorku američke populacije. Gey i Puska su u ispitanika iz 16 različitih europskih regija dokazali inverznu povezanost između plazmatske koncentracije vitamina E i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (36). Riemersma i sur. (37) su na uzorku populacije od 110 muškaraca (nakon usklađivanja parametara koji su se odnosili na dob, krvni tlak, ukupni i HDL kolesterol, trigliceride, relativnu tjelesnu težinu i status pušenja) s anamnestičkim podacima o simptomima angine pektoris i 394 muškarca bez subjektivnih simptoma angine pektoris (kontrolna skupina) dokazali da je plazmatska koncentracija vitamina E u inverznom odnosu s povećanim rizikom od ove bolesti. U jednoj drugoj studiji snižene vrijednosti askorbinske kiseline izmjerene su u leukocitima 101 bolesnika s angiografski utvrđenom bolesti koronarnih arterija, a u usporedbi s koncentracijom askorbinske kiseline u leukocitima 49 zdravih osoba.

Već je spomenuto kako rezultati kliničkih pokusa uglavnom nisu konzistentni, razočarali su i pružaju relativno malo dokaza o učinkovitosti antioksidansa u prevenciji kardiovaskularnih ili nekih drugih bolesti. Pokus koji pokazuje pozitivan učinak vitamina E poznata je prospektivna studija "US Nurses Healthy Study" (38) u kojoj je tijekom 8 godina praćeno 87.245 ispitanica bez simptoma bolesti srca, a pokazala je da samo svakodnevno uzimanje vitamina E u dozi višoj od 100 IU i dulje od 2 godine značajno smanjuje rizik od razvoja bolesti srca za 34%. Ista je studija pokazala da dulje uzimanje vitamina

C i beta-karotena ne smanjuje rizik od srčanih bolesti. Tzv. "Health Professionals Follow-up Study" (39) provedena na 39.910 muškaraca također je pokazala da dnevni unos vitamina E u dozi višoj od 100 IU dulje od 2 godine smanjuje rizik od razvoja srčanih bolesti za 39%. Navedene rezultate potvrdila je još jedna velika prospektivna studija, poznata u literaturi pod kraticom EPES ("The Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly") (40). Ono što u ovim ispitivanjima ostaje nepoznanica odnosi se na način prehrane ispitanika, moguće promjene stila života, unos nekih drugi tvari (npr. flavonoidi, karotenoidi koji ne pripadaju beta-karotenima), a što sve zajedno može utjecati na oblikovanje dobivenih rezultata.

Prema literaturnim podacima i objavljenim rezultatima randomiziranih kliničkih pokusa u kojima je ispitano djelovanje antioksidansa, osnovno je razlučiti ispitivanje njihova primarnog preventivnog učinka od sekundarnoga. Primarni preventivni učinak antioksidansa opisuju rezultati četiriju velikih kliničkih pokusa. To su "Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study" (ATBC pokus) (41), "Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial" (CARET pokus) (42), "The Physicians Health Study" pokus (43) i veliki pokus proveden u kineskoj pokrajini Linxian (44). Posebno će se spomenuti ATBC i CARET pokusi (41, 42), zbog važnosti dobivenih rezultata. Ti rezultati pokazuju: (1) da u određenih osoba postoji povećani rizik od uzimanja većih doza antioksidansa; (2) da se interakcija u kojoj antioksidans postaje prooksidans događa i u živome organizmu; (3) da postoji paradoks između osoba koje unose beta-karoten prirodnom hranom i onih koji ga unose u obliku suplemenata. S obzirom na izneseno u točki (3) važno je još nadodati da osobe čija hrana obiluje voćem i povrćem imaju, usprkos povišenoj koncentraciji beta-karotena u krvi, manju vjerojatnost da će oboljeti od maligne bolesti, od nekih osoba u kojih suplementi beta-karotena mogu povećati vjerojatnost razvoja malignih bolesti. ATBC pokus primarno je planiran kao pokus u kojem će se ispitati utjecaj vitamina E i beta-karotena na pojavu maligne bolesti (41). U pokusu su sudjelovala 29.133 Finca pušača, u dobi između 50 i 69 godina, od kojih njih 27.271 nije u povijesti bolesti iznijelo podatke o bilo kakvom kardiovaskularnom incidentu. Ispitanici su bili randomizirani u četiri skupine: prva je primala vitamin E (50 mg na dan), druga beta-karoten (20 mg na dan), treća oba vitamina u jednakim dozama, a četvrta placebo. Pokus je prosječno trajao 6,1 godinu, a kraj pokusa za svakog ispitanika bio je prvi veliki koronarni incident. Prema rezultatima pokusa ni u jednoj skupini na suplementima nije nađena smanjena incidencija bolesti srca ili pad mortaliteta. U stvari, u skupini ispitanika na vitaminu E dokazan je povećani mortalitet zbog hemoragičnoga moždanog udara, dok je u skupini ispitanika na beta-karotenu nađena povećana incidencija smrtnih slučajeva kardijalnog uzroka. S obzirom na činjenicu da je taj pokus primarno planiran radi ispitivanja utjecaja spomenutih vitamina na maligne bolesti, izuzetno je važno spomenuti i te rezultate. Naime dokazano je da ni vitamin E ni beta-karoten (i njihova kombinacija) ne

djeluju protektivno u malignim bolestima, odnosno otkriven je značajno veći broj novih slučajeva karcinoma pluća u skupini ispitanika na beta-karotenu u usporedbi s placebom. Slični rezultati dobiveni su i u CARET pokusu (42), koji je završen prije od planiranog roka iz sigurnosnih razloga. Naime u ispitanika pušača i radnika izloženih azbestu primjena beta-karotena i retinol palmitata povećala je relativni rizik od karcinoma pluća. Međutim odmah se mora naglasiti da u nekim drugim studijama (npr. tzv. "The Physicians' Health Study) usprkos dugogodišnjoj primjeni beta-karotena nije ni u pušača ni u nepušača primijećena veća incidencija malignih tumora (43). Očito je da su još neki drugi čimbenici, kao što su vitaminski status pojedinca prije ulaska u pokus, naglo povišenje koncentracije antioksidansa, mogućnost da antioksidans djeluje kao oksidans, pušenje, dob i s obzirom na dob sklonost malignoj bolesti, sudjelovali u konačnom odgovoru organizma na unos beta-karotena u obliku suplementa.

Sekundarni preventivni učinci vitaminske antioksidacijske terapije ispitani su prvi put u placebom kontroliranome kliničkom pokusu "Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) (45), koji je proveden na 2002 pacijenta s angiografski dokazanom aterosklerozom koronarnih arterija srca. Rezultati ovog pokusa pokazali su da u pacijenata s aterosklerotskom bolesti srca visoke doze vitamina E (400 ili 800 IU) mogu smanjiti rizik ne samo od nefatalne bolesti srca nego i od drugih kardiovaskularnih oštećenja, uključivo i moždani udar. Međutim ukupni mortalitet nije bio manji. Za razliku od ovih ohrabrujućih rezultata, protektivni učinak vitamina E izostao je u pokusima naziva "Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico" (46) i "Heart Outcome Prevention Evaluation" (HOPE) (47). Pokus HOPE bio je proveden na više od 9000 ispitanika obaju spolova, dobi 55 godina i iznad, s visokim rizikom od razvoja akutnih stanja poput infarkta miokarda, moždanog udara ili nekoga drugog kardiovaskularnog incidenta. Cilj pokusa bio je usporediti i ocijeniti učinke ramiprila (placeba) i vitamina E (placeba) u prevenciji navedenih zbivanja. Prema rezultatima ispitivanja, usprkos svakodnevnoj primjeni vitamina E (400 IU), u bolesnika s visokim rizikom nije došlo do smanjenja broja kardiovaskularnih incidenata.

Već je spomenuto da unos suplementa beta-karotena može uz još neke druge čimbenike štetno djelovati na ljudsko zdravlje, što je značajna razlika u odnosu na unos prirodnog beta-karotena. Slični primjeri pokazuju da prehrana voćem i povrćem smanjuje u čovjeka oštećenja DNK izazvana slobodnim radikalima (rizičan čimbenik za razvoj karcinoma), dok suplementi vitamina E ili beta-karotena takve učinke uglavnom nemaju (48). Nadalje, dokazano je da vitamin C može štetno djelovati na DNK i u slučaju dnevnog unosa ispod preporučenog, ali i onda kada se njegovi suplementi unose svakodnevno u visokim dozama. Kako se istraživanja nastavljaju, gomilaju se "paradoksi" između bolje učinkovitosti prirodne prehrane u odnosu na suplemente. Na primjer, dugi niz godina poznati su protektivni učinci hrane bogate n-3 polinezasićenim masnim kiselinama (engl.

polyunsaturated fatty acids, PUFA) podrijetla iz morskih riba (49). Pretpostavlja se da zato Eskimi, čija je prehrana bogata ribljim uljem, i imaju malu incidenciju kardiovaskularnih bolesti. U kontekstu navedenoga svakako su važni rezultati pokusa "Diet and reinfarction trial" (DART), u kojem je dokazan određeni protektivni učinak ribljeg ulja u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti (50). S obzirom na moguću komplementarnu ulogu vitamina E i n-3 PUFA, učinci n-3 PUFA (1 g na dan), vitamina E (300 mg na dan), kombinacije PUFA i vitamina E i placebo ispitani su u još jednome randomiziranom pokusu, spomenuom prije pod nazivom "GISSI" (46). Sudjelovala su 11.324 pacijenta s preboljelim infarktom miokarda. Pokus je trajao prosječno 3,5 godina, a završne točke pokusa bile su smrtni ishod, nefatalni infarkt miokarda i moždani udar. Dodatak n-3 PUFA svakodnevnoj prehrani značajno je klinički smanjio rizik od ponovnih akutnih zbivanja na kardiovaskularnome sustavu, dok vitamin E u obliku suplementa u tom pogledu nije izazvao nikakvo poboljšanje.

Ako rezultate znanstvenih istraživanja o slobodnim radikalima, oksidacijskom stresu, vitaminima s antioksidacijskim učinkom i kvaliteti prehrane shvaćamo ozbiljno, onda ćemo ozbiljno shvatiti i potpuno opravdanu preporuku FDA (USA, Food and Drug Administration) prema kojoj bi hranom obligatno trebalo svakodnevno unositi četiri važna antioksidansa: vitamini C i E, beta-karoten (prekursor vitamina A) te selen koji je esencijalni sastavni dio antioksidacijskih enzima glutation peroksidaze i tioreduksin reduktaze.

U posljednje vrijeme smatra se da je uz oksidacijski stres jedan od glavnih čimbenika razvoja kardiovaskularnih bolesti i hiperhomocisteinemija. Ova bolest može nastati zbog mutacija gena, koji kontroliraju enzime važne za njegov metabolizam. Isto tako hiperhomocisteinemija može biti posljedica deficitarne prehrane. U sadašnjem trenutku prevladava pretpostavka da se može liječiti dodatnim unosom vitamina B-skupine.

Homocistein i kardiovaskularne bolesti

Uloga vitamina B-skupine u prevenciji kardiovaskularnih bolesti

Homocistein je aminokiselina sa sumporom, koja u organizmu nastaje iz metionina tijekom procesa demetilacije. Nakon što nastane, homocistein može ući u dva metabolička puta, a oba su ovisna o vitaminima B-skupine. U prvome dolazi do transulfuracije homocisteina u cistationin, izazvane enzimom cistationin-sintazom, koja je ovisna o vitaminu B₆ (51, 52). U drugome se homocistein u ovisnosti o folnoj kiselini i vitaminu B₁₂ remetiliru u metionin s pomoću enzima homocistein:metiltetrahidrofolat metiltransferaze i dva esencijalna kofaktora, metiltetrahidrofolata i metilkobalamina.

Količina homocisteina u plazmi i urinu odraz je ravnoteže između njegova unutarstaničnog stvaranja i potrošnje. Mehanizmi odgovorni za indukciju vaskularnih bolesti izazvanih homocisteinom mogu biti deskvamacija endotelnih stanica, oksidacija LDL-a, povećana athezija monocita na endotel krvne žile ili poremećeni odgovor krvne žile na relaksirajući čimbenik iz endotela (skraćeno EDRF od Endothelium Derived Relaxing Factor).

U jednome pokusu, u kojem su ispitivane koncentracije homocisteina u populaciji starijih osoba, dokazana je stroga inverzna korelacija između homocisteina i plazmatskih folata te slabije inverzne korelacije između homocisteina i vitamina B₁₂, odnosno homocisteina i vitamina B₆ (52). Autori tog ispitivanja zaključili su da povišena koncentracija homocisteina može velikim dijelom biti posljedica lošijeg vitaminskog statusa starijih osoba. U drugoj studiji sa sličnim vrijednostima homocisteina, dnevna nadoknada folne kiseline, vitamina B₆ i B₁₂ (1, 10 i 0,4 mg) tijekom 6 tjedana izazvala je povratak prethodno umjereno povišenih vrijednosti homocisteina na normalne vrijednosti (53). Prema najnovijim podacima Bunouta i sur. iz 2000, primjena suplemenata tijekom 15 dana (2 puta na dan jedna kapsula s 0,65 mg folne kiseline, 150 mg vitamina E, 150 mg askorbinske kiseline, 12,5 mg beta-karotena i 0,4 mg vitamina B₁₂) u 23 bolesnika s angiografski dokazanom bolesti koronarnih arterija, povećala je u usporedbi s vrijednostima prije ispitivanja, serumske koncentracije folata te vitamina B₁₂ i E, a smanjila serumsku koncentraciju homocisteina (54). Isti bolesnici imali su u usporedbi sa zdravom kontrolom snižene samo vrijednosti serumskih folata, dok su vrijednosti svih ostalih parametara bile slične. Međutim, postoje i drugačija razmišljanja o međusobnom odnosu folata i homocisteina u plazmi i rizika od vaskularnih bolesti. Npr., moguće je da folati imaju preventivne učinke na kardiovaskularni sustav koji su potpuno odijeljeni od njihova učinka na smanjivanje plazmatskih vrijednosti homocisteina. Takvo mišljenje podupiru rezultati Turgana i sur. (55), koji su nedavno dokazali da je povećana vrijednost homocisteina neovisni čimbenik rizika u razvoju kardiovaskularne bolesti te da homocistein neovisno o vitaminskome statusu sudjeluje zajedno s ostalim čimbenicima u patofiziološkom procesu ishemične bolesti srca. Svoje zaključke temelje na sljedećim nalazima: plazmatske koncentracije ukupnog homocisteina u 30 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bile su značajno više nego u osoba iz kontrolne skupine i pozitivno su korelirale s dobi i serumskim kreatininom. Međutim, vrijednosti plazmatskih koncentracija vitamina B₁₂ i folata u istih pacijenata nisu bile značajno niže u odnosu na kontrolnu skupinu.

Prema literaturnim podacima, hiperhomocisteinemiju uzrokuju i neki lijekovi. To su antagonisti folne kiseline, vitamina B₆ i B₁₂, antiepileptici, kontraceptivi i hormonska terapija, penicilamin, L-dopa, kolestiramin i nikotinska kiselina (51).

Posve je jasno da se definitivna preventivna uloga folne kiseline i njezinih suplemenata u kardiovaskularnim bolestima ne može utvrditi bez rezultata kontroliranih i

randomiziranih kliničkih pokusa. U provedbi je nekoliko takvih pokusa u kojima se na nekoliko tisuća ispitanika uspoređuju učinci različitih dnevnih doza folne kiseline, vitamina B₆ i B₁₂ s učinkom placeba u prevenciji moždanog udara, infarkta miokarda i koronarne bolesti srca. Npr. "Vitamin intervention for stroke prevention /VISP/" od 1997. godine ispituje preventivnu ulogu u odnosu na rizik od moždanog udara, kombinacije folne kiseline (2,5 mg) + B₆ (25 mg) + B₁₂ (0,4 mg) u odnosu na kombinaciju folne kiseline (0,02 mg) + B₆ (0,2 mg) + B₁₂ (0,06 mg). U pokusu sudjeluje 3600 ispitanika. Ili, pokus "Bergen Vitamin Study", u kojem se od 1998. godine ispituju učinci kombinacije folne kiseline i vitamina B₁₂ u odnosu na placebo, odnosno vitamin B₆ u odnosu na placebo u prevenciji koronarne bolesti srca. U pokusu sudjeluju 2000 ispitanika (51).

Svakako da su na tome području najzanimljivija dva klinička pokusa, koja su u stvari nastavak poznatih i prije spomenutih pokusa. To su CHAOS-2 pokus i HOPE-2 pokus. CHAOS-2 pokus počeo je 1998. godine. Provodi se na 4000 ispitanika, a želi se utvrditi preventivno djelovanje folne kiseline (2,5 mg) + B₆ (50 mg) i B₁₂ (1 mg) u odnosu na placebo na rizik infarkta miokarda ili nestabilne angine pektoris. Drugi pokus, tj. HOPE-2, počeo je godinu dana kasnije, tj. 1999. godine. Cilj pokusa je na 5000 ispitanika utvrditi preventivnu ulogu kombinacije folne kiseline i vitamina B₆ i B₁₂ u odnosu na placebo s obzirom na rizik od arterijske vaskularne bolesti. Ako se dokaže korist od dodatnog uzimanja folne kiseline, rezultati će biti izuzetno važni za široku javnost, budući da je folna kiselina široko rasprostranjen vitamin i bez poznatih štetnih učinaka (51).

Moguće koristi i štetni učinci koji mogu nastati od povećanog unosa folata prikazani su od strane UK Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Korisni učinci od povećanog unosa folata podijeljeni su na dokazane, npr. redukcija oštećenja neuralne cijevi tijekom embrionalnog razvoja, i na moguće. Mogući su npr. redukcija kardiovaskularnih bolesti, demencije, neuroloških i neuropsihijatrijskih poremećaja. Mogući štetni učinci uključuju pogoršanje neuropatije, uključivo subakutnu kombiniranu degeneraciju leđne moždine i osoba s deficitom vitamina B₁₂. Zato se na temelju zasad još uvijek sporadičnih dokaza o štetnim učincima folne kiseline smatra da iako je rizik od oštećenja realan, on je minimalan ako su dnevne doze folne kiseline niže od 1 mg/dan (51).

Obzirom na izneseno o važnim i različitim ulogama vitamina u organizmu čovjeka, u životu suvremenog čovjeka jedno je od najvažnijih pitanja vezano uz kvalitetu njegove prehrane, odnosno uz dnevni unos mikronutrijenata.

Preporuke o potrebnome dnevnom unosu vitamina

Preporučena dnevna količina vitamina (prehranom ili u obliku suplemenata) u cilju sprečavanja vitaminskog

deficita tradicionalno je donedavno bila obuhvaćena pojmom RDA vrijednosti (engl. Recommended Dietary Allowances, hrvatski prijevod "preporučene dnevne količine"). RDA vrijednost u stvari je dnevna razina unosa koja zadovoljava potrebe za mikronutrijentima svih zdravih osoba (97 do 98%) s obzirom na dob i spol. Prema tome RDAs su prilagođene zdravom pojedincu i njegovu fiziološkom stanju, a ne grupi. Također, one su dovoljno visoke kako bi spriječile deficit vitamina i minerala. Ako je dnevni unos pojedinih mikronutrijenata ispod RDA, ne znači da će nužno doći do razvoja njihova deficita. Međutim u tom slučaju rizik od razvoja deficita postoji i povećava se proporcionalno sa smanjivanjem unosa u odnosu na preporučenu dnevnu količinu. RDAs za vitamine i minerale su u SAD-u pod kontrolom Food and Nutrition Board (FNB) of the Institute of Medicine, National Academy of Sciences of the USA, a objavljuju se još od 1941. godine. Periodično su se mijenjale i prilagođavale novim saznanjima i uvijek su bile pod kontrolom udruge FNB. Deseto izdanje RDA vrijednosti iz 1989. godine vrijedilo je u SAD-a do 1999. godine. FDA i FNB svjesni činjenice kako se vitamini u obliku suplemenata ili dodataka često uzimaju nekontrolirano i u visokim dnevnim dozama (do deset puta više od propisane RDA), izdali su još 1973. preporuku prema kojoj dnevni unos pojedinih vitamina u SAD-u ne bi smio prelaziti 150% od RDA vrijednosti. Svi preparati sa sadržajem suplemenata iznad 150% RDA shvaćeni su tada kao lijekovi. To pravilo nije vrijedilo i još ne vrijedi za vitamine A i D te karotenoide, za koje prekoračenje iznad jedne RDA ne postoji. Cilj takve preporuke bio je smanjiti potencijalni rizik od razvoja štetnih učinaka koji mogu nastati pri unosu većih i često velikih količina pojedinih vitamina. Zbog zakonskih uredba donesenih pet godina kasnije, tj. 1978., u SAD-u se danas vitaminski dodaci za odrasle u dozama koje su nekoliko puta (i do 10 puta) više od RDAs (osim za vitamine A i D) ne smatraju lijekovima nego prehranbenim tvarima. Kao takvi vitaminski suplementi nisu podvrgnuti izuzetno strogim metodama praćenja biodostupnosti i toksičnosti, koje FDA inače primjenjuje na području lijekova.

Nepoštivanje ove preporuke u mnogim zemljama, a osobito u SAD-u, omogućilo je svakodnevno nekontrolirano uzimanje vitamina u visokim dozama. Razlozi njezina nepoštivanja su različiti. To su pogrešno uvjerenje da ti preparati daju "ekstra" energiju i da se čovjek zbog njih osjeća bolje. Jedan od razloga sigurno je i veliki publicitet, koji je dnevni tisak bio posvetio rezultatima nekih bazičnih, epidemioloških i kliničkih istraživanja. Iako u mnogim slučajevima nije bio opravdan, takav publicitet pomogao je u javnosti stvaranju mišljenja kako dugotrajno uzimanje antioksidacijskih vitamina u obliku suplemenata, u dozama višim od 150% RDAs, može koristiti u prevenciji kroničnih humanih degenerativnih bolesti koje nastaju zbog jakog oksidacijskog stresa i slabog endogenog antioksidacijskog obrambenog sustava. Posljedično, mnoge zdrave osobe sada su dobrovoljci koji rabe suplemente antioksidansa, a njihov broj je u SAD-u, Europi i brojnim nerazvijenim zemljama u neprestanu porastu. Tako je ranih sedamdesetih godina

prošlog stoljeća vitaminske dodatke (antioksidanse i vitamine skupine B) u SAD-u uzimalo 20% populacije, a dvadesetak godina kasnije približno 40%. Najčešće se rabe multivitaminski pripravci (7-14), a rjeđe monokomponentni (vitamin A 1,2%; askorbinska kiselina 7,6%; vitamin E 4,1%). Potrebno je naglasiti da su doze pojedinih suplemenata u vitaminskim preparatima često i nekoliko desetaka puta više od njihova preporučene dnevnog unosa, što za neke konzumente s obzirom na mnoge popratne čimbenike (pušenje, dob, način prehrane, izloženost na radnom mjestu) povećava mogućnost razvoja toksičnosti. Još je jedan problem važan, a u svezi je s ispitivanjem biodostupnosti i toksičnosti izuzetno velikog broja različitih vitaminskih preparata ponuđenih svjetskomu tržištu. Mali je broj proizvođača koji takva ispitivanja provode i koji o tim ispitivanjima imaju vjerodostojnu dokumentaciju. Zato je u općem interesu svake zemlje da se na njezinu tržištu nalaze upravo takvi vitaminski preparati.

Postoje klinička stanja kod kojih je obvezatno potrebna dodatna primjena vitamina u obliku suplemenata, bez obzira na dnevni unos. Neurološki simptomi u kroničnih alkoholičara ili neki slučajevi stečenih sideropeničnih anemija liječe se vitaminom B₁ ili piridoksinom. Poznati su primjeri u kojima su vitamini profilaktičko sredstvo (lijek!), liječenje tuberkuloze izoniazidom ili neurološke smetnje izazvane primjenom cikloserina i hidralazina. Klinički značajne interakcije su one između L-dope i piridoksina (vitamin B₆ povećava perifernu dekarboksilaciju levodope i smanjuje njezinu učinkovitost pri liječenju Parkinsonove bolesti). Poznato je također da pušači trebaju veći dodatni unos vitamina C od nepušača. Važni su i podaci da pojedini vitamini i minerali mogu interferirati s laboratorijskim pretragama. Npr. vitamin C (askorbinska kiselina) jaki je reducens, pa interferira s laboratorijskim pretragama baziranim na oksidoredukcijskim reakcijama (ometanje određivanja glukoze u urinu, laktat dehidrogenaze (LDH) i transaminaze u serumu).

Rezultati brojnih epidemioloških studija i kliničkih pokusa, od kojih su neki spomenuti i u ovome tekstu, svakako su bili od velike koristi. Naime, usprkos često kontroverznom podacima, shvaćeno je da dodatni unos pojedinih vitamina i minerala u količinama jednakim ili iznad RDAs nije koristan samo za sprečavanje bolesti povezanih s njihovim deficitom nego i za optimalni razvoj i održavanje fizioloških funkcija i/ili prevenciju nekih degenerativnih bolesti. Upravo ta saznanja uzeta su u obzir pri stvaranju novih **DRI**s vrijednosti, formuliranih od američke udruge FNB, a koje u SAD-u i u Kanadi vrijede od 1999. godine.

DRIs vrijednosti (engl. Dietary Reference Intake; hrvatski prijevod "dnevni preporučeni unos prehranom"), a koje su potpuno zamijenile dosadašnje RDAs, novi su pojam u nutricionizmu. To je skup od najmanje četiri referentne vrijednosti za hranjive tvari, koje se mogu iskoristiti za planiranje i određivanje načina prehrane za zdravu populaciju. DRI s osim nove definicije klasičnih RDAs uključuju još: **EAR** (engl. Estimated Average Requirement; hrvatski prijevod "utvrđena prosječna

dnevna potreba"), **AI** (engl. Adequate Intake; hrvatski prijevod "dostatan unos") i **UL** (engl. Tolerable Upper Intake Level; najveći podnošljivi dnevni unos vitamina i minerala, koji još nije štetan za ljudsko zdravlje svih osoba). UL vrijednost ima još jedno značenje. Budući da u pučanstvu postoji interes s jedne strane za konzumiranjem hrane obogaćene različitim mikronutrijentima, a s druge strane za kontinuiranim dnevnim uzimanjem vitaminskih suplemenata u visokim dozama, UL je gornja granica podnošljivosti, ali ne i postojanja bilo kakvih mogućih korisnih učinaka od takvih doza.

EAR je procjenom dobivena prosječna vrijednost unosa prehranske tvari, koja zadovoljava potrebe 50% pojedinaca unutar jedne grupe određene prema spolu i životnoj dobi. Međutim, ta razina unosa prehranske tvari ne zadovoljava potrebe onih drugih 50% osoba unutar iste grupe. EAR se izražava kao prosječna dnevna vrijednost nutrijenata, procijenjena u određenome razdoblju, ali ne kraćem od tjedan dana. Prevencija kroničnih bolesti (moždani udar ili karcinom) novost je u definiciji RDAs, čije je značenje prije spomenuto, a koje se može postići jedino optimalnim unosom mikronutrijenata. Vrijednost **AI** dobiva se na temelju promatranog ili eksperimentalno određenog približnog prosječnog unosa nutrijenata koji je potreban za održavanje definiranog stanja ishranjenosti, kao što su održavanje normalnih vrijednosti cirkulirajućih nutrijenata ili rast, u točno definiranoj grupi. S obzirom na značenje pojedinih vrijednosti, očekuje se da je AI veća od EAR te još veća od standardnih RDAs.

Što se razumijeva pod pojmom optimalnog unosa mikronutrijenata: primjer folne kiseline

Vratimo se kratko odnosu između homocisteina i nekih vitamina B-grupe. U patofiziologiju koronarne srčane bolesti, kao što je poznato, uključen je i homocistein, koji je s tom bolesti direktno povezan. Sjetimo se da je prevencija kronične bolesti novost u definiciji dosadašnjih standardnih RDA vrijednosti. U tom kontekstu, rezultat optimalne nadoknade vitamina B značit će u slučaju koronarne srčane bolesti niske koncentracije homocisteina, što može pomoći u prevenciji razvoja ne samo te bolesti nego i cerebrovaskularne. U cilju smanjivanja homocisteina, udruga "The Nutrition Committee of the American Heart Association" objavila je određene smjernice koje će se kratko spomenuti. Poznato je da značajni dio populacije ne unosi potrebnu dnevnu količinu vitamina B (ili se uopće ne susreće s pojmom RDA); zato se preporučuje konzumiranje obogaćenih žitarica kao izvor folata, i vitamina B₆ i B₁₂. Ako se u dijelu populacije s povišenim vrijednostima homocisteina ne postigne plazmatskih vrijednosti, preporučuje se ili dnevna suplementacija multivitaminima koji sadržavaju 400 µg folne kiseline, 2 mg vitamina B₆ i 6 µg vitamina B₁₂, ili unos 100% obogaćenog obroka koji sadržava također

istu preporučenu količinu vitamina. Drugi isto tako važan primjer. Profilaktička primjena folne kiseline u dnevnoj dozi od 400 do 500 µg folne kiseline postala je svakodnevna standardna praksa u žena generativne dobi, prije i tijekom trudnoće u cilju smanjivanja u fetusa pojave oštećenja neuralne cijevi. Ženama u kojih je u prethodnoj trudnoći dokazano u fetusa oštećenje neuralne cijevi preporučuje se uzimanje folne kiseline u dozi do 4 mg na dan (MRC).

Prema najnovijim literaturnim podacima tiskanima u svjetski poznatome udžbeniku iz farmakologije "Goodman and Gilman's" iz 2001. godine, FNB je za zdrave osobe određene životne dobi i spola objavio nove preporuke DRIs vrijednosti. Promjene se odnose na vitamine B₁, B₂, niacin, B₆, folnu kiselinu, vitamine B₁₂, C i E. Od minerala promjene DRI odnose se na fosfor, magnezij i selen. Usporedba RDA vrijednosti iz 1989. s DRIs vrijednostima iz 2000. godine pokazuje da su preporučene nove DRIs vrijednosti za neke vitamine u pravilu više od RDA vrijednosti objavljenih 1989. godine, a za neke niže. Opet primjer folne kiseline. Dosadašnje RDA vrijednosti za muškarce i žene dobi od 15 god. do iznad 50 god. bile su 200, odnosno 180 µg. Nove DRIs vrijednosti za muškarce i žene iste dobi je 400 µg. RDA folata u trudnoći do sada je bila 400 µg, a DRI vrijednost je 500 µg. Te vrijednosti prihvaćene su u SAD-u i Kanadi, ali se ne mogu primijeniti globalno. Osnovni razlozi su razlike u stupnju ishranjenosti pučanstva u visokorazvijenim i nerazvijenim zemljama te kvaliteti prehrane.

Stanje u Republici Hrvatskoj

Tradicionalne RDAs vrijednosti još vrijede u nizu zemalja, pa tako i u Hrvatskoj. U Republici Hrvatskoj na snazi su US RDA vrijednosti iz 1989. godine. U Hrvatskoj je 1994. godine donesen Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda (Narodne novine br. 46 iz 1994. godine). Citat članka 47: *Pod prehrambenim dodacima*

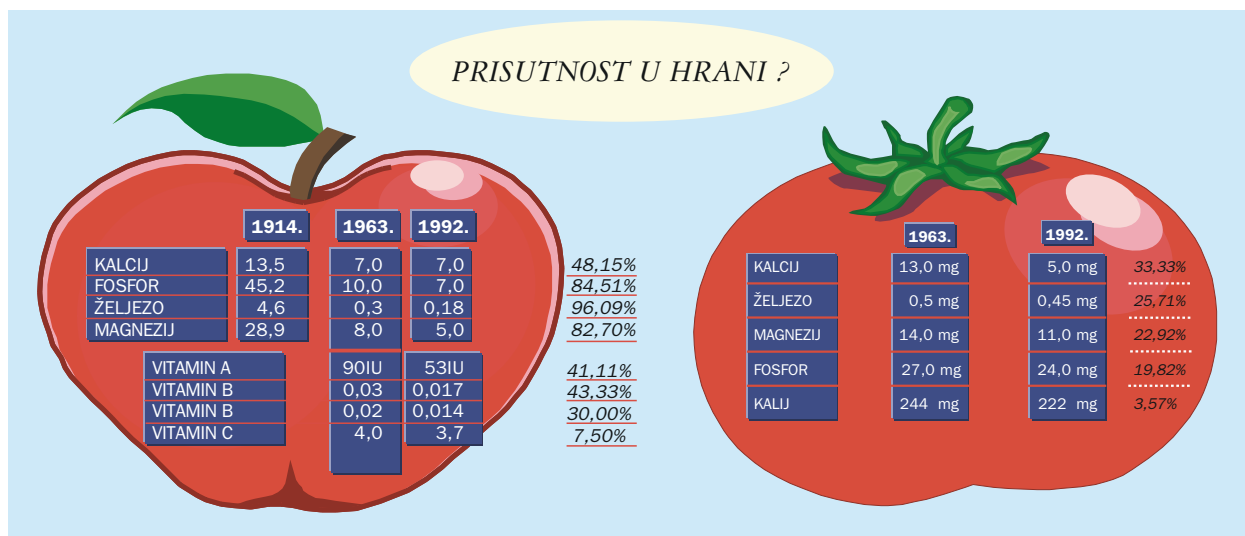
podrazumijevaju se pojedinačni oblici ili mješavine hranjivih tvari, koje služe kao dodatak hrani u smislu njenog obogaćivanja ili se uzimaju direktno u koncentriranom obliku (vitamini, mineralne tvari, bjelančevine, aminokiseline, masne kiseline). Sadržaj pojedinog vitaminskog sastojka u proizvodu koji se prema preporuci proizvođača koristi tijekom dana, ne može biti viši od 3 puta od preporučene dnevne količine, osim vitamina A i D koji se mogu koristiti samo u količinama do 1 RDA.

Prema istome pravilniku svi suplementi s dozama višim od 3 RDA smatraju se lijekom i podliježu svim propisima kontrole i registracije koji u Republici Hrvatskoj vrijede za lijekove.

U pripremi je izrada novog Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda u koji će se ugraditi i promjene na području tradicionalnih RDA vrijednosti.

Zaključak

Brojni rezultati bazičnih istraživanja uglavnom dokazuju da vitamini C i E te beta-karoten djeluju antioksidacijski, a neki rezultati kliničkih pokusa sugeriraju da bi njihov antioksidacijski učinak bio povoljan za prevenciju ili liječenje nekih kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze. Budući da su to bolesti od općeg interesa, za formiranje konačnog stava o koristi ili štetnosti dugotrajne primjene antioksidacijskih vitamina u većim dozama potrebni su ne samo povezivanje bazičnih i kliničkih istraživanja nego i strpljivost pri skupljanju rezultata novih prospektivnih kliničkih pokusa koji su u tijeku. S obzirom na to sada još pozitivno uvriježeno mišljenje, da većina populacije svojim načinom prehrane unosi količinu mikronutrijenata dovoljnu i za sprečavanje njihova deficita i za preventivno djelovanje postavimo pitanje: Koliko je ispravna i kvalitetna prehrana suvremenog čovjeka? Pogled na sastav obične prosječne rajčice ili jabuke posljednjih godina dovoljan je umjesto bilo kakvog odgovora.



Slika 2. Prosječna količina minerala i vitamina u jabuci i rajčici. Reproduciranu s dopuštenjem Bubač I (62)

Literatura

1. MARCUS R, COULSTON AM: The vitamins. In: Hardman JG and Limbird LE Ed: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition, McGraw-Hill, 2001: 1745-52.
2. MARCUS R, COULSTON AM. Water-soluble vitamins. The vitamin B complex and ascorbic acid. In: Hardman JG and Limbird LE Ed: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition, McGraw-Hill, 2001: 1753-71.
3. FLEMING JC, TARTAGLINI E, STEINKAMP MP, SCHORDERET DF, COHEN N, NEUFELD EJ. The gene mutated in thiamine-responsive anaemia with diabetes and deafness (TRMA encodes a functional thiamine transporter. *Nat Genet* 1999; 22:305-8.
4. SCHOENEN J, JACQUY J, LENAERTS S. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466-70.
5. MAXWELL SR. Antioxidant vitamin supplements. Update of their potential benefits and possible risks. *Drug Safety* 1999; 21: 253-66.
6. WOODSIDE JV, YARNELL JWG, MCMMASTER, YOUNG IS, HARMON DL, MCCRUM EE, PATTERSON CC, HEY KF, WHITEHEAD AS, EVANS A. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 858-66.
7. GRAY P. Perspectives on European (EU) legislation on fortified food. *Scand J Nutr Narinnsforskning* 1999; 43 (Suppl) 35:97S-100S.
8. ABBEY M, NESTEL PJ, BAHURST PA. Antioxidant vitamins and low-density-lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 525-32.
9. EMMERT DH, KIRCHNER JT. The role of vitamin E in the prevention of heart disease. *Arch Fam Med* 1999; 8: 537-42.
10. BROWNE SE, FERRANTE RJ, FLINT BEAL M. Oxidative stress in Huntington's disease. *Brain Pathol* 1999;9:147-63.
11. LOVE S, JENNER P. Oxidative stress in neurological disease. *Brain Pathol* 1999;9:119-31.
12. LACKOVIĆ Z. Farmakološki antioksidansi. U: Bradamante V, Lacković Z. ur. Oksidativni stres i djelotvornost antioksidansa, Zagreb: Medicinska naklada 2001: 85-104.
13. ŽARKOVIĆ N, LONČARIĆ I, ČIPAK A, JURIĆ G, WONISCH W, BOROVIĆ S, WAEG G, VUKOVIĆ T, ŽARKOVIĆ T. Patofiziološke značajke sekundarnih glasnika slobodnih radikala i oksidativni stres. U: Bradamante V, Lacković Z. ur. Oksidativni stres i djelotvornost antioksidansa, Zagreb; Medicinska naklada 2001: 13-32.
14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
15. CARR AC, FREI B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1086-107.
16. GEY KF. Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease. *Br Med Bull* 1993;49:679-99.
17. LOVRIĆ J. Slobodni radikali i oksidativni stres. U: Bradamante V, Lacković Z. ur. Oksidativni stres i djelotvornost antioksidansa. Zagreb: Medicinska naklada, 2001: 1-12.
18. KLEPAC R. Antioksidativna obrana. U: Bradamante V, Lacković Z. ur. Oksidativni stres i djelotvornost antioksidansa. Zagreb: Medicinska naklada, 2001: 33-48.
19. STEINBERG D, PARTHASARTHY S, CAREW TE et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
20. DIAZ MN, FREI B, VITA JA, KEANEY JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-16.
21. PALINSKI W, ROSENFELD ME, YLA-HERTTUALA S, GURTNER GC, SOCHER SS et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1372-76.
22. YLA-HERTTUALA S, PALINSKI W, ROSENFELD ME, PARTHASARTHY S, CAREW TE et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and J Clin Invest 1989;84: 1086-95.
23. SALONEN JT, YLA-HERTTUALA S, YAMAMOTO R. Auto-antibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-87.
24. FREI B, STOCKER R, AMES BN. Antioxidant defences and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9748-52.
25. FREI B. Ascorbic acid protect lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1113S-8S.
26. MORROW JD, FREI B, LONGMIRE AW, GAZIANO JM, LYN-SCH SM, SHYR Y, STRAUSS WE, OATES JA, ROBERTS LJ 2nd. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; 332: 1198-203.
27. FREI B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanism of action. *Am J Med* 1994; 97(Suppl 3A): 5S-13S.
28. DEVARAJ S, LI D, JIALAL I. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function: decreased lipid oxidation, interleukin 1 beta secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Investig* 1996; 98: 756-63.
29. KONTUSH A, FINCKH B, KARTEN B, KOHLSCHUTTER A, BEISIEGEL U. Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1996;37:1436-48.
30. STEINER M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991;10:466-73.
31. TANNENBAUM SR, WISHNOK JS. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Ann N Y Acad Sci* 1987;498:354-63.
32. MANNICK EE, BRAVO LE, ZARAMA G, REALPE JL, ZHANG XJ, RUIZ B, FONTHAM ET, MERA R, MILLER MJ, CORREA P. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotic and antioxidant. *Cancer Res* 1996; 56:3238-48.
33. FRAGA CG, MOTSHNIK PA, SHIGENAGA MK, HELBOCK HJ, JACOB RA, AMES BN et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11003-06.

34. PODMORE ID, GRIFFITHS HR, HERBERT KE, MISTRY N, MISTRY P, LUNEC J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998;392:559 (letter).
35. VERLANGIERI AJ, KAPEGHIAN JC, EL-DEAN S, BUSH M. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular disease mortality. *Med Hypothesis* 1985;16:7-15.
36. GEY KF, PUSKA P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Ann N Y Acad Sci* 1989;570:268-82.
37. RIEMERSMA RA, WOOD DA, MACINTYRE CCH, ELTON RA, GEY KF, OLIVER MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamin A, C, and E, and carotene. *Lancet* 1991;337:1-5.
38. STAMPFER MJ, HENNEKENS CH, MANSON JE, COLDITZ GA, ROSNER B, WILLETT WC. Vitamin E consumption and risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-49.
39. RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, GIOVANNUCCI E, COLDITZ GA, WILLETT WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-56.
40. LOSONSZY KG, HARRIS TB, HAVLIK RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996;64:190-96.
41. VIRTAMO J, RAPOLA JM, RIPATTI S, HEINONEN OP, TAYLOR PR, ALBANES D, HUTTUNEN JK. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:668-75.
42. OMENN GS, GOODMAN GE, THORQUIST MD, Balmes J, CULLEN MR, GLASS A, KEOGH JP, MEYSKENS FL, VALANIS B, WILLIAMS JH, BARNHART S, HAMMAR S. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 1996;334:1150-55.
43. HENNEKENS CH, BURING JE, MANSON JE, STAMPFER M, ROSNER B, COOK NR 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;334:1145-49.
44. BLOT WJ, LY JY, TAYLOR PR, GUO W, DAWSEY S, WANG GO et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.
45. 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. *Lancet* 1996;347:781-86.
46. GISSI-Prevenzione Investigators (CHAOS). (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
47. YUSUF S, DAGENAIS G, POGUE J et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
48. HALLIWELL B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000;355:1179-80.
49. SIMOPOULOS AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and growth and development. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;54:438-63.
50. BURR ML, FEHILY AM, GILBERTJF. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-61.
51. GRAHAM IM, O'CALLAGHAN P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:577-87.
52. ARONOW WS, AHN C. Association between plasma homocysteine and coronary artery disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997;80:1216-18.
53. UBBINK JB, VERMAAK WJH, Van der MERWE A, BECKER PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993;57:47-53.
54. BUNOUT D, GARRIDO A, SUAZO M, KAUFFMAN R, VENGAS P, DELA MAZA P, PETERMANN M, HIRSCH S. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine level and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition* 2000; 16:107-10.
55. TURGAN N, BOYDAK B, HABIF S, APAKKAN S, OZMEN D, MUTAF I, BAYINDIR O. Plasma homocysteine levels in acute coronary syndromes. *Jap Heart J* 1999;40:729-36.
56. MARCUS R, COULSTON AM. The vitamins. Introduction. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Ed. Goodman&Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Eight edition, Pergamon Press, 1990: 1523-29.
57. BLOCK G, COX C, MACLANS J, SCHREIBER GB, LICITRA L, MELIA N. Vitamins supplement use by demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1988;127:297-309.
58. BRADAMANTE V. Vitamini-antioksidansi. Korist ili štetnost većih doza. U: Medić-Šarić M, Buhač I, Bradamante V. ur. Vitamini i minerali; istine i predrasude. Hoffmann La Roche, predstavništvo Zagreb, 2000: 289-335.
59. MEDIĆ-ŠARIĆ M. Vitamini. U: Medić-Šarić M, Buhač I, Bradamante V. ur. Vitamini i minerali; istine i predrasude. Hoffmann La Roche, predstavništvo Zagreb, 2000: 5-160.
60. PIETRZIK K. Optimal intake of micronutrients for health and well-being. New perspectives in the definition of RDAs. *Scand J Nutr/Naringsforskning* 1999; 43: (4S) suppl: 101S-105S.
61. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-37.
62. BUHAČ I. Minerali u svakodnevnoj prehrani. Predavanje održano 15.12.2000. povodom promocije knjige: Medić-Šarić M, Buhač I, Bradamante V. ur. Vitamini i minerali; istine i predrasude. Hoffmann La Roche, predstavništvo Zagreb.