

Dr. Premecz György, az MTA Biológiai Tudományok doktora
EGIS Gyógyszergyár Nyrt. Budapest

C-vitamin (megválaszolatlan kérdések?)

Mára a C-vitaminnal foglalkozó nagy klinikai vizsgálatok gyakorlatilag megbuktak. A globális antioxidáns teória az orvosi gyakorlatban továbbra

is makacsul ellenáll mindenféle bizonyítási kísérletnek. A legutolsó sikertelen eredmények éppen a napokban kerültek nyilvánosságra. Egy 2003-tól 2009-ig tartó multicentrikus pittsburgh-i tanulmányban olyan első babájukat váró kismamáknak adtak C és E vitamint, akiknél a preeklampszia kockázata várhatóan nagyon kicsi volt (1). A terhesség 9. és 16. hete között naponta adott 1000 mg C és 400 IU E vitamin hatását vetették össze egy placebo csoport eredményeivel. Primer végpontnak a terhességhez fűződő **magasvérnyomást**, legfontosabb másodlagos végpontnak pedig a **preeklampszia** kialakulását tekintették. A végén leszögezték, hogy az antioxidáns kezelés a terhesség kimenetelét nem befolyásolta előnyösen. Hasonló eredménnyel végződött az INTAPP (*INternational Trial of Antioxidants in the Prevention of Preeclampsia*) study is (2). Bár az alapkoncepció, az oxidatív stressz szerepe a terhesség során kialakuló kóros tünetek megjelenésében, továbbra is érvényesnek tűnik, az antioxidánsok mégsem jelentenek megoldást ezek megelőzésében. Egy korábbi nagy meta-analízis (3) szélesebb körben is megerősíteni látszik ezt a feltételezést. 68 randomizált vizsgálat 232 606 beteggel, 385 publikációban összevetése után azt a következtetést fogalmazza meg, hogy a béta-karotin, az A és E vitamin növelheti a mortalitást, a C-vitamin és a szelén megítélése pedig további vizsgálatokat igényel.

A tényeken alapuló orvoslás (TAO) vagy angolul az *evidence based medicine* (EBM) szabályai ezek után látszólag felmentést adnak a klinikusoknak, hogy behatóan foglalkozzanak betegek C-vitamin háztartásával. A biokémia és a molekuláris biológia eredményei azonban erőteljesen megkérdőjelezzik ennek a hozzáállásnak a jogszerűségét, és közben felmerül a kérdés, valójában miről is szólnak a nagy klinikai vizsgálatok?

Mielőtt megkísérelnénk a válasz megfogalmazását, vegyük sorra, miért lehet szüksége a krónikus betegnek C-vitaminnra?

Miért van szüksége a betegnek C-vitaminnra?

Közismert, hogy Magyarországon a C-vitamin története Szent-Györgyi Albert nevével kezdődik. Érdekes, hogy az orvosok hozzáállása a C-vitamin terápiás alkalmazásához Szent-Györgyi óta alig változott.

„A C-vitamin hiány skorbutot okoz, ha nincs skorbut, nincs C-vitamin hiány. Az egyetlen probléma, hogy a skorbut nem az első tünete a hiálynak, hanem a végső kollapszus, premortális szindróma és nagyon távol van a teljes egészségtől.”

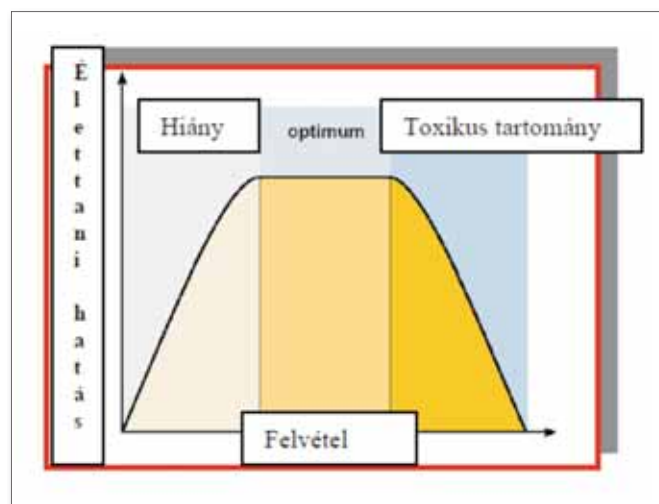
Irwin Stone; The Healing Factor Vitamin C Against Disease. (1972)

Igazolja a fenti gondolatmenetet az a nemrégiben publikált tanulmány (4), melyben fiatal, 10 éves lányokat tíz évig vizsgáltak, és azt tapasztalták, hogy a plazma aszkorbinsav tartalma és a vérnyomásuk fordított arányban van egymással. Minél alacsonyabb a C-vitamin tartalom, annál magasabb a vérnyomás még akkor is, ha különben mindkettő teljesen normális. Ugyanilyen összefüggés volt kimutatható az utolsó évben mért vérnyomásváltozással kapcsolatban is, ami azt mutatja, hogy azoknál a lányoknál, akiknél alacsony a plazma C-vitamin koncentrációja, azoknál később nagyobb a kockázata a magasvérnyomás kialakulásának. Tehát a C-vitamin hiány hatása sokkal árnyaltabban és már évekkal a súlyos következmények megjelenése előtt jelentkezik.

A két jelenség, a C-vitamin preventív sikertelensége és a kaliforniai lányok esete között ellentmondás tapasztalható, ami mindenképpen magyarázatra szorul.

Érdekes módon annak ellenére, hogy a C-vitamin már régóta gyógyszerként szerepel a köztudatban, a mai napig nincsenek tisztázva a kezelésnek bizonyos paramétereit. (1. ábra)

1. ábra



A hiány-tartomány adatait nagyjából ismerjük. A skorbutra meglehetősen alacsony szérumszintek jellemzők, pl. egy esettanulmányban 3 µmol/L-t mértek (5), de általában 10 µmol/L alatt tipikus skorbut tünetek diagnosztizálhatók (6). Nincs pontos képünk az optimális régióról, a spanyol publikációban (5) 22-113 µmol/L-t a kanadaiakban (6) 45-90 µmol/L –t tekintik normál tartománynak.

A teenager lányok esetében (4) a C-vitamin tartalom minden csoportnál 33,51 µmol/L és 103,94 µmol/L közé esett. A szisztolés vérnyomásuk pedig fordított arányban változott, a legalacsonyabb C-vitamin osztályban 113,9 Hgmm, a legmagasabbban 107 Hgmm volt. Eszerint teljesen viszonylagos, hogy hova húzzuk a hiány és optimális szint között a határvonalat. Érdekesen alakult az utolsó évben a vérnyomásváltozás. A szisztolés vérnyomás csak a legalacsonyabb C-vitamin szintűben nőtt, a többiben pedig arányosan csökkent. A diasztolés vérnyomás pedig minden tartományban nőtt, de legkevésbé a legmagasabb C-vitamin csoportban.

Visszatérve az ábrához, ugyancsak ellentmondások az elképzelések a toxikus tartományról, de ezt a kérdést majd később tárgyaljuk.

Miért ilyen érzékeny a vérnyomás alakulása a C-vitamin koncentrációkra?

A vérnyomás alakulásában kulcskérdés az endotel-funkció és ezen belül a nitrogén monoxid (NO) termelése.

Ismert adat, hogy esszenciális hipertóniában C-vitaminnal javítható az endoteltől függő vazodilatáció és helyreáll az NO aktivitás (7). Sokféle mechanizmussal magyarázhatjuk a jelenséget és kézenfekvőnek tűnhet a klasszikus antioxidáns teória bevetése, de a bevezetőben láthattuk, ezen az úton könnyen csapdába kerülhetünk.

Kritikus pontja az endotel funkciónak maga az endoteliális nitrogén oxid szintetáz (eNOS) enzim működése. Ez az enzim L-arginiből NO-t szintetizál, ami aktiválja a ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) keletkezését. A cGMP az a jel, aminek hatására a simaizom sejtek ellazulnak, és miközben az erek kitágulnak, csökken a vérnyomás. Az eNOS-nak a sokféle co-factor között egy tetrahydrobiopterin (BH4) nevű redukáló molekula jelenlétére is szüksége van, hogy egy másik co-faktor, a hem vas atomját redukált (Fe²⁺) formában tartsa (8). Csak redukált hem-mel működőképes az eNOS enzim. Fiziológián a redukált BH4-hez viszont redukált C-vitaminra van szükség.

Természetesen a szervezetünkben több enzim is BH4-gyel működik, ilyenek pl. a tirozin hydroxiláz (ami kulcsenzim a dopamin, adrenalin, noradrenalin szintézisben és nagyon messzire vezetne, ha ezeknek a hormonoknak az élettani hatásait szeretnénk összefoglalni). Közismert az is, hogy ezek a hormonok a vérnyomás szabályozásában is alapvető szerepet játszanak. BH4-gyel működnek más hydroxilázok is, mint a triptofán hydroxiláz vagy a fenilalanin hydroxiláz.

De visszatérve az NO termeléshez, az eNOS enzimen kívül (ha most eltekintünk a többi NOS-tól (neurális ill. indukált)), van más enzim is, ami NO-t generál. Mai álláspontunk szerint a nitroglicerinnél egy mitokondriális enzim, az aldehid dehydrogenáz 2 (ALDH2) (9) katalizálja az NO előállítását. Ez az enzim is hem co-faktortal működik és redukált vasat igényel az aktív funkcióhoz. A C-vitaminnak ebben a folyamatban is fiziológiai szerepe van.

Az ALDH2 egyébként ugyanaz az enzim, ami az alkoholból keletkező acetaldehidet közömbösíti. Tehát az sem véletlen, hogy a tengerimalac sokkal gyorsabban dolgozza fel az alkoholt, ha közben C-vitamint is kap (10). Természetesen a C-vitamin nemcsak a tengerimalacoknál hatásos a másnaposság ellen.

A nitrát terápiában jól ismert jelenség a nitrát tolerancia, ami azon alapul, hogy az ALDH2-aktivitás viszonylag könnyen kimeríthető, elfogy a redukáló kapacitás.

BH₄-gyel vagy C-vitaminnal csökkenthető a nitrát tolerancia, függetlenül a globális antioxidáns hatástól (11, 12).

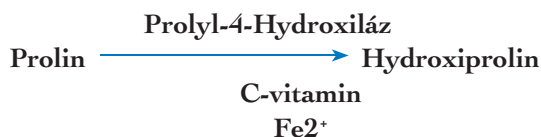
Távol-Keleten (pl. Japánban) igen gyakori egy aminosav csere az **ALDH2** enzimben, ami jelentősen mérsékeli az **aldehid-dehidrogenáz** aktivitását. Ezzel a mutációval az illető igen takarékosan béna részeggé ihatja magát, és biztosan számíthat a másnaposságra is, ugyanakkor náluk a nitrát-terápia nem igazán eredményes (13). Ebben a témakörben érdekes a **NHANES III** (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) vizsgálat egyik megállapítása, miszerint az alkoholt fogyasztó páciensek között, akiknél magas a szérum C-vitamin koncentráció 52%-kal kisebb valószínűséggel angináznak, mint C-vitamin hiányos társaik (14). Esetükben a helyreállított enzimaktivitás nemcsak az alkohol lebontásához, hanem részben az angina megelőzéséhez is elegendőnek látszik.

Szervezetünkben nemcsak az ALDH2 képes nitroglicerinnél NO-t produkálni. A cytochrome P450 enzimszisztemek nagy nitrát koncentrációnál besegíthetnek az NO termelésbe (15). Mivel ezek is Fe-enzimek, a redukált Fe²⁺ ezeknél is kulcskérdés. Ide tartozik az NO termelésnek egy további formája, amikor a szervezetünk a táplálékban található anorganikus nitrátot nitritté majd NO-vá alakítja (16).

Megdöbentő, hogy Kínában már a 8. században salétromot raktak az anginázó beteg nyelve alá, majd egy idő után lenyelezték vele a „gyógyszert”. Valójában nem maga a „terápia” megdöbentő, hanem a korszerű biokémiai magyarázat. A nyálban található nitrátredukáló baktériumok nitritté alakítják a salétromban lévő anorganikus nitrátot. A gyomorban, a savas közegben diszproporcionálódás révén a nitrit egy részéből NO keletkezik. A többi nitrit felszívódik a keringésbe, ahol deoxihemoglobin NO-vá redukálja. A hemoglobin mellett a myoglobin és a xanthin oxidoreductáz enzimek is NO-vá tudják alakítani a keringésbe került nitritet (mindhárom enzim Fe-enzim).

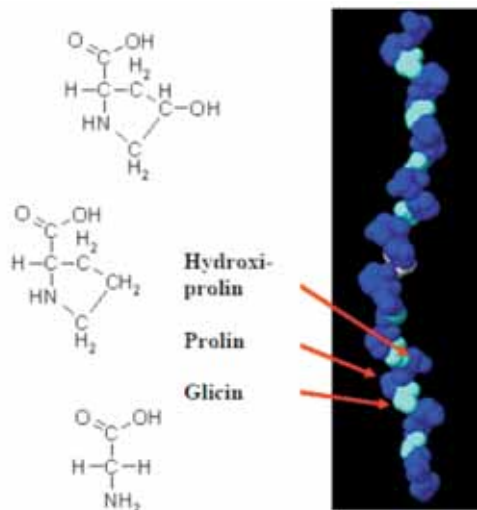
Részben a fenti reakciósor magyarázhatja a mediterrán diéta jótékony hatását is. Sok nitritet fogyaszthatunk a különböző zöldségekkel, gyümölcsökkel és persze rengeteg C-vitamint is. Az említett enzimek mind hem prosztesztikus csoportot tartalmazó enzimek, melyeknek a normális működéshez Fe²⁺ ionra van szükség, és ehhez aszkorbinsav is kell (17). A keringésben és a szövetekben a nitrit a legnagyobb NO forrás és az állatmodellek alapján valószínűleg sokkal jelentősebb a szerepe az ischemia-reperfúziós károsodások megelőzésében, mint azt korábban gondolták.

Nem beszéltünk még az NO termelés serkentésének egyik mindennapos és meglehetősen bonyolult formájáról, a mozgásról. Ahhoz, hogy a fizikai aktivitás hatása NO formájában megjelenhessen egy komplex molekuláris rendszerre, bonyolult strukturális felépítésre és molekuláris szabályozásra van szükség (18). C-vitamin centrikus gondolatmenetünkben ennek a rendszernek kiemelkedő strukturális eleme a **kollagén**. Számunkra a kollagén azért érdemel külön figyelmet, mert rámutat az aszkorbinsavnak egy olyan biokémiai aktivitására, ami más, mint a globális antioxidáns szerep. Ráadásul ez az első, alaposan feltárt és mondhatni mindenki számára közismert C-vitamin-hatás, aminek hiánya magyarázatul szolgál a skorbut klasszikus tüneteinek megjelenésére (19). A kollagén felépítésének egyik szokatlan jellemzője, hogy tartalmaz két aminosavat, 4-hydroxyprolint és 5-hydroxylysin, ami normálisan csak kevés fehérjében található. Mindkét aminosav a már kész fehérjelánc utólagos (posttranszlációs) módosításával kerül kialakításra, egy rendkívül specifikus enzimreakció révén.



Kollagén szintézis

- A kollagén 3 összefonódó fehérjeláncból áll (amiben fontos szerepe van a glicin, prolin és hydroxyprolin aminosavaknak (hydroxylisinnak is))
- A Hydroxyprolin jelenléte alapvető a H-hidak kialakításához, így a OH csoport stabilitást ad a láncnak.
- A hydroxylisint szintén kell a keresztelődéshez
- A hydroxyprolin-hoz és a hydroxylisinnak C-vitamin kell, mint kofaktor, hogy redukálja a vas atomot.
- A reakciót a prolyl-4-hydroxiláz (PH) katalizálja



Csak meghatározott szekvencia-környezetben lévő prolinok hydroxilálódnak a **prolyl 4-hydroxiláz** nevű enzim segítségével. A reakcióhoz az enzim és a megfelelő polypeptidláncon kívül **O₂, Fe²⁺, alfa-ketoglutarát és askorbinsav** kell. Az ilyen típusú enzimeket dioxygenázoknak nevezik, és a reakcióban az askorbinsav az inaktív ferri vasat aktív ferro vassá (Fe²⁺) redukálja (20). Természetesen a fehérjeszerkezet megváltozásával megváltozik a fehérje funkciója is. A kollagén esetében a hydroxyprolin oldalláncok stabilizálják a három fehérjeszállból létrejött flexibilis triple helix szerkezetet. A kollagén a szerkezetben a legnagyobb mennyiségben előforduló fehérje (kb. az összfehérje tartalom 30%-a kollagén). Különösen sok található a csontban, porcban, inakban, a bőrben és a kötőszövetekben. Sok hydroxyprolin van az erek falában is. Ha C-vitamin hiányában (elegendő 2-3 hónap) zavar keletkezik a hydroxyprolin keletkezésében, jelentősen megváltozik a felsorolt szövetek szerkezete, szilárdsága stb. és képtelenek megfelelni a normális fiziológiás funkciójuknak, kialakul az egész szervezetet érintő, skorbutnak nevezett állapot (6).

Egy másik kötőszöveti fehérje, az elasztin is szubszt ráítja a prolyl 4-hydroxiláz enzimnek, de az elasztinban sokkal kevesebb a prolin. Ez a fehérje jelentősebb mennyiségben az erek falában és a tüdőben található.

Létezik egy **prolyl 3-hydroxiláz** is, ez a 3-as pozícióban hydroxilálja a prolint, leginkább a IV-es típusú kollagénben. Igaz, sokkal ritkábban, de más kollagén típusban is előfordul ilyen módosítás.

A prolyl hydroxyláz domain protein (PHD)

A fenti hydroxilázokhoz hasonlóan működik a dioxygenázok egy másik képviselője, a prolyl hydroxyláz domain protein (PHD).

Ez az enzim azért érdemel különleges figyelmet, mert működését a környezetben található oxigén parciális nyomása határozza meg, és legfontosabb szubszt ráítja a hypoxia indukálta faktor 1-alfa (HIF 1- α). A PHD egy olyan központi kapcsoló, aminek segítségével a sejt rugalmasan alkalmazkodik az oxigéntenzio megváltozásához. Működése nagyon vázlatosan hasonló a többi prolyl hydroxilázéhoz, tehát **O₂, Fe²⁺, alfa-ketoglutarát és askorbinsav** kell hozzá. Ha minden adva van, akkor az enzim két meghatározott prolin oldalláncot hydroxilál a HIF 1- α fehérjeláncában. Az így megjelölt fehérjét felismeri a von Hippel-Lindau tumor szuppresszor protein (pVHL). A pVHL egyik komponense a ubiquitin-protein E3 ligáz komplexnek, ami polyubiquitinálja (ubiquitin nevű peptiddekkal kidekorálja) a HIF 1- α transzkripció faktorát azért,

hogy a proteosoma nevű degradációs komplex eliminálja. Röviden, ha van elég oxigén, a HIF 1- α megsemmisül, mielőtt összeálva a HIF 1- β -val képes lenne működésbe lépni. Megváltozik a helyzet, ha nincs elegendő oxigén (hypoxia). Hypoxiában a PHD nem működik (a zavartalan működéséhez O₂ kell). Nem tudja megjelölni a HIF 1- α -t, amit aztán a pVHL nem talál meg és ezért nem tudja megsemmisíteni a proteosoma sem. Hypoxiában tehát a HIF 1- α - HIF 1- β transzkripció faktor vagy 70 gén működését közvetlenül és kb. 300 gén működését pedig közvetve aktiválja. Ezek segítségével átalakul az érintett szövetek anyagcseréje és sokkal könnyebben alkalmazkodnak az oxigén hiányához. C-vitamin hiányában a hypoxiára jellemző metabolikus folyamatok konzerválódnak. Daganatos szövetekben és ischaemia/reperfúzió esetén különleges súlya van ennek a szabályozásnak.

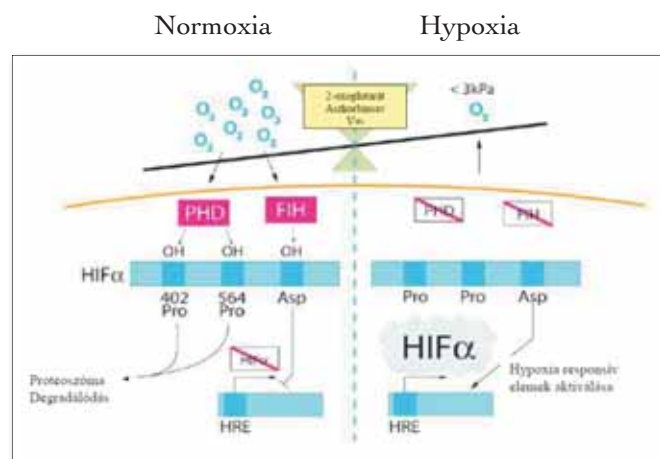
Krónikus betegségekben kiemelkedő szerepe lehet az egyik PHD szubszt rátnak is. A prolyl hydroxilálás az összekötő kapocs az oxigén érzékelése és az NF- κ B néven ismert és a gyulladásokra jellemző transzkripció faktor működése között. Ha gátolják a PHD aktivitást (ez elsősorban a PHD1-re igaz) aktiválódik az NF- κ B és aktiválja gyulladáshoz citokin-készlet termelését. A PHD azonban nem közvetlenül az NF- κ B-re hat, hanem azt a kinázt (I κ B kinase β) hydroxilálja egy prolyl oldalláncban, ami az NF- κ B-t gátló inhibitor (I κ B) fehérjét foszforilálja (21). A foszforral módosított inhibitor ubiquitálódik és degradálódik. Mivel a hydroxilált kináz inaktív, nincs, ami foszforilálja az inhibitorot. Eredményeként, marad a gátlás, csökken a gyulladás. Vashiányban ill. C-vitamin hiányában rosszul működik ez a mechanizmus, könnyen tartóssá válhat a gyulladás.

Asparagyl hidroxiláz

A HIF 1- α -t nemcsak a prolyl oldalláncokon lehet hydroxilálni, létezik egy olyan hydroxiláz is, amelyik asparagin oldalláncban módosítja a molekulát. Az enzim neve **Factor Inhibiting HIF 1- α** , azaz **FIH**, ami tehát egy asparagyl hydroxiláz (22). Aktivitása megakadályozza, hogy a HIF 1- α fehérje kapcsolódjék a transzkripció co-aktivátorokhoz, pl. a CBP/p300 fehérjéhez és így gátolja a transzkripciót. Az első vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a FIH a metabolikus folyamatok szabályozásában játszik alapvető szerepet. Ha az egerből hiányzik a FIH fehérje, csökken az állat súlya, megnő a metabolikus aktivitása (javul a glukóz-lipid homeostasis) és az eger rezisztens lesz a nagy zsirtartalmú diétára. Működését tekintve a FIH is dioxygenáz, azaz **Fe²⁺, oxoglutarát, O₂ és askorbinsav** kell az optimális működéséhez. A 2. ábra a két enzim működését mutatja.

2. ábra. A HIF 1- α stabilizálásának és aktiválásának oxigén függő szabályozása.

Normoxiában a HIF 1- α 2 prolyl és 1 asparagyl oldallánca hidroxilálódik. Az így megjelölt molekula először inaktiválódik (aszparagyl-OH), majd degradálódik (prolyl-OH). Hypoxiában megmarad a molekula és megőrzi transzkripció aktivitását, komplexet képezve a HIF 1- β fehérjével aktiválja a hypoxia responsiv elemeket (HRE)



Demetilázok

Az elmúlt évtizedben nagy energiát fektettek az elhízással kapcsolatos specifikus gének kutatásába. Ezek között az elsőként találták meg az FTO (*Fat mass and Obesity associated*) gént (23), ami szintén egy nem hem típusú dioxigenáz, (Fe²⁺, és 2-oxoglutarát függő) demetiláz. Az enzim az egyszálas DNS 3-metiltimin bázisáról távolítja el a metilcsoportot, miközben oxidált metil, formaldehid keletkezik. Ennek a génnek egy allélje jellemzően nagyobb arányban fordul elő elhízottaknál, mint a normál súlyúaknál (24). Érdekes módon a megváltozott alléllal rendelkezőknél a fizikai aktivitás sokkal jobban hat a testsúlycsökkentésre, mint normál allél esetében (25).

Hasonló típusú dioxigenázok találhatóak a hiszton-demetilázok között is (26).

Ezek a mechanizmusok a gének szabályozásában, a mutációk kialakulásában és a repair folyamatok működésében játszanak szerepet.

Diszulfid hidak a fehérjékben (protein folding)

Újabb fejezete lehet a dehidro-aszkorbinsav átalakulásnak az a mechanizmus, ami a fehérjék citoplazmatikus transzport folyamataiban és a redox szabályozásban

döntőnek tűnik. Több enzim is katalizálhatja ezt az átalakulást és létrejöhet nem-enzimatis redox hatásokra is.

Tekintettel arra, hogy a **protein diszulfid izomeráz (PDI)** is képes erre az átalakításra, felmerül a C-vitamin szerepe a fehérjék diszulfid kötéseinek kialakításában az ún. oxidatív protein foldingban. Ez az a folyamat, amikor az endoplazmatikus retikulumban a fehérje elnyeri azt a végső szerkezetét, ami a megfelelő biológiai aktivitáshoz szükséges (27). Mivel a skorbut szintén endoplazmatikus retikulum (ER) stresszhez, a protein folding hibájához vezet (28), okunk van azt feltételezni, hogy nemcsak elvi jelentősége van ennek a reakciónak.

Mai ismereteink szerint tehát jóval nagyobb azoknak a C-vitaminnal aktivált enzimreakcióknak a száma, amelyek döntően befolyásolják a génregulációt, a metabolikus folyamatok szabályozását, valamint a strukturális elemek szerveződését és szintézisét, mint azt korábban feltételezni lehetett. Nehéz bármelyik funkciót a többi fölé helyezni, de az tény, hogy az oxigénalapú életben elsődleges az oxigén parciális nyomásának detektálása és az ehhez való alkalmazkodás. Ráadásul ez a vasbázisú szabályozásával, a metabolikus folyamatok regulációjával is összefügg és mindez nehezen képzelhető el a dioxigenáz enzimek nélkül, ez pedig a C-vitamin nélkül (29). A felületesen definiált általános antioxidáns funkció mellett a korábban feltételezettnél sokkal nagyobb a C-vitamin közvetlen enzimregulációs szerepe. C-vitamin hiány pedig nem akkor jelentkezik, amikor már a skorbutnak nevezett szerkezeti problémák fejtik ki hatásait, hanem jóval korábban.

A C-vitamin hiánya fontos szerepet játszhat a Ni (Co) carcinogenesis mechanizmusában is (30). Az említett fémek gátolva a hidroxilációt stabilizálják a HIF 1- α transzkripció faktort, aminek fontos szerepe lehet a transzformált sejtek energiatermelésében és hypoxia türelésében (31).

Túladagolás

A klinikai gyakorlat továbbra is nagyvonalúan kezeli a túladagolás kérdését, annak ellenére, hogy a C-vitamin szerepe igen kényes metabolikus és energetikai (hypoxia) egyensúlyában megkerülhetetlen. Néhány kísérleti adat és valószínűleg a nagy prevenció vizsgálatok sikertelensége is arra utal, hogy ez a nagyvonalúság nem megengedhető. Félrevezető az a logika is, amely az aszkorbinsavat termelő állatok napi igényéből próbál meg következtetni az ember C-vitamin igényére, hiszen óriási eltérés lehet a napi turnoverben (32). Míg az egér naponta felhasználja a teljes C-vitamin készletének 50%-át, addig az ember csupán ennek 3%-át (1. táblázat).

1. táblázat

A C-vitamin turnover kinetikai paraméterei				
Faj	Aszkorbinsav szintézis (mg/24óra)		Féléletidő (Nap)	Frakcionált turnover rate (a teljes C vit. készlet 24 óra alatt felhasznált %-a)
	Per állat	Per 100 g testsúly		
Egér	3,7	12,5	1,4	50
Aranyhörcsög	2,1	2,0	2,7	26
Patkány	6-9	2,5-3,0	2,4-2,9	24-29
Nyúl	19,5	0,5	3,9	18
Tengerimalac	0	0	3,6-4,0	17-20
Ember	0	0	8-40*	~3

*a kívülről bevitt C-vitamin függvénye (32)

Nem mindegy tehát, hogy melyik állatot tekintjük standardnak. Egy 70 kg-os embernek napi 9000 mg C-vitaminra van szüksége, ha az egér a példa, és csupán 350 mg-ra, ha a nyúl.

Az állatkísérletekből (33) és a humán (34) vizsgálatokból származó adatok is arra utalnak, hogy a C-vitamin hatásgörbéje, hasonlóan más gyógyszerekéhez, optimum görbe. Pl. az idősebb korosztály adatait feldolgozó NHANES III (*Third National Nutrition Examination Survey*) azt mutatja, hogy a táplálékkal bevitt napi kb. 250 mg C-vitamin minimálisra szorítja a csípőcsont törések számát. Ez alatt és felett megnő a törés kockázata. Az 1500 mg/nap bevitelnél a várható törésgyakoriság kockázata a háromszoros (34). Hasonló összefüggés fedezhető fel a D vitamin előállításában is (35). A D vitamin egy prekursor molekulából a napfény ultraibolya sugárzásának és egy a szervezetben lejátszódó hydroxilációs reakciónak köszönhetően keletkezik. A C-vitamin 150 mg/nap dózisban serkenti ezt a hydroxilációt, 1000 mg/nap dózisban pedig gátolja.

Az aszkorbinsav szövetek szintjén is hasonlóan viselkedik. Pl. a májtranszplantáció előtt hidegen tárolt májban hideg ischaemia/reperfúziós károsodás lép fel, aminek egyik jele a fokozott lipidperoxidáció (36). **0,25-0,5 mM** C-vitamin gátolja, **1-2 mM** C-vitamin pedig arányosan fokozza a lipidperoxidációra jellemző malondialdehid koncentrációt. Nagy dózisban a C-vitamin tehát egyáltalán nem tűnik ártatlan szemlélőnek. Tekintettel arra, hogy a nagy vizsgálatokban nem jellemző, hogy is-

mert lenne a résztvevők plazma C-vitamin koncentrációja, a pozitív eredmények hiánya könnyen magyarázható túladagolással (táplálék+kezelés). Mivel a résztvevők egyéb paraméterei sem ismertek (társbetegségek, obezitás, gyógyszeres kezelések és főleg a vasanyagcsere), ezért a negatív eredmények még ezen kívül is sok mindennek tulajdoníthatók.

Erre utal az is, hogy a kisebb, jól jellemzett betegmintával dolgozó vizsgálatokban a C-vitamin hatása jól körvonalazható (37, 38).

A dolgozatnak nem lehet célja, hogy a teljességre törekedjen, de a tárgyalt kérdések támpontot adhatnak a téma újraértékeléséhez és kitűnő összefoglalók állnak az olvasó rendelkezésére, hogy tovább mélyítse ismereteit (39, 40, 41).

Egy adat azonban még mindenképpen ide kívánczik. Kanadában egy oktatókórház belgyógyászati betegeinek 19%-a skorbut szinten C-vitaminhiányos és 60%-ának plazma aszkorbinsav-szintje szubnormális (28,4 mikromol/L) szint alatt volt (42). A C-vitamin hiányának kérdése tehát egy fejlett egészségügyi hálózattal és egészségügyi kultúrával rendelkező országban is a mai napig megoldatlan probléma.

Az irodalom alapján ma úgy tűnik, hogy a C-vitamin általános oxidatív stresszre irányuló pajzs funkciója nem felel meg a várakozásoknak, de szerepe az egyes életfontosságú biokémiai reakciókban továbbra is megkérdőjelezhetetlen (2. táblázat).

2. táblázat. Bármelyik enzim hibás működése önmagában elegendi, hogy zavar keletkezzen a metabolikus folyamatokban. (BH4=tetrahydrobiopterin, ALDH2=aldehid dehydrogenáz 2, PHD=prolyl hydroxiláz domain protein, FIH=factor inhibiting HIF1- α , FTO=fat mass and obesity associated gene, PDI=protein diszulfid izomeráz)

C-vitamin függő enzimreakciók és élettani hatásaik		
C-vitamin függő enzimek	Élettani hatások	
BH4-től függő enzimek eNOS, nNOS, iNOS	NO termelés	– kardiovaszkuláris szabályozás – neurotranszmisszió – gyulladás
Tyrozín hydroxiláz	Dopamin Adrenalin Noradrenalin Szerotonin	Szintézis
Triptofán hydroxiláz Fenilalanin hydroxiláz		
ALDH2		NO ₃ ⁻ → NO ₂ ⁻
Cyt P450 enzimek		NO ₃ ⁻ → NO ₂ ⁻ Detoxikálás D-vitamin szintézis Koleszterin anyagcsere
Hemoglobin Myoglobin Xantin oxidoreduktáz	O ₂ transzport O ₂ transzport Húgysavsintézis	NO ₂ ⁻ → NO
Prolyl-4-hydroxiláz Prolyl-3-hydroxiláz		Kollagén szintézis (Fizikai aktivitás → eNOS → NO)
PHD	HIF1- α degradáció, NF-kB gátlás, Vasháztartás, Daganatos sejtek keletkezése	Hypoxia gyulladás
Asparagyl hydroxiláz (FIH)	HIF1- α	Transzkripciós aktivitás szabályozása
Demetilázok	FTO, Hiszton demetiláz	Mutációk, Gének szabályozása, Repair
PDI	Protein folding	Endoplazmatikus retikulum stressz

Irodalom

1. Roberts J. M, Myatt L, Spong C. Y. et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *NEJM* 2010; 362:1282-1291.
2. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X. et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:259.e1-259.e10.
3. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L. L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297(8): 842-857.
4. Block G. et al. Vitamin C in plasma is inversely related to blood pressure and change in blood pressure during the previous year in young Black and White women. *Nutrition Journal* 2008; 7(1) 55
5. Gomez-Carrasco A. et al. Case report: Scurvy in adolescence. *J. of Pediatric Gastroent. and Nutr.* 1994;19:118-120.
6. Léger D. Case report: Scurvy, Reemergence of nutritional deficiencies. *Can. Fam. Physician* 2008; 54:1405-1406.
7. Taddei S. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222-2229.
8. Förstermann U. et al. Endothel nitric oxide synthase in vascular disease. From marvel to menace. *Circulation*, 2006;115: 1708-1714.
9. Mayer B. et al. The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: news, views and troubles. *British J. of Pharmacology* 2008;155:170-184.
10. Ginter E. et al. Influence of vitamin C status on the metabolic rate of a single dose of ethanol-1-14C in guinea pigs. *Physiol Res.* 1999;48:569-575.
11. Hinz B. et al. Vitamin C attenuates nitrate tolerance

- independently of its antioxidant effect. *FEBS Letters* 1998;428:97-99.
12. Bassenge E. et al. Dietary supplement with vitamin C prevents nitrate tolerance. *J. Clin Invest* 1998; 102(1):67-71.
 13. Beretta M. et al. Characterization of East Asian variant of aldehyde dehydrogenase-2. Bioactivation of nitroglycerin and effects of Alda-1. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(2):943-952.
 14. Simon J. A. et al. Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann. Epidemiol.* 1999;9:558-565.
 15. Münzel T. et al. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ. Res.* 2005;97:618-628.
 16. Butler A. R. et al. Therapeutic uses of inorganic nitrite and nitrate: From the past to the Future. *Circulation* 2008;117:2151-2159.
 17. Dezfulian C. et al. Role of the anion nitrite in ischaemia-reperfusion cytoprotection and therapeutics. *Cardiovasc. Res.* 2007;75:527-538.
 18. Balligand J. L. et al. eNOS activation by physical forces: From short-term regulation of contraction to chronic remodelling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 2009;89:481-554.
 19. Stryer L. Biochemistry (third ed) Connective Tissue proteins. Chapter 11.261-281. 1988. WH Freeman and company/New York
 20. Gorres K. L. and Raines R. T. Prolyl 4-hydroxylases. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45(2):106-124.
 21. Oliver K. M. et al. Regulation of NF-kB signalling during inflammation: the role of hydroxylases. *Arthritis Research and Therapy* 2009; 11(1): 215-222.
 22. Zhang N. et al. The asparaginyl hydroxylase factor inhibiting HIF 1- α is an essential regulator of metabolism. *Cell Metabolism* 2010;11(5):44-52.
 23. Gerken T. et al. The obesity-associated gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007;318: 1469-147.
 24. Zabena C. et al. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2009;19:87-95.
 25. Rampersaud E. et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1791-1797.
 26. Tian X. et al. Current perspectives of histone demethylases. *Acta Biochim, Biophys Sin.* 2007;39:81-88.
 27. Saaren M. J. et al. The role of dehydroascorbate in disulfide bond formation. *Antioxidants and Redox Signaling* 2009;12(1):15-25.
 28. Margittai É. et al. Scurvy leads to endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the liver of guinea pigs. *J.Nutr.*2005;135:2550-2554.
 29. Mole R. D. Iron homeostasis and its interaction with prolyl hydroxylases. *Antioxidants and Redox Signaling* 2010;12(4): 445-451.
 30. Salnikow K. et al. Ascorbate depletion: A critical step in nickel carcinogenesis? *Environ Health Perspect* 2005;115:577-584.
 31. Katzmarek M. et al. Metal ions-stimulated iron oxidation in hydroxylases facilitates stabilisation of HIF 1- α protein. *Toxicological Sciences* 2009;107(2):394-403.
 32. Ginter E. Ascorbic acid in cholesterol metabolism and in detoxification of xenobiotic substances: Problem of optimum vitamin C intake. *Nutrition.* 1989;5:569-574.
 33. Ginter E. et al. Parabolic response of microsomal hydroxylating system and lipids to graded doses of ascorbic acid in guinea pigs on low and high α -tocopherol intake. *J Nutr* 1984;114:485-492.
 34. Simon J. A and Hudes E. S. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fractures among US adults. *American Journal of Epidemiol.* 2001;154(5):427-435.
 35. Cantatore F. P. et al. The importance of vitamin C for hydroxylation of vitamin D3 to 1,25(OH)2D3 in man. *Clinical Pharmacology* 1991;10(2):162-167.
 36. Park S. W. and Lee S. M. Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/reperfusion. *European J. of Pharmacol.* 2008; 580:401-406.
 37. Engler M. M. et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia. Endothelial assessment of risk from lipids in youth (EARLY) trial. *Circulation.* 2003;108:1059-1063.
 38. Block G. et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radical Biology and Medicine* 2009;46:70-77.
 39. Siddiq A. Hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase enzymes: Center stage in the battle against hypoxia, metabolic compromise and oxidative stress. *Neurochem Res.* 2007;32(4-5):951-946.
 40. Mandl J. et al. Vitamin C: Update on Physiology and pharmacology. *British J. of Pharmacology* 2009; 157:1097-1110.
 41. Salnikow K. and Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: Nickel, arsenic and chromium. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(1)28-44.
 42. Gan R et al. Vitamin C deficiency in a University Teaching Hospital. *J. of the Am Coll of Nutrition* 2008;27(5):428-455

Levezelési cím

Dr. Premecz György

E-mail: premez.gyorgy@egis.hu