

VITAMINI A I E KAO ANTIOKSIDANTI

Jasmina Tomić*, Vladmila Bojanić*, Marko Jevrić*,
Jelena Živanov-Čurlis*, Žarko Mitić* i Stevan Glogovac**

Vitamini A i E su moćni antioksidantni agensi koji se mogu koristiti u lečenju i prevenciji brojnih oboljenja, bez obzira na nekad dobijene kontradiktorne rezultate. Protektivno dejstvo vitamina A i karotenoida ostvaruje se kroz antioksidativnu aktivnost, imunostimulatorna dejstva i antimitogeno, ili antikancersko dejstvo. Antikancerska svojstva vitamina A pripisuju se β -karotenu koji deluje antioksidantno, a naročito je efikasan u otklanjanju kiseoničnih radikala i u sadejstvu sa vitaminom E pri niskom parcijalnom pritisku pa je protektivni efekat u ishemičnom tkivu ogroman.

Svoje efekte vitamin E ostvaruje sa vitaminom A, β -karotenom, selenom i naročito sa vitaminom C. Vitamin C deluje sinergistički sa vitaminom E na taj način što učestvuje u regeneraciji vitamina E. *Acta Medica Medianae* 2004; 43(4): 49–54.

Ključne reči: vitamin A, vitamin E, antioksidanti

Medicinski fakultet u Nišu*,
Medicinski centar u Leskovcu**

Kontakt: Jasmina Tomić
Medicinski fakultet
Bulevar Dr Zorana Đinđića 81
18000 Niš, Srbija i Crna Gora

Uvod

Etiopatogenetski posmatrano postoji veliki broj načina da se ošteti ili usmrti živa ćelija. Brojni primarni etiološki faktori su udruženi sa toksičnim efektima slobodnih radikala kiseonika, koji se stvaraju u ćelijama aeroba. Slobodni radikali su najčešće produkti nepotpune redukcije kiseonika, koji se odlikuju ekstremnom reaktivnošću. Oni učestvuju u brojnim fiziološkim i biohemijskim procesima, ali i u oštećenju ćelija i tkiva. Zbog toga imaju veoma veliki značaj u humanoj patologiji i povezani su sa kardiovaskularnim oboljenjima, dijabetesom, degenerativnim bolestima nervnog sistema, malignim bolestima, aterosklerozom i mnogim drugim oboljenjima (1).

Većina slobodnih radikala reaguje sa različitim biomolekulima u ćeliji, kao što su enzimi, strukturni i receptorski proteini, lipidi i nukleinske kiseline. U ovim reakcijama moguća je produkcija sekundarnih i tercijarnih slobodnih radikala iz masti, aminokiselina, glutationa, vitamina C i nukleinskih kiselina. Kumulativni efekat navedenih reakcija može dovesti do smrti ćelije ili usloviti neoplastičnu transformaciju. Ćelije su u toku adaptacije na aerobni metabolizam, razvile snažne enzimske i neenzimske sisteme antioksidativne zaštite.

Vitamini A, E i C, spadaju u neenzimske antioksidante. Svoje antioksidativno delovanje ispo-

ljavaju u uslovima normalnog i pojačanog stvaranja slobodnih radikala, i predstavljaju drugi nivo odbrane od stvaranja slobodnih radikala (2).

Vitamin A

Grupu vitamina A čini nekoliko vitamina veoma slične hemijske strukture od kojih su glavni vitamin A₁ (retinol) i vitamin A₂ (3-dehidroretinol). Svi oni u osnovi imaju β -jononski prsten, povezan s bočnim lancem sa dva ostatka izoprena i alkoholnom grupom.

Vitamin A₁ (akserofitol, retinol) C₂₀H₃₀O je nezasićen primarni alkohol terpenoidne strukture i po broju C-atoma pripada diterpenima. Posедуje dvostruku vezu između petog i šestog C-atoma. Retinol u bočnom nizu sadrži četiri dvostruke veze, te može da postoji 8 geometrijskih izomera (3). Fiziološki je najaktivniji *trans* izomer vitamina A₁.

Vitamin A₂ (3-dehidroretinol) za razliku od prvog ima dodatnu dvostruku vezu između trećeg i četvrtog C atoma. Po fiziološkoj aktivnosti on je manje značajan od vitamina A₁ (4,5).

Vitamini grupe A su kristalne supstance blede boje igličastog oblika. Nerastvorljivi su u vodi, a rastvorljivi u organskim rastvaračima. Termostabilni su pri zagrevanju do 120–130°C. Pri dejstvu sunčeve svetlosti molekuli vitamina brzo se razlažu, a na vazduhu brzo se oksiduju i razgrađuju u kiseloj sredini. Vitamin A nastaje iz karotena koji sintetizuju biljke. Čovečiji organizam može iz karotena da gradi vitamin A, pa zato karotene mora unositi hranom (3).

Karotenoidi predstavljaju grupu pigmenata koji se sintetizuju u biljnim i bakterijskim organizmima. Identifikovano je oko 600 karotenoida, od kojih samo pedesetak poseduju svojstva provitamina A, a svega 5 do 6 karotenoida, koji se unose hranom,

moгу se prevesti u vitamin A u organizmu čoveka. Najzastupljeniji karotenoid u hrani predstavlja β -karoten, koji poseduje dvostruko veću aktivnost provitamina A u odnosu na druge karotenoide (2,3).

Karoteni su jedinjenja, koja sadrže dva jononska prstena (A i B) spojena lancem od 18 C-atoma. Razlikuju se po B prstenu, koji može biti α , β ili γ -jonon, pa zbog toga razlikujemo α , β i γ -karoten. A prsten je u svim karotenima β -jonon (3).

Iz unetih provitamina (karotena), vitamin A nastaje u najvećoj meri u intestinalnoj mukozi i jetri pod dejstvom enzima *karotinaze* i u prisustvu molekularnog kiseonika. Iz β -karotena nastaju dva molekula vitamina A u vidu retinala, a iz α -karotena i γ -karotena se dobija samo po jedan molekul retinala (2,3).

Metabolizam. Vitamin A unosi se hranom u obliku estara i u tankom crevu hidrolizuje dejstvom pankreasne i crevne retinol-estar-hidroksilaze. Za njegovu resorpciju potrebno je prisustvo žuči. Oslobođeni retinol apsorbuje se u ćelije crevne mukoze, gde se ponovo esterifikuje s masnim kiselinama, uglavnom palmitinskom. Veže se na hilomikrone i limfom dospeva u jetru. Iz jetre prelazi u cirkulaciju vezan za lipoproteine. Iz retinil-estara u jetri se oslobađa retinol, odakle se mobilize u krv vezan za retinol vezujući protein (RVP). U ciljne ćelije retinol ulazi oslobođen iz RVP i vezuje se za specifične proteine na površini ćelije. Deo retinola u jetri se ponovo esterifikuje i u vidu retinil-estara se deponuje, a deo oksidiše u retinolnu kiselinu koja se može ekskretovati putem žuči u vidu glukuronida. U krvi se vitamin A nalazi kao slobodan retinol, jer krv sadrži jednu esterazu koja hidrolizuje retinol estre. Od karotenoida u serumu ima najviše β -karotena, likopena i ksantofila, koji se nalaze u lipoproteinskim frakcijama. U jetri se nakuplja do 90 % ukupne količine vitamina A. Vitaminom su bogati mitohondrijska, mikrozomna i ćelijska frakcija bubrega, pluća, žlezde unutrašnje sekrecije, mlečna žlezda, koža, a naročito mrežnjača oka (2,4).

U organizmu terminalna alkoholna grupa retinola može biti oksidisana u aldehidnu pri čemu nastaje retinal ili u karboksilnu grupu, pri čemu nastaje retinolna kiselina. Derivati vitamina A i njegovi prirodni i sintetski izomeri označavaju se kao *retinoidi*. U organizmu vitamin A i njegovi derivati postoje sve *trans* konfiguracije izuzev retine gde se nalazi 11-*cis*-retinol i 11-*cis*-retinal (4,5).

Biološka uloga. Svi oblici vitamina A: retinol, retinal, retinolna kiselina i njihovi esterifikovani derivati pokazuju biološka svojstva. Retinal učestvuje u fotohemijском vizuelnom činu, dok retinolna kiselina ne deluje na vid. Ona utiče na rast i ćelijsku diferencijaciju i niz efekata koji nisu u potpunosti ispitani, kao što je sinteza transferina, fibronektina, povećava fagocitnu sposobnost makrofaga, smanjuje koagulabilnost krvi, inhibira sintezu keratina, povećava cAMP protein-kinaze i povećava sintezu receptora za interleukin 2 u aktivisanim trombocitima. U kostima

inhibira sintezu hondroitin-sulfata, koji je bitan za normalnu funkciju kože i sluzokože (2,6). Visoke doze vitamina A mogu da koriguju cistične akne. Retinolna kiselina takođe predstavlja delotvorno sredstvo za lokalnu primenu u lečenju akni cističnog tipa.

Antikancerska svojstva. Pripisuju se β -karotenu koji deluje antioksidativno, a eksperimentalni radovi pokazuju da retinoidi smanjuju aktivnost ornitin-dekarboksilaze tako da preko sinteze poliamina utiču na sintezu RNK, a vrše i demetilaciju karcinogena.

β -karoten stimuliše sekreciju tumor nekrosis faktora (TNF) od strane monocita i tkivnih makrofaga, koji suprimira proliferaciju tumorskih ćelija, i povećava citotoksičnost ćelija prirodnih ubica (natural killer cells). U reakciji radikala i karotenoida nastaju oksidacioni produkti (aldehidi, ketoni, epoksidi), čija se biološka svojstva intenzivno proučavaju. Pojedini karotenoidi zaustavljaju progresiju gastičnog kancera u fazi promocije. (2)

Potreba, rasprostranjenost, posledice. Dnevna potreba vitamina A za odraslog čoveka je 5000 IJ (IJ=0,3 μ g). Namirnice bogate vitaminom A i karotenoidima su: crveno i žuto obojeno voće i povrće i to: šargarepa, paradajz, krompir, narandža, kajsija, bundeva, paprika; zeleno obojeno i lisnato povrće: spanać, kelj, prokelj, zelena salata, brokole; žitarice; mleko, žumance, sirevi, a naročito riblja ulja morskih riba bakalara, ajkule itd.(3). Do deficita vitamina A dolazi zbog neadekvatne ishrane, loše apsorpcije zbog poremećaja u hepatobilijarnom sistemu i funkciji pankreasa i creva, oštećene funkcije jetre (ciroza, hronični alkoholizam itd.). Simptomi deficita se ispoljavaju: u vidu folikularne hiperkeratoze na koži; na epitelnim organima dolazi do deskvamacije epitela i opasnosti za pojavu infekcija i formiranje kalkulusa; smanjuje se lučenje mukusa zbog čega je epitel suv; dolazi do promena u vidu (kokoške slepilo) a i kseroftalmije i keratomalacije pa i slepila; kod dece se javljaju poremećaji u rastu koštanog sistema i zuba (1,4,5).

Hipervitaminoza. Unos vitamina A u višku može da dovede do toksičnih simptoma. Simptomi akutne intoksikacije su: umor, vrtoglavica, jaka glavobolja, edem papile, hepatomegalija, povraćanje i nakon 24 časa generalizovana deskvamacija kože. Hronično trovanje vitaminom A nastaje unošenjem velikih doza vitamina A (25.000–50.000 IU dnevno, ili više) tokom dužeg vremena, a simptomi su: anoreksija, nauzeja, povraćanje, bolovi u kostima i zglobovima, svrab i deskvamacija kože, alopecija, fisure na usnama, krti i lomljivi nokti, dermatitis, kao i benigna intrakranijalna hipertenzija. Hronično trovanje utiče na metabolizam minerala, stimuliše osteoklastnu aktivnost i pojačanu koštanu reapsorpciju (4,7).

Visok dijetetski unos vitamina A može biti teratogen. Među bebama, rođenim od žena koje su uzimale više od 10 000 IU vitamina A u formi dodatka nađeno je da 1 na 57 novorođenčadi ima malformaciju (8).

Vitamin E

Vitamin E (tokoferol¹) čini grupa jedinjenja, koja po hemijskoj građi predstavljaju metilovane derivate tokola² i tokotrienola.

Vitamini iz ove grupe označavaju se kao α -, β -, γ i δ -tokoferoli i α -, β -, γ - i δ -tokotrienoli. Oni se međusobno razlikuju po broju metil-grupa, koje se nalaze u položajima 5, 7 i 8 u prstenu hromanola (3) (Tabela 1).

Tabela 1. Raspored metil-grupa u molekulu tokoferola

Tokoferoli	Položaj		
	5	7	8
α -tokoferol	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
β -tokoferol	-CH ₃	-	-CH ₃
γ -tokoferol	-	-CH ₃	-CH ₃
ϵ -tokoferol	-CH ₃	-CH ₃	-
8-metiltokol	-	-	-CH ₃
5-metiltokol	-CH ₃	-	-
7-metiltokol	-	-CH ₃	-

Biološki najvažniji je RRR- α -tokoferol (ranije d- α -tokoferol). Ovaj vitamin su izolovali Evans i Bishop (1928) iz kukuruznih klica. Prvu strukturu α -tokoferola predložio je Fernholz 1938. godine, a iste godine Karrer i sar. uspeali su da izvrše prvu sintezu.

Tokoferoli su na sobnoj temperaturi bledožuta viskozna ulja. Kao i drugi vitamini rastvorljivi u mastima, nerastvorljivi su u vodi. Tokoferoli se odlikuju velikom stabilnošću. Pri njihovom zagrevanju do 170°C na vazduhu, i do 250 °C u vakuumu njihova biološka vrednost je sačuvana. UV zraci razgrađuju vitamin E. Tokoferoli pokazuju karakteristične apsorpcione spektre u UV-oblasti sa maksimumom na 295 nm. Pri odsustvu kiseonika i svetlosti preparati vitamina E mogu da se sačuvaju u uljastim rastvorima u toku nekoliko godina bez gubitka aktivnosti (3,4).

Metabolizam. Resorpcija vitamina E vrši se u tankom crevu i zavisi od adekvatnog varenja i resorpcije masti. Nakon resorpcije, vitamin E u sklopu hilomikrona odlazi u limfu, a manjim delom se putem v.porte transportuje do jetre. U jetri se α -tokoferol ugrađuje u nascentne VLDL lipoproteinske čestice sa kojima ulazi u cirkulaciju. U krvi se transportuje u sklopu LDL i HDL, a deponuje u masnom tkivu, jetri i mišićima. U ćelijama se nalazi u membranama i u mitohondrijama (2,6).

Biološko delovanje. Najveći broj bioloških funkcija vitamina E zasnovan je na njegovim antioksidantnim svojstvima, naročito u biološkim membranama što omogućava njihovu stabilnost i modifikuje ćelijski odgovor na oksidativni stres. Ovaj efekat RRR- α -tokoferola zavisi od vrste ćelije i vrste

stimulusa. U uslovima intenzivnog oksidativnog stresa, smanjenje sadržaja RRR- α -tokoferola u glatko-mišićnim ćelijama dovodi do proliferacije ovih ćelija i ubrzane aterogeneze. Imunostimulatori i antikancerski efekti RRR- α -tokoferola, sem na antioksidativnim bazirani, su i na efektima ovog vitamina u modulaciji redoks signalizacije (2,9).

Vitamin E ispoljava i sledeće efekte:

- povećava biološku aktivnost vitamina A i karotena štiteći nezasićeni bočni lanac od peroksidacije,

- pomaže laktaciju,

- utiče na energetske metabolizam, na sadržaj adenilat nukleitida i nivo koenzima Q,

- pozitivno deluje na imuni sistem (uvećava nivo T-limfocita u perifernoj krvi),

- utiče na aktivnost simpatičkog nervnog sistema (štiti kateholamine od oksidacije),

- smanjuje agregaciju trombocita, u većim dozama, delujući na sintezu prostaciklina i tako deluje protektivno na srce i krvne sudove,

- štiti ćelije od dejstva radijacije, različitih toksičnih materija, lekova i metala,

- inhibira pojavu hemijski indukovanih kancera kod životinja, a kod ljudi smanjuje rizik od pojave kancera, i

- utiče na fertilitet i očuvanje seksualnih funkcija kod životinja (2,9).

Svoje uloge u ovim procesima vitamin E ostvaruje u sadejstvu sa vitaminom A, β -karotenom, vitaminom C i selenom.

Antioksidativno dejstvo vitamina E limitiranjem procesa lipidne peroksidacije zasniva se na sledećim mehanizmima:

- Interakcija metil-grupe iz bočnog fitolovog lanca RRR- α -tokoferola sa *cis* nezasićenom dvogubom vezom masne kiseline (Van der Waals-ove veze) čini vodonik iz metil grupe stabilnim na delovanje različitih oksidanasa.

- Preko interakcije lipoproteinskih kompleksa sa vitaminom E u hidrofobnom miljeu ćelijskih membrana moguća je bolja kompartmentizacija ovog prostora, te su lipidi manje dostupni dejstvu hidrolitičkih enzima.

- Vitamin E redukuje lipid peroksidne radikale i prevodi ih u molekulske oblike prelazeći u tokoferol radikal, koji je mnogo manje reaktivan u odnosu na peroksi radikal.

- Vitamin E prevodi singlet kiseonik u molekulski oblik.

- Vitamin E reaguje sa superoksidnim i hidroksilnim radikalom.

- Vitamin C deluje sinergistički sa vitaminom E. Vitamin C učestvuje u regeneraciji vitamina E prevodeći tokoferol radikal u molekulsku formu. Kako su ova dva vitamina različite rastvorljivosti nejasna je njihova interakcija (2,6,10).

U odsustvu tokoferola u membranama obrazuju se i gomilaju peroksi radikali i drugi produkti peroksidacije nezasićenih masnih kiselina. U prisustvu tokoferola i askorbata dolazi do redukcije peroksi radikala u molekul nezasićene masne kiseline, a oksidisani produkti tokoferola, regeneracijom pod dejstvom askorbata, ponovo prelaze u redukovane forme

¹ Naziv potiče od grčke reči tokos – potomstvo i latinske fero-nosim

² Tokol je po nomenklaturi 2-metil-2(4',8',12'-trimetiltridecil)-hromon-6-ol

koje sprečavaju nastajanje i gomilanje hidroperoksida nezasićenih masnih kiselina čime se inhibira dalja propagacija peroksidacije lipida i ostvaruje uloga tokoferola u stabilizaciji biomembrana (6,9).

Potreba, rasprostranjenost, posledice. Dnevne doze vitamina E su za muškarce 10 mg, a za žene 8mg. One se izražavaju i u internacionalnim jedinicama (IU) pri čemu 1IU vitamina E predstavlja 1mg sintetske forme alfa-tokoferol acetata (2,3).

Namirnice bogate vitaminom E su: suncokretovo, sojino ulje, žitarice, pšenične klice, semenke (suncokreta, bundeve), kikiriki, lešnik, orah, badem, riblje ulje, lisnato povrće) (Tabele 2 i 3).

Tabela 2. Sadržaj tokoferola u biljnim uljima

Ulje	Sadržaj tokoferola				
	mg/100g	α	β	γ	δ
Suncokretovo	50-75	100	-	-	-
Pamučno	70-100	50-70	-	25-40	0-10
Kukuruzno	10-23	10	-	90	-
Sojino	75-170	10	-	60	30
Kokosovo	3-8	45	-	-	-
Iz pšeničnih klica	200-300	60-70	30-40	-	-

Tabela 3. Sadržaj α -tokoferola u nekim prehrambenim proizvodima

Proizvod	α -tokoferol	Proizvod	α -tokoferol
Margarin	5.7	Jaje	0.46
Šargarepa	0.55	Pekarski kvasac	0.40
Mleko	0.04	Poliran pirinač	0.35
Paradajz	0.22		

Prema preporukama „National Health and Nutrition Examination Survey” USA iz 2000. godine utvrđene su nove preporuke za maksimalni dnevni unos vitamina E. Tako se preporučuje 15 mg α -tokoferola (22 IU) umesto dosadašnjih 8 mg a maksimalni unos se povećava na 1000 mg (1500 IU) što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima. Minimalne preporučene doze vitamina E („Food and Nutrition Board of National Research Council”) date su u Tabeli 4 (10).

Tabela 4. Dnevne potrebe vitamina E

Subjekt	Dnevna potreba (mg)
Deca 0-12 meseci	3-4
Deca 1-10 god.	6-7
Muškarci preko 11 god.	10
Žene preko 11 god.	8
Trudnice	10
Žene u periodu laktacije	11-12

Na tržištu postoje različite forme vitamina E. Prirodni oblik vitamina E označava se sa „RRR” dok se sintetski označava sa all-rac α -tokoferol (ranije d,l-tokoferol). Prirodni oblik vitamina je aktivniji, pa se u gotove preparate uvek doda više vitamina E. Zbog toga se i preporučuje „RRR” oblik sa kojim je urađeno najviše istraživanja (3,7).

Klasični simptomi deficita vitamina E, koji su opisani kod eksperimentalnih životinja, kod ljudi se ne javljaju. Hipovitaminoza vitamina E je kod

čoveka izuzetno retka. Javlja se kod malapsorpcije, abetalipoproteinemije, cistične fibroze i kod nemogućnosti inkorporacije vitamina E u lipoproteine a zbog abnormalnosti transportnih proteina. Kod prematurusa se javlja hemolitička anemija, edemi i iritabilnost; dok kod odraslih manjak vitaliteta, apatija, letargija, manjak koncentracije, nezainteresovanost za fizičku aktivnost, mišićna slabost i smanjenu seksualna aktivnost (1,3,7).

Hipervitaminoza. Samo prevelike doze vitamina E (preko 1500 IU dnevno) mogu izazvati toksične simptome kao što su muka, proliv, ali i promene imuniteta, povećan rizik za zgrušavanje krvi; promene u metabolizmu hormona tireoidne i nadbubrežne žlezde. Visoke doze vitamina E smanjuju reapsorpciju vitamina A i K tako da onda deluju kao antikoagulans što ima primenu kod infarkta miokarda (2,3).

Vitamini A i E kao antioksidanti

Karotenoidi reaguju sa singlet kiseonikom, i najefikasniji su u odnosu na druge antioksidante u njegovom neutralisanju, deluju sinergistički sa vitaminom E pri niskom parcijalnom pritisku, pa je protektivno dejstvo β -karotena izraženo u ishemičnim oštećenjima tkiva. Vitamin A (retinol) neutrališe tiolove radikale.

Eksperimentalnim studijama je dokazana antioksidativna uloga α -tokoferola u anoksičnom i reoksigenisanom srčanom tkivu zeca, utvrđeno je takođe da α -tokoferol smanjuje štetu nanetu formiranim slobodnim radikalima kiseonika i poboljšava oporavak srčane funkcije. Alfa-tokoferol štiti reoksigenisane kardiomiocite prevenirajući formiranje oksidisanog glutaciona. Vitamin E uglavnom deluje inkorporiran u ćelijsku membranu štiteći je od lipoperoksidnih radikala, ali i od singlet kiseonika i drugih kiseoničnih radikala (11,12).

Kliničkim i prospektivnim studijama utvrđeno je da male doze vitamina E nemaju uticaj na prevenciju i lečenje kardiovaskularnih bolesti, dok veće doze (400–800IU) redukuju broj komplikacija istih. Doze vitamina E od 600-1000IU su značajno usporile kliničko propadanje bolesnika sa Alzheimer-ovom bolešću, ali i značajno poboljšale kognitivne funkcije posle duže suplementacije. Kombinovani tretman vitaminom E i C pojačava oporavak regionalne miokardijalne funkcije u reperfudovanom preparatu srca. Vitamin C verovatno poboljšava dejstvo vitamina E ubrzavajući obnavljanje aktivnog vitamina nakon njegove oksidacije (10,13).

Dugogodišnje studije pokazale su povezanost suplementacije visokim dozama vitaminom E i vitaminom C sa poboljšanjem kognitivnih funkcija u starijih žena. Dnevne doze vitamina E su iznosile 100 100–250;300–500;>600 mg po grupama, a vitamina C: 400; 400–700; 750–1250; >1350 mg (14).

Knežević i sar. (2002) izučavali su antioksidantne efekte vitamina E na antioksidantne enzime i to superoksid-dizmutazu (SOD), glutation-peroksidazu (GPx) i totalni antioksidantni status (TAS), kao indirektno markere produkcije slobodnih radikala i peroksi-

dativnog procesa u bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Nađene su smanjene vrednosti SOD i TAS u bolesnika sa ishemijskom bolešću srca u odnosu na kontrolnu grupu. Nakon 90 dana suplementacije vitaminom E (150 mg dnevno) eritrociti su ispoljavali statistički signifikantno povećanje SOD aktivnosti, i TAS. Dobijeni rezultati ukazuju da je potrebno uključiti vitamin E u redovnu terapiju osoba sa ishemijskom bolešću srca kako bi došlo do poboljšanja kompromitovane funkcije enzimskog dela antioksidantnog sistema (15,16).

Unošenje većih količina provitamina A (β -karotena) može štititi stariju populaciju od kardiovaskularnih bolesti (17).

Veliki broj studija pokazao je pozitivne efekte antioksidanata u prevenciji i lečenju degenerativnih bolesti. Sano i sar. (1997) izveli su duplo slepu placebo kontrolisanu studiju kod bolesnika sa Alzheimer-ovom bolešću. Svi bolesnici (341) primili su selektivni inhibitor monoamino oksidaze – selegilin (10mg dnevno), α -tokoferol (2000 IU dnevno), selegilin i alfa tokoferol ili placebo u trajanju od dve godine. Selegilin i α -tokoferol imali su pozitivne efekte kod bolesnika sa Alzheimerovom bolešću. Upotreba kombinacije selegilina i α -tokoferola može usporiti klinički značajnu funkcionalnu deterioraciju kod bolesnika sa Alzheimer-ovom bolešću (18).

Nekoliko prospektivnih studija pokazalo je da antioksidantne mogućnosti karotenoida, vitamina E, kao i uloga vitamina A u ćelijskoj diferencijaciji mogu biti povezane sa smanjenim rizikom za razvoj karcinoma (CA) dojke. Istraživana je veza između serumskih nivoa retinola, α - i β -karotena, likopena, tokoferola i karotenoida i razvoja CA dojke. Veća koncentracija karotenoida je bila povezana sa manjim rizikom. Neke studije pokazale su da veći nivoi likopena smanjuju rizik za razvoj CA dojke. Retinol i tokoferoli nisu pokazali signifikantnu povezanost. Rezultati su generalno pokazali da karotenoidi mogu

potencijalno redukovati rizik za razvoj CA dojke, da kao i dijeta bogata voćem i povrćem može imati korisne efekte (19).

Istraživanja uloge antioksidanata u prevenciji i tretmanu kolorektalnih neoplazija je dalo dosta kontradiktornih rezultata. Dok su neke studije dokazale smanjenje incidence adenoma kolona vitaminom E, C i A, druge to nisu uspele ili su imale statističke nesignifikantne rezultate (20).

Ruski naučnici ispitivali su ulogu vitaminskih antioksidanata u tretmanu hroničnog atrofičnog gastritisa. Korišćene su „karinat“ tablete, koje su aplikovane 6 meseci (dva puta dnevno po jedna). „Karinat“ se sastoji od 2,5 mg β -karotena, 5 mg α -tokoferola, 30 mg askorbinske kiseline i 150 mg belog luka po tableti. Kod ispitanika eksperimentalne grupe ustanovljena je bolja digestija, bolji mukozni reljef, inhibicija *H. pilori* infekcije i bolja želudačna aktivnost (21).

Zaključak

Vitamin A učestvuje u metabolizmu proteina, lipida i ugljenih hidrata. Utiče na tkivno disanje i energetski metabolizam, jer od obezbeđenosti organizma vitaminom A zavisi brzina oksidacije trikarbonskih kiselina i procesi oksidativne fosforilacije. Antikancerska svojstva vitamina A pripisuju se β -karotenu, koji deluje antioksidativno. Vitamin E je liposolubilni vitamin koji štiti ćelijsku masu od procesa lipidne peroksidacije. Deluje kao moćan antioksidant na taj način što sprečava lančanu oksidaciju i razaranje esencijalnih nezasićenih masnih kiselina estarski vezanih u lipidima ćelijskih membrana. Vitamin E hvata slobodne radikale, prelazeći u tokoferol radikal, koji u reakciji s raspoloživim vitaminom C sinergistički blokira oksidativne procese lipida i drugih biomolekula.

Literatura

- Hartman A, Niess AM, Grunert Fuchs M, Poch B, Speit G. Vitamin E prevents exercise induced DNA damage. *Mutat Res* 1995; 346(4):195–202.
- Koračević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović DD, Kocić G. *Biohemija*. Beograd: Savremena administracija; 1996. p.168–175;187–8.
- Vučetić J, Gojgić–Cvijović G, Spasić S. *Vitamini molekuli zdravlja*. Beograd: Velarta; 2002. p. 53–60; 68–72.
- Delvin MT. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. New York:Wiley–Liss; 2002. p. 1139–46.
- Betelheim FA, March J. *Introduction to general, organic and biochemistry* 5th. ed. Harcourt: Saunders College Publishing, Brace College Publishers; 1998. p. 796–9.
- Đorđević V, Pavlović DD, Kocić MG. *Biohemija slobodnih radikala*. Medicinski fakultet u Nišu; 2000.
- Lips P. Hypervitaminosis A and Fractures. *N Engl J Med*. 2003;348 (4):347–8.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR. Teratogenicity of high Vitamine A intake. *N Engl J Med* 1995; 333:1369 –73.
- Flohe RB, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *The Faseb Journal* 1999; 13:1145–54.
- Brigelius R, Kelly FJ, Salonen JT. The European perspective on vitamine E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr* 2002;76:703–16.
- Guarnieri C, Giordano E, Muscari C, Caldarera CM. Vitamin E can protect myocardium against oxidative damage. *Cardiovascular Research* 1995; 30:153–5.
- Fontana L, Rossi MA, Bacelliere L, Papagna D, Cottalasso D, CoQ10 blood levels and erythrocyte concentration of GSH in ischaemic heart patients using exercise test (effects of vitamin E). *Minerva Cardioangiologica* 1995; 43(12):39–46.
- Brown BG, Xue–Qiao Zhao, Chat A. Simvastatin and Niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583–92.
- Knežević V, Milojević R, Jakovljević V, Mujović VM. The Effects of Vitamin E on Antioxidant Enzymes in Ischaemic Heart Disease. *Acta Biol Med Exp* 2002; 27 (2) : 27 – 32.

15. Michael J, Gaziano L, Machlin J. Antioxidants in cardiovascular disease: Randomised Trials. *Nutrition* 1996; 12(9): 583–7.
16. Grobush KK, Geleijnse JM, den Breeijen JH. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:261–6.
17. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of Selegiline, Alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:1216–22.
18. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidants supplements and cognitive function in community-dwelling elderly woman. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:975 – 84.
19. Sato R, Helzlsouer K, Alberg A. Prospective study of carotenoids, tocopherols and retinoid concentration and the risk of breast cancer. *Canc Epid* 2002; 11:451–7.
20. Greenberg R, Baron JA, Tosteson TD. A Clinical trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Colorectal Adenoma. *N Engl J Med* 1994; 331:141–7.
21. Brespalov VG, Shcherbacov AM, Kalinovskii VP. Study of the antioxidant drug Karinat in patients with chronic atrophic gastritis. *Vopr Oncol* 2004; 50(1):81–5.

VITAMINS A AND E AS ANTIOXIDANTS

*Jasmina Tomin, Vladmila Bojanic, Marko Jevric,
Jelena Zivanov-Curlis, Zarko Mitic and Stevan Glogovac*

Vitamin A is involved in metabolism of proteins, lipids and carbohydrates. It affects tissue respiration and energetic metabolism. The speed of oxidation processes of citric acid cycle and process of oxidative phosphorylation are influenced by vitamin A. Anticarcinogenic effect of vitamin A is believed to exist due to β -karoten, which exerts antioxidative properties.

Vitamin E proved to be effective in preventing lipid peroxidation and other radical driven oxidative events. Vitamin E acts mainly by being incorporated into cell membranes, thereby protecting them against free radical attack in the lipid phase, especially the lipoperoxyl radical, but also against O_2^- , singlet oxygen and OH. The antioxidant activity of vitamin E has persuaded many groups to study its ability to prevent chronic disease, especially those believed to have an oxidative stress component such as cardiovascular diseases, atherosclerosis, and cancer. *Acta Medica Medianae* 2004; 43(4): 49–54.

Key words: vitamin A, vitamin E, antioxidants