

IMPLICAȚIILE STATUSULUI PROOXIDANT ȘI ANTIOXIDANT VITAMINIC

Manuela Ciocoiu*, Elena-Cătălina Lușorou**, Magda Bădescu*

REZUMAT

Vitamina E este termenul folosit pentru un grup de tocoferoli și tocotrienoli, dintre care α - tocoferolul are cea mai înaltă activitate biologică. Impactul α - tocoferolului în prevenția bolilor cronice poate fi asociat stresului oxidativ, fiind demonstrate efectele benefice ale acestuia. γ - tocoferolul este o formă puternic nucleofilă care atrage mutagenii electrofili în compartimentele lipofilice. Astfel, γ - tocoferolul care are un efect complementar glutationului, protejează lipidele, ADN-ul și proteinele de modificările induse de peroxinitrit. Îmbogățirea cu vitamina E a celulelor endoteliale reduce expresia moleculelor de adeziune intercelulară.

Ca orice compus redox activ, vitamina E poate exercita efecte prooxidante sau antioxidante dependente de prezența anumitor parteneri de reacție.

Suplimentarea cu α -tocoferol și vitamina C la persoanele cu diabet zaharat tip II reduce stresul oxidativ prin scăderea peroxidării lipidice și creșterea parametrilor de apărare antioxidantă, în particular activitatea serică a paraoxonazei. Acest fapt poate fi benefic pentru prevenția complicațiilor vasculare ale diabetului zaharat, deoarece paraoxonaza are rol determinant în protejarea lipoproteinelor cu densitate joasă împotriva peroxidării.

Ca parte a profilului de risc în bolile cardiovasculare alături de factorii de risc clasici este important rolul vitaminelor antioxidante E și C ca și factori de risc non-clasici.

Cuvinte cheie: vitamina E, vitamina C, stres oxidativ, antioxidanți.

Cu cât cunoașterea diferitelor aspecte ale radicalilor liberi a devenit mai amplă, cu atât a crescut și importanța antioxidantilor neenzimatici și enzimatici.

Marea eficiență a antioxidantilor constă tocmai în sinergismul acțiunii lor, a însumării acțiunii lor combinate, fiecare funcționând după mecanisme diferite și la nivele variate ale lanțului evoluției radicalilor liberi în organism. Faptul că antioxidantii acționează la diferite nivele creează posibilitatea reglării și limitării excesului de radicali liberi sau de specii reactive (peroxizi). În acest fel organismul și-a creat un sistem antioxidant variat ca structură și mod de acțiune. Sistemele antioxidante naturale sunt concentrate mai ales pe primul radical, $O_2^{\cdot-}$ și pe ultimii (peroxizi), lăsând astfel descoperit radicalul hidroxil, OH. De asemenea, pentru aceeași specie de radicali liberi în scopul măririi eficienței, acționează antioxidanți enzimatici și neenzimatici localizați

ABSTRACT

The implications of prooxidant and antioxidant vitaminic status

Vitamin E is the term for a group of tocopherols and tocotrienols, of which α -tocopherol has the highest biological activity. The impact of α -tocopherol in the prevention of chronic diseases could be associated with oxidative stress and its beneficial effects have been demonstrated. γ -tocopherol is a powerful nucleophile that traps electrophilic mutagens in lipophilic compartments. Thus, γ -tocopherol which complements glutathione may protect lipids, DNA and proteins from peroxynitrite-dependent damage.

Vitamin E enrichment of endothelial cells down-regulates the expression of intercellular molecule adhesion. Like every redox-active compound vitamin E may exert pro-oxidative and anti-oxidative effects depending on the reaction partners present.

α -tocopherol and vitamin C supplementation in patients with type II diabetes mellitus reduces oxidative stress through decreasing of lipid peroxidation and increasing of antioxidant defence parameters, in particular, serum paraoxonase activity. Thus, it may be beneficial in the prevention of vascular complications related to diabetes mellitus, because paraoxonase has a determinant role in the protection of low density lipoprotein against peroxidation.

As part of a heart disease risk profile together with classic risk factors its important the impact of antioxidant vitamins E and C as non-classic risk factor.

Key words: Vitamin E, vitamin C, oxidative stress, antioxidants.

în medii diferite (membrane, citoplasmă, lichide extracelulare).

Pe lângă principalii antioxidanți naturali-vitaminele C și E, în organism mai pot funcționa sinergic și alte substanțe, de exemplu vitamina A și derivații, albuminele, glucoza, metalotioneine, carnozina, taurina, acidul uric, estrogeni, creatinina, acid dihidrolipoic, poliamine, la care se mai adaugă compuși proveniți din alimentație, cum sunt acidul fitic, flavonoizii sau polifenolii. Acest aflux de antioxidanți permite organismului să facă față unor noxe oxidative endogene sau exogene care acționează acut sau cronic.

Majoritatea antioxidantilor neenzimatici sunt substanțe cu caracter redox, care acționează prin captarea unui electron sau radical liber, devenind ele însele un radical liber. Această constatare, valabilă pentru vitaminele C și E extrapolabilă însă și la alți compuși, sugerează că astfel de substanțe pot

* Șef lucrări dr. Manuela Ciocoiu - Disciplina de Fiziopatologie, U.M.F. „Gr.T.Popa” Iași

** Conf. dr., Elena-Cătălina Lușorou - Catedra de Farmacologie-Algeziologie și Toxicologie, U.M.F. „Gr.T.Popa” Iași

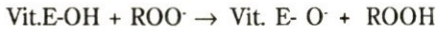
* Prof. dr. Magda Bădescu - Disciplina de Fiziopatologie, U.M.F. „Gr.T.Popa” Iași

acționa pro-oxidant sau antioxidant în funcție de mediu și de concentrație. În general, caracterul pro-oxidant acționează la concentrații mici (10^{-7} - 10^{-5} M), iar cel antioxidant la concentrații mari.

Explicarea acestei comportări, desigur incompletă, constă, pe de o parte în „stingerea” sau captarea evoluției radicalilor liberi în prezența unei concentrații mari dintr-un antioxidant (prin efect steric sau de aglomerare), iar pe de altă parte prin existența unor cupluri de antioxidanți, care acționează în tandem. Astfel, reacțiile dintre diferiți antioxidanți naturali devin importante prin asigurarea regenerării lor, cum este cazul tandemului vitaminelor C și E.

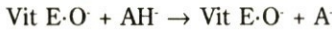
Vitamina E. Analizele structurale au evidențiat că moleculele de vitamina E având activitate antioxidantă [8] includ 4 tocoferoli (a, b, g, d) și 4 tocotrienoli (a, b, g, d) - fig. 1.

α - tocoferolul, cea mai abundentă formă naturală are cea mai înaltă activitate biologică (fig. 2). Vitamina E (a-tocoferol) are spectrul cel mai larg antioxidant și poate reacționa:



Radicalul cromanolil al vitaminei E are o viață destul de lungă, fapt ce-i permite reacția cu el însuși ($k=4 \times 10^6 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$):
 $2\text{Vit E} \cdot \text{O} \rightarrow \text{Produce}$

sau să reacționeze cu alți antioxidanți, în special ascorbatul AH \cdot permițând astfel propagarea radicalilor liberi dar la un alt nivel și în alt mediu (membrană- citoplasmă):



Vitamina E, ca orice compus redox activ poate exercita efecte prooxidante sau antioxidante dependente de prezența anumitor parteneri de reacție [2].

Efectul prooxidant al a- tocoferolului a fost demonstrat pe particule LDL izolate de la voluntarii sănătoși și la pacienții cu deficit al genei a - TTP (a - Tocopherol- Transfer- Protein).

În prezența altor antioxidanți (de exemplu: acidul ascorbic, ubiquinola) vitamina E nu poate avea efect prooxidant [2]. În comparație cu a- tocoferolul, g- tocoferolul este o formă puternic nucleofilă care atrage mutagenii electrofilii în compartimentele lipofile. Astfel, g- tocoferolul care are un efect complementar glutatoniului.

Un mutagen electrofilic capabil să reacționeze cu g- tocoferolul este peroxinitritul. În consecință g- tocoferolul protejează lipidele, ADN-ul și proteinele de modificările induse de peroxinitrit.

La om deficiența severă de vitamina E conduce la tulburări neuromusculare (de exemplu ataxia spinocerebeloasă și miopatia) [5]. Această deficiență apare fie ca rezultat al unor tulburări genetice ale a- TTP și /sau ca rezultat al sindroamelor de malabsorbție. Modificările neurologice induse sunt caracterizate prin: disartrie, ataxie cerebeloasă, absența reflexelor tendinoase profunde, pierderea sensibilității proprioceptive și semnul Babinski pozitiv. Simptomatologia pacienților cu deficiență de vitamina E, poate fi ameliorată prin administrarea unor doze mai mari de 2000 mg/zi.

α - tocoferolul inhibă proliferarea celulelor musculare netede, reduce activitatea protein-kinazei C și controlează expresia genică a a- tropomiozinei.

Efectele a- tocoferolului asupra inhibării protein kinazei C au fost evidențiate în trombocitele și monocitele umane, precum și în rinichiul șobolanului diabetic. Mecanismul care stă la baza acestor efecte poate fi atribuit într-o mare măsură reducerii generării de diacyl-glicerol derivat din membrană, o substanță cu structură lipidică care activează translocarea

protein kinazei C.

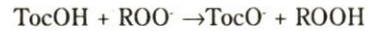
Inhibarea activității protein kinazei C nu este legată în mod direct de capacitatea antioxidantă a a- tocoferolului, dar necesită integrarea a- tocoferolului într-o structură membranară. Îmbogățirea cu vitamina E a celulelor endoteliale reduce expresia moleculelor de adeziune ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule -1) și VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule -1).

Pe de altă parte, vitamina E crește eliberarea de prostaciclina, un vasodilatator activ [4] și un inhibitor al agregării plachetare. Aceste efecte identificate pentru a- tocoferol prin intervenția în cascada acidului arahidonic nu au fost evidențiate și pentru alte forme de vitamină E.

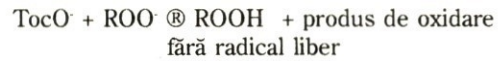
Acțiunea antioxidantă a tocoferolilor este apreciabilă și eficientă la concentrații ridicate ale oxigenului. Datorită acestui fapt, tocoferolii au tendința să se concentreze în acele structuri lipidice [3] care - în genere- sunt expuse la presiuni ridicate ale oxigenului; spre exemplu, în membrana eritrocitară și în membranele arborelui respirator.

În calitate de antioxidant, vitamina E, protejează hematiile față de diverși radicali liberi ai oxigenului, previne oxidarea unor hormoni hipofizari și suprarenaleni, precum și oxidarea altor substanțe care sunt utile per se; (de ex.: vitamina A și acizii grași esențiali).

Mecanismul intervenției tocoferolilor în procesul antioxidant se explică prin întreruperea șirului reacțiilor (înlanțuite) ale radicalilor liberi datorită capacității vitaminelor E de a transfera un hidrogen fenolic propriu la un radical liber peroxi dintr-un peroxid de acid gras polinesaturat:



Ulterior, radicalul liber fenoxi format din tocoferol reacționează cu un alt peroxil liber:



După conjugarea sa cu acidul glucuronic, produsul de oxidare al tocoferolului este excretat prin bilă-intestin.

Numeroase cercetări au evidențiat rolul preventiv al vitaminei E în boli cardiovasculare, stres, cancer, precum și utilitatea tratamentului în ulcerul duodenal, stări toxice hepatice, diskinezie biliară, boli de piele, diabet zaharat.

Vitamina E este implicată în procesul de inhibare a apariției aterosclerozei și bolilor cardiovasculare. Suplimentarea orală cu această vitamină crește rezistența LDL la oxidare [1].

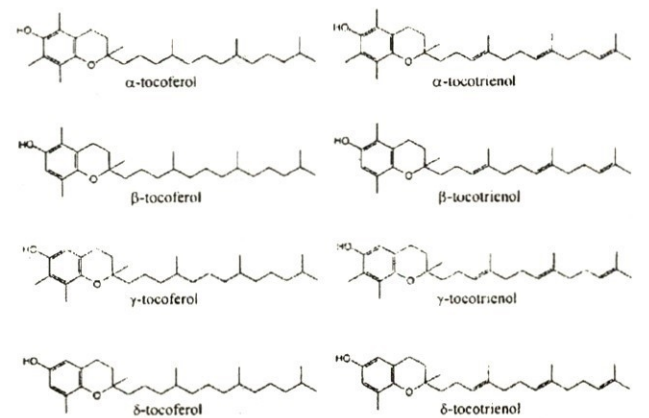


Fig. 1 - Formele de vitamină E

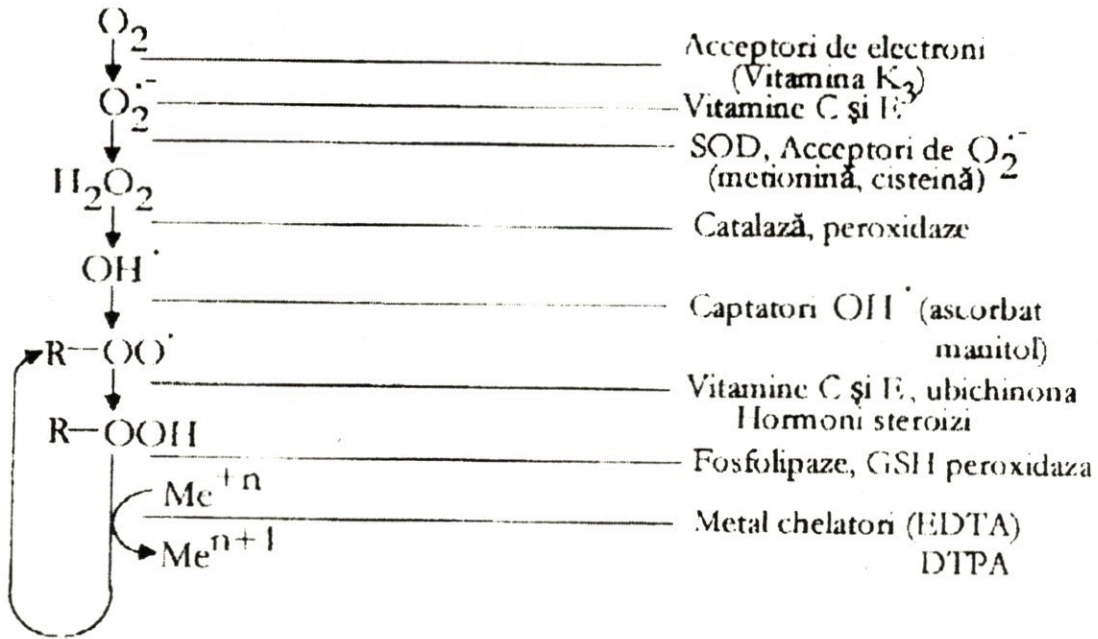


Fig. 2 - Evoluția radicalilor liberi de oxigen și a unor antioxidanți la diferite nivele

Vitamina C prezintă două forme: forma redusă (acidul ascorbic) și forma oxidată (acidul dehidroascorbic). La concentrații mari ($10^{-3}M$) vitamina C reprezintă un sistem redox, deoarece, poate trece reversibil din forma redusă în cea oxidată cu eliberare de energie.

Efectele modulatoare ale acidului ascorbic în imunitatea celulară, prin stimularea fagocitozei PMN și a transformării blastice a limfocitelor evidențiază acțiunea sa antiinfecțioasă. Ingerarea de 1-3 g ascorbat pe zi determină creșterea motilității PMN și a sensibilității limfocitelor la mitogeni. Deci efectul asupra imunității de tip celular depinde de nivelul plasmatic al vitaminei. La acest nivel crescut de concentrație, acidul ascorbic poate exercita și alte acțiuni, cum ar fi regenerarea altor antioxidanți, protejarea lipoproteinelor LDL, a degradării acidului hialuronic și accelerarea biosintezei collagenului.

Accelerarea metabolizării substanțelor xenobiotice de către sistemul hidroxilant microzomial din ficat (dar și din alte organe) evidențiază acțiunea detoxifiantă. Aceasta are un rol controversat, deoarece s-a pus în discuție faptul că vitamina C intensifică, pe de altă parte, bioactivarea substanțelor procancerigene de tip benzopiren.

Cu toate că vitamina C este menționată printre captatorii de radicali sau inhibitorii ai peroxidării rolul antioxidant este cel mai controversat.

Rolurile controversate ale vitaminei C [6] ar putea fi parțial explicate atât prin influența concentrației (admițând efecte diametral opuse în multe procese), cât și a interacțiunii cu alți antioxidanți. Astfel, în ceea ce privește interacțiunea dintre vitaminele E și C, se poate spune că, deși acționează în medii diferite, membrane-lipofilic și hidrofilic, regenerarea lor reciprocă este posibilă, mai ales la interfețele membranelor celulare și a particulelor LDL.

Suplimentarea cu α -tocoferolul 600 mg/zi per os și vitamina C 500 mg/zi la persoanele cu diabet zaharat tip II reduce stresul oxidativ prin scăderea peroxidării lipidice și creșterea parametrilor de apărare antioxidantă. Acest fapt poate fi benefic pentru prevenția complicațiilor vasculare ale diabetului zaharat.

Studiul publicat în anul 1997- CHAOS (Cambridge Heart Association Study) a arătat că, la pacienții cu leziuni coronariene preexistente, tratamentul cu vitamina E (atocofeol) a scăzut incidența infarctului miocardic non-lethal [7]. Totuși, în grupul activ de tratament, a fost constatată o creștere ușoară, nesemnificativă din punct de vedere statistic, a deceselor de cauze cardiovasculare. Concluzia acestor cercetări este că ar fi prudent să nu se încerce prevenția infarctului miocardic prin administrare de vitamine.

Un alt studiu interesant este cel privind efectul vitaminelor antioxidante asupra formării plăcii ATS. Cercetările au evidențiat efectul pe termen scurt al unei mese cu un conținut lipidic ridicat asupra funcției endoteliale, cu și fără tratament anterior cu vitaminele C și E, la subiecți sănătoși cu nivel sanguin normal al colesterolului. Acest studiu confirmă faptul că o singură masă cu conținut ridicat de grăsimi poate reduce tranzitor funcția endotelială pe o perioadă de până la 4 ore, la subiecții normali. Autorii presupun că acest lucru s-ar putea întâmpla prin acumularea lipoproteinelor bogate în trigliceride. Scăderea funcției endoteliale prin mecanism oxidativ pare a fi împiedicată prin tratament anterior cu vitaminele C și E.

Datele prezentate evidențiază rolul complex al stresului oxidativ produs de radicalii liberi atât ca factori de autoreglare, apărare și adaptare protectivă cât și de participare la geneza și evoluția unor stări patologice. Totodată, ele subliniază necesitatea potențării mijloacelor de apărare antiradicalară endogenă cu substanțe antioxidante exogene de tipul vitaminelor C și E care să asigure aportul alimentar adecvat necesităților antiradicalare crescute ale organismului agresionat de solicitările stresante normale și patologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. Am. J. Clin. Nutr., 1991, 53, 314S-321S.
2. Kontush A., Finckh B.: Antioxidant and prooxidant

activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. *J.Lipid. Res.*, 1996, 37, 1436-1448.

3. **Moore K., Roberts L.**, Measurement of lipid peroxidation. *Free Rad. Res.*, 1998, 28, 659-671.

4. **Motoyama T., Kawano H., Hirashima O.**: Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32, 1998, 1672-1679.

5. **Schuelke M., Mayatepeck E.**: Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by alpha-tocopherol transfer protein deficiency. *J.Pediatr.* 1999, 134, 240-244.

6. **Sies H.**: Oxidative stress: Oxidants and antioxidants; *Experim. Physiol.*, 1997, 82, 291-295.

7. **Stephens N., Parson A.**: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) *Lancet* 1996, 347, 781-786.

8. **Weiser H., Riss G., Kormann A.W.**: Biodiscrimination of the eight alpha-tocopherol stereoisomers results in preferential accumulation of the four 2R forms in tissues and plasma of rats. *J.Nutr.*, 1996, 126, 2539/2549.

FARMACOLOGIE GENERALĂ

Prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea, EDP, 2001, 477 p., 125.000 lei

FARMACOLOGIE - TESTE COMENTATE PENTRU LICENȚĂ ȘI REZIDENȚIAT ÎN FARMACIE

Prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea, EM, 2001, 840 p., 320.000 lei

Când, cu aproape două decenii în urmă, profesorul clujean I. Simiti pleda pentru introducerea și în România a disciplinei și specialității de Farmacie clinică (rămasă, practic, pentru noi, de domeniul dezideratelor pioase, ca și Farmacologia clinică), d-sa argumenta: „Evoluția actuală a medicinei, face (...) ca, fiind suprasolicitat, mai ales în ceea ce privește cunoașterea medicamentelor sub toate aspectele, medicul să fie pus în situația de a exercita o practică sub posibilitățile oferite de o farmacoterapie rațională“. Această alegație avea în vedere necesara cooperare dintre medic și farmacist, în clinică și în afara ei, în scopul asigurării unei farmacoterapii performante. Dar, odată cu mutarea centrului de greutate al asistenței medicale în câmpul medicinei de familie și al prestărilor de servicii specifice în sfera farmaciei comunitare/de oficiu, colaborarea poate fi minată de aparente interese divergente, care pot căpăta mai ales, aspecte de coloratură economică, inclusiv sub raportul compensării prețului preparatelor. În căutarea punctului de convergență necesar, trebuie avute în vedere atât neînțelegerile al căror substrat real poate fi generat de o insuficientă posibilitate - de moment sau de durată - a evaluării complementarității reale a celor două profesioni vizând pragmatismul demersului terapeutic eficient, cât și faptul că aici nu sunt suficiente doar bunele intenții, ci și o acțiune deliberată de a institui o veritabilă relație de parteneriat medic - farmacist, având drept suport o mai mare interferență a domeniilor de activitate și drept obiective fundamentale „cunoașterea medicamentului sub toate aspectele“ de către medic și o abordare modernă, de anvergura farmacologiei comparate dintr-o perspectivă fiziopatologică, de către farmacist. Având convingerea că învățământul superior de specialitate poate aduce o prețioasă contribuție în această privință, d-na. prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea a elaborat manualul de Farmacologie generală (apărut într-o primă ediție în 1998, la aceeași Editură), pentru uzul studenților, absolvenților și rezidenților în medicină și farmacie, el fiind totodată destinat „farmaciștilor și medicilor, ca material de reactualizare și perfecționare continuă în domeniul farmacologiei și farmacoterapiei“ (în timp ce, pregătirii adaptate a viitorilor farmaciști sub raportul complementarității raționale a Farmaciei clinice, a fost dedicat un manual distinct de Farmacologie, apărut într-un prim volum la Editura Medicală, în anul 2000). În prima carte, după un capitol conținând utile noțiuni de biofarmacie, sunt dezvoltate „cele 6 ramuri mari ale farmacologiei: trei fundamentale (farmacocinetica, farmacodinamica, farmacotoxicologia) și trei explicative corespunzătoare (farmacografia, farmacoterapia, farmacoepidemiologia)“, într-o „construcție didactică, schematică, ușor de abordat atât de către începători cât și de către profesioniști“, cu precizarea că „prezentarea fiecărei noțiuni și fiecărui fenomen este însoțită de exemplele cele mai concludente din farmacologia practică“, iar cel mai adesea, „aceste exemple nu sunt listate în ordine alfabetică, ci în ordinea importanței“. Însă, cum aplicativitatea adecvată este finalitatea oricărui învățământ de calitate, autoarea a considerat util să elaboreze un îndreptar pragmatic de verificare a cunoștințelor. Secundată de un valoros colectiv (șef de lucrări Simona Negreș, conf. dr. Al. Brezina), d-sa a dorit să pună la dispoziția celor interesați - absolvenților, pentru pregătirea examenului de licență în Farmacie, precum și licențiaților, pentru concursul de rezidențiat - un număr mare de teste - 1670 - însoțite nu doar de răspunsurile corecte, ci de tot atâtea ample comentarii, ceea ce face ca lucrarea să se dovedească folositoare nu doar publicului țintă anunțat, pentru „autoevaluarea cunoștințelor“ și cadrelor didactice pentru lucrările de „verificare și evaluare a pregătirii studenților“, ci și medicilor, de toate vârstele și specialitățile. Cele 12 capitole ale amplei lucrări acoperă problematica farmacologiei generale și detaliază noțiunile esențiale privind medicația SNC și SNV, a aparatelor respirator, cardiovascular și digestiv, medicația renală și uterină, a sângelui, cea tisulară activă și antiinflamatoare, a sistemului endocrin, vitamino-, antibio- și chimioterapie. Singura secțiune care nu și-a găsit evaluarea prin teste este aceea finală din Farmacologia generală, referitoare la Farmacologia informațională - „în devenire o ramură a farmacologiei, care studiază natura informațională a medicamentelor și proceselor farmacologice“, poate din modestia d-nei prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea. Se știe în acest sens că, d-sa are merite deosebite în elaborarea noii discipline, merite recunoscute atât în țară (premiul „C. I. Parhon“ al Academiei Române), cât și pe plan internațional.

Dr. Valeriu MIHAILĂ