

# NÖVÉNYI SZERKEZETEK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 56. 674-680. 2012.

## Több mint színanyagok – a karotinoidok 2. rész

*Csupor Dezső, Szendrei Kálmán*

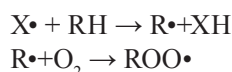
### *Bevezetés*

A karotinoidokkal foglalkozó cikkünk első részében [Gyógyszerészet 55, 667-671; 674 (2011)] bemutattuk az élővilágban, köztük a növényekben előforduló jelentősebb karotinoidokat, azok fontosabb kémiai jellegzetességeit, természetes forrásaikat. Utaltunk rá, hogy a vegyületszámú számos olyan közös és vegyületszámú specifikus fiziológiai aktivitása van, amelyet gyógyászati, egészség-megőrzési szempontból általában előnyösnek szoktak minősíteni. A karotinoidok olyan szekunder metabolitoknak tekinthetők, amelyek az őket szintetizáló növényi szervezeteket védik a környezeti hatásoktól (elsősorban napsugárzás), de mai ismereteink szerint nincsenek káros hatással más növényekre és az állatokra sem. Preventív hatásuk összefügg kémiai szerkezetükkel: a többségében negyven szénatomos, hosszú szénláncú, számos kettőskötést tartalmazó molekulák delokalizált elektronrendszerrel jól gerjeszthető, az UV-fény elnyelésével megvédik a növényi fehérjéket, membránokat a károsodástól. Ezen kívül a fotoszintézisben is szerepük van, ugyanis a jellemzően 400-500 nm-es tartományban elnyelő pigmentek, amelyek a hatékonyabb fényelnyelést segítik elő és a klorofill molekulákat védik a gerjesztett állapotban bekövetkező fénykárosodástól [1]. Az emberi szervezetbe kerülve preventív hatásuk elsősorban nem a fénytől való védelem szempontjából fontos, bár kozmetikumokban ilyen céllal is alkalmazzák.

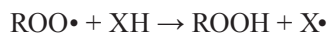
A karotinoidok antioxidáns hatással bírnak, amely előnyös lehet a szervezetben termelődő szabad gyökök károsító hatásainak kivédésében. Szabad gyökök fiziológiai körülmények között is termelődnek a szervezetünkben, és a normális működés fenntartásában is szerepük van, többek között részt vesznek a baktérium- és vírusfertőzések elleni védekezésben. Rendkívül reakcióképesek, köszönhetően párosítatlan elektronjaiknak. Az emberi szervezetben a prooxidáns-antioxidáns egyensúly fenntartásához szükséges az antioxidánsok táplálékkal történő bevitelével, mivel több fontos antioxidáns anyag (C-vitamin, E-vitamin, karotinoidok, szelén) előállítására a szervezet nem képes. Ha az egyensúly felborul, például ha valamely külső behatás eredményeként túl nagy mennyiségben

képződnek szabad gyökök, oxidatív stressz alakul ki. A szabad gyökök nagy affinitással kötődnek és károsítják a nukleinsavakat, foszfolipideket, fehérjéket. Mindez rövid vagy hosszú távú működési anomáliákat eredményezhet.

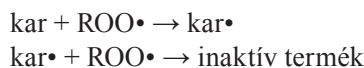
A karotinoidok a lipidperoxidáció folyamatában szerepelnek antioxidánsként. A lipidperoxidáció első lépésében a szabad gyökök (X•) hidrogénelvonással a lipidet (RH) lipid-szabad gyök állapotba hozzák, miközben maguk redukálódnak (XH). A keletkezett szabad gyök oxigénnel reagálva lipid-peroxil gyököt (ROO•) képez:



A következő lépésben a folyamat láncreakciószerűen gyorsulva terjed. A lipid-peroxil gyökök az élő szervezet bizonyos molekuláit szabad gyökké (X•) oxidálják:



A karotinoidok képesek szinglett oxigénatomok (O•) befogására, de antioxidáns hatásuk főleg annak köszönhető, hogy szabad gyökökkel végeredményben inaktív terméket képeznek, így a lipidperoxidációban hatékony lánctörő antioxidánsoknak számítanak [2, 3]. Az egyes karotinoidok esetén az itt bemutatott mellett más utakon is kialakulhat antioxidáns, szabadgyökfogó hatás.



A karotinoidok az oxigéntenzió függvényében pro- és antioxidánsként egyaránt működhetnek. Amennyiben az oxigéntenzió magasabb, mint a levegőé normál légköri nyomáson, prooxidáns hatásúak, normál oxigénnyomásnál antioxidánsként funkcionálnak [4]. Az egyes karotinoidok antioxidáns hatáserevése eltérő, és nagyban függ a molekulában található kettős kötések számától [5]. Ebből következik, hogy a környezettől, a karotinoid típusától, a szervezetben lévő karotinoidok arányától nagymértékben függ az antioxi-

dáns hatás mértéke. Bár logikusnak tűnne, hogy az antioxidánsok minden olyan betegség esetén védő hatásúak, amelyet oxidatív károsodás okoz, vagy amelynek a súlyosbodásában szerepet játszik (rák, érlemezésedés, ízületi károsodások, cukorbetegség stb.), látni fogjuk, hogy ez az összefüggés nem minden esetben magától értetődő. Jelen cikkben az antioxidáns aktivitással összefüggésbe hozható hatásokon túl a jelentősebb karotinoidok egyéb, specifikus aktivitásainak bemutatására is sor kerül, a klinikailag is jelentős hatásokra koncentrálna.

### *β*-karotin

A legismertebb (és a szokásos növényi tápanyagokban legszélesebb körben előforduló) karotinoid a *β*-karotin, és nem érdemtelenül, hiszen a vegyület az A-vitamin legjelentősebb előanyagaként az egészség fenntartásában nagy fontosságú. Az átlagos étrendben napi 0,5-6,5 mg *β*-karotin található [6]. Az A-vitamin ajánlott napi bevitele 0,8 mg [7], ami 1,6 mg *β*-karotin elfogyasztásával fedezhető. Tekintettel arra, hogy a táplálékból a felszívódás nem teljes, étrendi forrásból mintegy napi 9,6 mg *β*-karotinra van szükség.

Számos termék (gyógyszertől az étrend-kiegészítőig) tartalmaz *β*-karotint A-vitaminpótlásra és antioxidáns hatásáért. 2009-ben világszinten mintegy 130 millió dollárnyi forgalmat generált étrendkiegészítő-komponensként, ugyanez a szám likopin esetén 70, lutein és zeaxantin esetén 85 és 35, asztaxantin esetében pedig 5 millió USD [8]. Vitaminpótlásra azért előnyös alkalmazni, mert nem toxikus, és nagy dózis esetén az A-vitaminná történő metabolizmus nem megy végbe (a toxikus hatások jelentkezése kizárt). Az A-vitaminpótlás céljával történő alkalmazásának indokoltága megkérdőjelezhetetlen, de nagyobb dózisú adagolásának rákmegelőző hatásával kapcsolatban sok a kétely. A következőkben az ezzel kapcsolatos tudományos eredményeket foglaljuk össze röviden.

Egy nemrég közzétett metaanalízisben a *β*-karotin rákmegelőző hatását tanulmányozó legjobb minőségű, azaz randomizált, placebo-kontrollos tanulmányokat elemezték [9]. 2009-ig 9 klinikai vizsgálatról beszámoló 13 közlést vettek figyelembe. Összesen 182323 résztvevő adatai alapján vizsgálták a nagy (20-30 mg/nap) vagy kis (6-15 mg/nap) dózisú karotinpótlás, az egyidejűleg fogyasztott egyéb antioxidánsok és a vizsgált populáció összetételének hatását.

Az összes rákos esetet tekintve a karotinfogyasztás rizikócsökkentő hatása nem volt kimutatható, mivel a vegyületet kapó csoportban a rák relatív kockázata (RR) 1,01 volt a placebohoz képest. Ez azt jelenti, hogy a placebót fogyasztók 1,00 értékűnek tekinthető kockázatához képest a karotinfogyasztók 1%-kal nagyobb eséllyel (ez nem szignifikáns különbség) betegednek meg daganatos betegségben. Ugyanilyen ered-

ményt kaptak, ha a karotint önmagában vagy más antioxidánsal kombinálva alkalmazták, és a dózis, valamint a résztvevők neme sem befolyásolta az eredményt. Fontos megállapítás az, hogy fokozott kockázatot (RR = 1,08) figyeltek meg azokban a vizsgálatokban, amelyekben csak dohányosok (*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention*, rövidítve ATBC vizsgálat) vagy csak azbeszttel dolgozók (*Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*, CARET) vettek részt.

A tüdőrák és a karotinfogyasztás összefüggését 8 vizsgálatban dokumentálták. Ezek egyesített elemzése a tüdőrák kockázatának szignifikáns növekedését tárta fel (RR = 1,13) a placebohoz képest, és egyes alcsoportelemzések még ennél is ijesztőbb eredménnyel jártak. Napi 20 mg feletti *β*-karotinbevétel esetén (RR = 1,16), valamint dohányosok és azbeszttel dolgozók körében (RR = 1,20) a kockázat jelentősen fokozódott, ugyanakkor más alcsoportokban rákkockázatot fokozó hatás nem volt megfigyelhető. A több vizsgálat végpontjai között szereplő gyomorrák kockázatára az összes adat elemzése esetén nincs hatással a karotinfogyasztás (RR = 0,99), ugyanakkor egy vizsgálatban az alacsony (< 20 mg/nap) dózisú pótlásnál rizikócsökkenést, nagyobb adag alkalmazásánál rizikóemelkedést figyeltek meg. Dohányosok, azbeszttel dolgozók esetén a kockázat emelkedése jelentős volt (RR = 1,54). Más daganatok (hasnyálmirigy, kolorektális, prosztata, emlő, bőr) esetén a relatív rizikót nem befolyásolta a *β*-karotinfogyasztás, a melanoma kivételével, amely két vizsgálat szerint nőknél gyakrabban fordul elő (RR = 1,18). Férfiaknál ilyen összefüggés nincs.

A fenti adatok tehát arra utalnak, hogy a *β*-karotinfogyasztás nem csökkenti a rák kockázatát. A rák-rizikó-növeléssel kapcsolatos első közlések az 1990-es évek közepén komoly meglepetést okoztak, és az ezzel összefüggő vita napjainkig tart. A következtetésekkel kapcsolatos (részben jogos) kritika, hogy speciális populációkon (dohányosok és azbeszttel dolgozók) végzett vizsgálatokból születtek, továbbá nem tisztán *β*-karotint (alfa-tokoferolt és retinolt is) alkalmaztak, és a kritikus végeredményű két nagy vizsgálatban nem természetes, hanem mesterséges *β*-karotint alkalmaztak.

Egy másik metaanalízisbe csak azokat a randomizált, kontrollós (placebó vagy kezelés hiánya) vizsgálatokat vonták be, amelyekben az önmagában alkalmazott *β*-karotinkezelés rákincidenciára és mortalitásra kifejtett hatását tanulmányozták [10]. Az így beválogatott 6 vizsgálatban több mint 40 500 résztvevő adatai alapján megállapították, hogy a *β*-karotin sem a rosszindulatú daganatok incidenciáját (RR = 1,08), sem pedig a mortalitást (R = 1,00) nem javította. Viszont fokozott kockázatot állapítottak meg urotheliális daganatok (RR = 1,35) és dohányosok esetén (RR = 1,07) az összes ráktípust tekintve.

Ha ugyanarról a molekuláról van szó, a természetes és mesterséges eredet alapján történő különválasztásnak és szembeállításnak általában semmi alapja és értelme nincs, a kemofóbia terjedésével mégis sokan vannak, akik csak a „természetes eredetű” molekulákra esküsznek. A  $\beta$ -karotin esetén azonban a szembeállításnak van némi alapja: a mesterséges vegyület all-transz (azaz mindegyik kettős kötése transz térállású), a természetben viszont előfordul 9-cisz, 13-cisz és 15-cisz- $\beta$ -karotin is. Ezek közül a 9-cisz izomer a leggyakoribb, de ez is csupán néhány (>5%) százalékot képvisel a növények  $\beta$ -karotintartalmában. Kivételt a *Dunaliella* algák jelentenek, amelyekben az all-transz és cisz izomerek aránya akár 1:1 is lehet.

Gyakran emlegetett, általánosító tévhit, hogy a természetes anyagok jobban felszívódnak. Ennek egyik legjobb cáfolata épp a  $\beta$ -karotin. Az all-transz vegyület ugyanis jobban hasznosul, mint a cisz izomert is tartalmazó tisztított természetes keverék, nem is beszélve arról, hogy a  $\beta$ -karotin növényi kivonatból a tisztán alkalmazott mesterséges karotinhoz képest 5-30%-os hatékonysággal szívódik fel [6].

A rosszabb felszívódás ellenére a cisz izomerek a szervezetben feldúsulnak. A humán plazmában arányuk 5%, a szövetekben legalább 10%, míg a májban a 9-cisz izomer aránya eléri a 25%-ot. Az egyes izomerek szerepe még nem teljesen ismert, de a pontos okok ismerete nélkül is érdekes megfigyelés, hogy a jóindulatú mell-daganatban szenvedő nők mellszövetében a 9-cisz- $\beta$ -karotin aránya jóval magasabb, mint mell-daganatban szenvedőknél [11]. Ebből a vegyületből képződik a szervezetben a 9-cisz-retinolsav, amelynek fiziológiás szerepei nem teljesen ismertek, de különböző magreceptorok közvetítésével befolyásolja a normál epitelsejtek növekedését [12]. Az all-transz- $\beta$ -karotin metabolitja ilyen hatással nem rendelkezik. Ugyanakkor az is bizonyított, hogy a szervezetben lejátszódnak izomerizációs folyamatok, azaz az all-transzból keletkezik cisz- $\beta$ -karotin, és a fordított irányú reakció is végbemegy [6].

A „természetes” és „mesterséges”  $\beta$ -karotin rákkockázatban betöltött szerepét árnyalja (de nem tisztázza) két megfigyeléses vizsgálat. Az egyikben több mint 59 000 francia nő adatait vizsgálták több mint 7 éven át, és azt találták, hogy az étrendi kérdőívek alapján megállapított  $\beta$ -karotinbevitel és a daganatos esetek előfordulása között pozitív korreláció van dohányosok esetén, nem dohányzóknál viszont kockázatcsökkenést tapasztaltak. Ebben a vizsgálatban a karotinbevitel alapvetően étrendi forrásból történt, de figyelembe vették a készítmények formájában történő adagolást is [13]. Hasonlóan figyelmeztetőek a több mint 450 000 résztvevővel mintegy 10 éven át folyó EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) kohorszvizsgálat adatai, amely a kolorektális daganatok megnövekedett kockázatáról

számol be sok gyümölcsöt és zöldséget fogyasztó dohányosoknál, míg nemdohányzóknál ezzel ellentétes hatást figyeltek meg [14]. A karotinoid-fogyasztás és a rákkockázat közötti közvetlen összefüggés ebben a esetben nem bizonyított, azonban az összes rendelkezésre álló adat alapján feltételezhető, hogy a fiziológiás szükségleten felüli  $\beta$ -karotinfogyasztás nem jár minden esetben a sokak által várt rákmegelőző hatással. A vegyület (akár mesterséges, akár szintetikus) bizonyos esetekben prooxidánsként viselkedhet, és bár daganatkeltő hatására csak közvetett bizonyítékok vannak, speciális esetekben (dohányosok, azbesztgyári munkások) célzott, nagy dózisu használata több veszéllyel jár, mint előnnyel.

### Likopin

A likopinnal kapcsolatos kutatásokat nagyban motíválja és katalizálja, hogy ez az anyag a paradicsom színanyaga. A paradicsom a mediterrán étrend (különösen az olasz konyha) egyik legfontosabb, emblematikus alapanyaga, Olaszország fontos exportcikke. Előnyös hatásainak dokumentálása nagyban hozzájárul az olasz paradicsomtermékek népszerűségéhez világszerte. Az olaszok jelentős paradicsomfogyasztását jól tükrözi, hogy vérplazmájukban a likopin koncentrációja a más országok esetén mért értéket 20-90%-kal haladja meg [15].

A likopin a  $\beta$ -karotinhoz hasonlóan a szénhidrogének közé tartozik, molekulája lineáris, nem tartalmazza az A-vitaminra jellemző  $\beta$ -jononyűrűt. 11, transz térállású kettős kötést tartalmaz, cisz izomerjei a természetben nem fordulnak elő jelentősebb mennyiségben. (Ugyanakkor az emberi szervezetben jelentős mértékben izomerizálódik, mivel a vérplazmában található likopin 60%-a a cisz izomerek közé tartozik.) Hőkezeléssel is izomerizálható, és feltételezések szerint a cisz izomerek jobb felszívódása az egyik oka a likopin jobb biohasznosulásának főtt paradicsomból. Erősen lipofil, vízben egyáltalán nem oldódik, ezért olajos ételekből nagyobb arányban felszívódik [15].

Epidemiológiai vizsgálatokból régóta ismert, hogy a mediterrán típusú étrend több, sokakat érintő betegség (rák, szív-érrendszeri kórképek, Alzheimer-kór) csökkent valószínűségével jár együtt. Hasonló összefüggést feltételeznek a jóindulatú prosztata-megnagyobbodás (BPH) és a prosztatarák esetén, és ezeknek a betegségeknek a legfőbb preventív tényezőjeként a jelentős paradicsomfogyasztást azonosítják. Ezt a feltételezést prospektív vagy retrospektív epidemiológiai tanulmányok vizsgálják, de a likopin terápiás (azaz az említett két betegség tüneteit enyhítő, azokat gyógyító) hatásosságával is több vizsgálat foglalkozik.

Az egyik első jelentős, nagy figyelmet kapott tanulmányt 50 000 amerikai férfi étkezési szokásainak

elemzésével készítették. A prosztaták csökkent kockázatát a magas paradicsom-, paradicsomszós- és pizzafogyasztással hozták összefüggésbe. A legtöbb paradicsomterméket fogyasztók körében a keveset vagy alig fogyasztókhoz képest a rák kockázata 21%-kal alacsonyabb volt [16].

Egy idén közzétett metaanalízisben a likopin BPH és prosztaták megelőzésében és kezelésében betöltött szerepét elemezték [17]. Összesen 8 randomizált, kontrollós vizsgálat adatait elemezték újra, amelyekben a résztvevők napi 15-30 mg-os likopinkezelésben részesültek. Sajnos, a vizsgálatok tervezése nagyon eltérő volt, ami megnehezíti a következtetések levonását. A prosztaták-specifikus mortalitás egyetlen vizsgálat végpontjai között sem szerepelt. Bár statisztikailag nem szignifikáns mértékben, de a likopin-fogyasztás csökkentette a BPH és a prosztaták előfordulását. A likopin és a PSA plazmakoncentrációja között inverz összefüggést figyeltek meg.

Ennél pozitívabb képet fest az a metaanalízis, amelyben 16 eset-kontroll és 5 kohorszvizsgálat adatai alapján elemezték a paradicsom- és likopin-fogyasztás és a prosztaták kockázatának összefüggését [18]. Mérsékelt nyersparadicsom-fogyasztás esetén 6%-kal, jelentős likopinbevétel esetén 11%-kal csökkent a rosszindulatú prosztata daganat kockázata. Jelentős mennyiségű főtt paradicsomot fogyasztóknál a rizikócsökkenés 19%-os volt (RR = 0,81). Napi 200 g nyers paradicsom fogyasztása az eset-kontroll vizsgálatok szerint nem (RR = 0,97), a kohorszvizsgálatokban azonban jelentősen (RR = 0,78) csökkentette a prosztaták kockázatát.

Mindezen túl a likopin (döntően paradicsomételek formájában történő) fogyasztásának szív-érrendszeri előnyeivel kapcsolatban is készültek vizsgálatok. Egy tanulmány az LDL-oxidáció csökkenéséről számolt be tartós paradicsomfogyasztóknál, de a szív-érrendszeri események aránya nem csökkent [19]. Egy vizsgálat a vérplazma likopinszintje és az ateroszklerózis kockázata közötti inverz összefüggést igazolta. Ugyanebben a tanulmányban a lutein, zeaxantin és  $\beta$ -karotin esetén nem találtak hasonló korrelációt [20]. Egy 8 hetes placebókontrollós vizsgálat szerint napi 250 mg likopin hipertóniában szenvedők szisztolés (144->134 Hgmm) és diasztolés (87->84 Hgmm) vérnyomását egyaránt csökkentette, míg a placebó csoportban nem tapasztaltak csökkenést [21]. Ezt egy metaanalízis is megerősítette, amelyben bár kisebb szisztolés nyomáscsökkenést állapítottak meg (-6 Hgmm), és a diasztolés nyomás esetén nem regisztráltak szignifikáns változást, azonban az alkalmazott dózis (4,5-15 mg) is jóval alacsonyabb volt. Ugyanez az elemzés, amelyben 12 intervenció vizsgálatot értékelték, megállapította, hogy napi legalább 25 mg-os likopinbevétel mintegy 10%-kal csökkentette a vérplazma LDL-koncentrációját [22].

### *Lutein és zeaxantin*

A lutein és zeaxantin szerkezetileg nagyon hasonló, egymástól nehezen elválasztható vegyületek. Mivel hatásuk, felhasználásuk célja is azonos, készítményekben általában a két vegyület keverékét alkalmazzák. A két vegyületet az emeli ki a többi karotinoid közül, hogy feldúsulnak a retinában és a szemlencsében (körülbelül három nagyságrenddel nagyobb koncentrációban vannak jelen, mint a plazmában) [23], antioxidáns hatásuknak pedig kifejezetten nagy jelentősége van a szemben. A szem különösen veszélyeztetett az oxidatív károsodásoktól, mivel a hosszú távú fényexpozíció szabadgyök-képződést indukálhat, ami a lencse és a sárgafolt regenerációra képtelen sejtjeinek krónikus károsodásához vezethet. A retina magas többszörösen telítetlen zsírsavtartalma miatt fokozottan érzékeny az oxidatív stresszre, a szemlencsében pedig a fehérjék károsítása fokozza a katarakta kockázatát.

A lutein és zeaxantin hatásának kialakulásában fontos szerepe van annak, hogy a molekuláikban található hidroxilcsoportok révén a lipidmembránokba ékelődve, de azokból mintegy kinyúlva helyezkednek el, így kapcsolatba tudnak lépni a membránon kívüli szabad gyökökkel. Antioxidáns hatásukat szinglett oxigén- és szabadgyökfógó, lipidperoxidációt gátló aktivitásuk révén fejtik ki. Gátolják a lipofuszcín képződését és felhalmozódását a retina epitéliájában, ami a szabadgyök-képződés ellen hat. A nagy energiájú kék fény mintegy 40%-ának kiszűrésével védik a retina sejtjeit a károsodástól.

Az időskori makuladegeneráció (AMD) a 65 év feletti korcsoportban a leggyakoribb oka az irreverzibilis látáskárosodásnak. Bár kialakulásának patofiziológiai háttere nem teljesen tisztázott, az evidensnek tűnik, hogy az oxidatív károsodás és a fényexpozíció a kulcsfontosságú tényezők közé tartozik. Kézenfekvőnek tűnt, hogy megvizsgálják, a károsodás lassítható-e antioxidánsokkal, ezen belül fotoprotektív hatású karotinoidokkal. Az első figyelemfelkeltő eredményt az az 1990-es évek elején elvégzett vizsgálat hozta, amelyben A-, C- és E-vitamin, valamint karotinoidok időskori makuladegenerációra kifejtett hatását tanulmányozták [24]. A többi antioxidáns esetén nem találtak összefüggést, viszont a legtöbb karotinoidot (ezen belül is luteint és zeaxantint) fogyasztók körében az AMD kockázata 57%-kal kisebb volt a keveset fogyasztókhoz képest.

Egy nemrég elvégzett metaanalízisben az étrend részeként elfogyasztott lutein és zeaxantin AMD-incidenciára kifejtett hosszú távú hatását vizsgálták. Az elemzés alá vont, 5-16 év megfigyelési időszakú kohorszvizsgálatban étrendi kérdőívek segítségével becsülték meg a napi lutein- és zeaxantinbevételt. Amennyiben a két vegyület jelentős mennyiségben volt jelen a táplálékban, az időskori látásromlás kockázata jelentősen csökkent (RR = 0,74) [25].

A katarakta csökkent kockázata és a lutein/zeaxantinfogyasztás közötti összefüggést az 1990-es évek második felében ismerték fel egy olyan vizsgálatban, amelyben kataraktás betegek és a betegségben nem szenvedők antioxidáns-fogyasztását elemezték [26]. A figyelembe vett antioxidánsok közül csak a lutein és a zeaxantin esetén volt kimutatható protektív hatás: a legkevesebbet és legtöbbet fogyasztók között a betegség kialakulásának kockázatát tekintve kétszeres különbség volt. Ezt később számos hasonló vizsgálat megerősítette. Bár makula-degeneráció esetén a látásjavításra nincs lehetőség, kataraktában szenvedőknél a karotinoidok ilyen jellegű kedvező hatását is leírták. Egy randomizált, kettős vak, placebókontrollos vizsgálatban kataraktás betegek két évig kaptak luteint, tokoferolt vagy placebókészítményt. A három csoport eredményeit összehasonlítva kiderült, hogy a lutein-kezelésben részesülők vizuális teljesítménye javult, E-vitamin esetén stagnálás, placebókezelésben pedig romlás volt megfigyelhető [27].

### *Asztaxantin*

A mikroalgákban és egyes gombákban nagy mennyiségben megtalálható asztaxantin a napjainkban legnépszerűbb – és legaktívabban kutatott – karotinoidok közé tartozik. Bár gyógyszer szintű készítményekben nincs jelen a hazai piacon, számos étrend-kiegészítő összetevői között megtalálható. Világszinten ma még takarmánygyártásra használják nagy volumenben (mintegy ötvenszer meghaladva a humán felhasználást) [8], de a piaci folyamatok a humán, étrend-kiegészítőként történő felhasználás előretörését mutatják.

Az asztaxantin a polárosabb karotinoidok közé tartozik, köszönhetően 2 hidroxil- és 2 ketofunkciójának. Antioxidáns hatása markáns, szinglettoxigén-befogó aktivitása a  $\beta$ -karotinéknál több mint tízszerese [29]. Három sztereoizomerje közül a természetben csak az egyik található meg, ugyanakkor a jobb biohasznosulás érdekében előállított származékok (pl. az asztaxantin-dinátrium-diszukcinát) között mindhárom izomer megtalálható.

Az asztaxantinnal kapcsolatos kutatások középpontjában a kardiovaszkuláris hatások felderítése áll. Bár kézenfekvő az a feltételezés, hogy az antioxidánsok mérséklék az oxidatív folyamatok eredményeként súlyosbodó ateroszklerózist és a szív-érrendszeri mortalitást, az ilyen célú alkalmazás racionalitását csak az E-vitamin és csak egy speciális betegcsoport (veseelégtelenségben szenvedők) esetén igazolták klinikai vizsgálatban [28]. Ugyanakkor tény, hogy a  $\beta$ -karotin kedvező hatását több megfigyeléses vizsgálat alátámasztja – igaz, ezek zömben nem tiszta  $\beta$ -karotint alkalmaztak, és a vegyület hatását nem lehet elkülöníteni az étrend más komponenseinek hatásától.

Az asztaxantinak és származékainak legalaposab-

ban iszkémia-reperfúziós kísérleti állatmodellben kifejtett hatását vizsgálták. Preventív kezelés esetén az infarktus által érintett terület és a károsodás súlyossága kisebb volt, mint a kontroll állatokban. Trombusképződést gátló, gyulladásgátló hatásán kívül antioxidáns aktivitása szintén szerepet játszhat a védő hatásban. Hosszú távú alkalmazás szempontjából az ateroszklerotikus plakkokat stabilizáló, vérnyomást csökkentő, a HDL/LDL arányt javító, inzulinrezisztenciát csökkentő hatása is jelentős lehet [14].

Az asztaxantinnal végzett humán vizsgálatokat áttekintve meglepő lehet, hogy ezek zömét egészséges önkénteseken végezték. Egy részük esetén a végpont (biohasznosulás vagy biztonságosság vizsgálata) ismeretében ez érthető, másoknál a publikáció dátuma vezet közelebb a megoldáshoz. A múlt évtized második felében elvégzett vizsgálatoknál ugyanis szempont lehetett, hogy az étrend-kiegészítők „indikációjának” (jogi szakszóval: egészségre vonatkozó állításának) meghatározásánál előnyt élveznek az egészségeseken nyert adatok. Ez érthető és jogos igény, tekintve, hogy az étrend-kiegészítő nem gyógyszer, és fogyasztóik zöme elvileg egészséges ember. A vizsgálatokban alkalmazott dózis tág határok között (4-100 mg/nap) mozgott.

Az embereken elvégzett vizsgálatok bizonyítékai szerint a vegyület alkalmazása csökkenti az LDL-oxidációt (1,8-21,6 mg/nap, 14 napig adagolva) [30], napi 12-18 mg 12 héten át alkalmazva szignifikánsan csökkenti a trigliceridszintet, növeli a HDL koncentrációját [31], 6 mg-os dózisban 10 napig alkalmazva javítja a vér reológiai tulajdonságait [32], csökkenti a glikált hemoglobin koncentrációját metabolikus szindrómában szenvedőknél (16 mg/nap, 3 hónapon át) [33]. Az eddig elvégzett vizsgálatokban nem derült fény az asztaxantin specifikus mellékhatására.

Az asztaxantin hatását betegcsoportokon is vizsgálták, de a klinikailag releváns végpontokat használó vizsgálatok ritkák. Egy 2008-ban publikált cikkben veseátültetésben szenvedők részvételével, a szív-érrendszeri károsodások kivédésében betöltött jelentőség vizsgálatának tervéről számoltak be [34], de az eredmények a mai napig nem láttak napvilágot.

### *Összefoglalás*

- A jelenlegi piaci súlyukat tekintve legjelentősebb humán alkalmazású karotinoidok a  $\beta$ -karotin, a likopin, a lutein, a zeaxantin és az asztaxantin. A vegyületek hazánkban étrend-kiegészítőként vannak forgalomban.
- Bár antioxidáns hatásuk közös, felhasználási céljuk eltérő: a  $\beta$ -karotin esetén (az A-vitaminpótlást leszámítva) a rákmegelőző, a likopinál specifikusan a prosztatarák rizikóját csökkentő, a lutein és zeaxantin esetében az időskori látásromlást lassító, az

- asztaxantin esetén pedig a szív-érrendszeri központi ajánlások dominálnak, jóllehet eddig még részben hatósági jóváhagyás nélkül.
- A feltételezett hatások bizonyítottsági szintje eltérő. Legmeggyőzőbben a lutein és zeaxantin katarakta- és időskori sárgafoltfajulás-ellenes hatása igazolt, a likopin prosztatarák-megelőző hatásával kapcsolatban vannak (ha nem is nagyon robusztus) bizonyítékok. A  $\beta$ -karotin esetén a rákmegelőző hatás hiányát (egyes esetekben kockázatot növelő hatást) több tanulmány dokumentálja, az asztaxantin esetén pedig a megfelelő adatok hiánya a gátja a racionális, gyógyászati célú alkalmazásnak.
  - Étrend-kiegészítőként a karotinoidokat tartalmazó termékek gyógyászati indikációval egyébként sem forgalmazhatóak, de ajánlásukhoz felhasználhatóak az Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság [European Food Safety Authority (EFSA)] által összeállított, egészségre vonatkozó állítások konszolidált listáján szereplő elemek. Bár az itt szereplő állításoknak még csak töredékéről született hatósági állásfoglalás, a karotinoidokkal kapcsolatos eddigi döntések többnyire negatívak. A legmeglepőbb, hogy nem találták megalapozottnak a lutein és a zeaxantin látásromlás elleni hatását [35, 36], de a likopin [37], a  $\beta$ -karotin [38] és az asztaxantin [39] esetén is negatív döntések sora született.
  - A negatív döntések természetesen nem teszik semmissé a vegyületekkel (legalábbis egy részükkel) kapcsolatos kedvező végkimenetelű vizsgálatokat, azonban rámutatnak arra, hogy a hatásosság, pontosabban a feltételezett ok-okozati összefüggés nem bizonyított a hatáság által elvárt mértékben és módon. Elgondolkodtató ugyanakkor, hogy a szigorú döntésekkel mennyire nincs összhangban ugyanezen termékek minőségbiztosításával kapcsolatos Európai Unió szintű nagyon liberális gyakorlat.
  - Számos ajánlás (köztük a WHO/FAO közös szakértői anyaga) kiemeli ugyanakkor az antioxidáns vegyületeket, köztük karotinoidokat tartalmazó növényi étrend jelentőségét a krónikus betegségek megelőzésében [40]. Ez azonban önmagában nem támasztja alá, hogy az étrend egyes komponensei tisztított, koncentrált formában ugyanezen hatásokat kifejtjenék, és annak ellenére, hogy a leginkább megalapozott alkalmazási területek már kirajzolódtak, az étrendben kisebb-nagyobb mennyiségben jelen lévő karotinoidok valós értékének megismeréséhez vezető út még hosszúnak tűnik.

## IRODALOM

1. Vass I.: A fotoszintézis molekuláris biofizikája. ([http://fotoszintezis.szbk.u-szeged.hu/fototan/fot\\_mol\\_biol/antennak.pdf](http://fotoszintezis.szbk.u-szeged.hu/fototan/fot_mol_biol/antennak.pdf)) – 2. Burton, G.W.: J Nutr. 119(1), 109-11 (1989). – 3. [http://szie.hu/file/tti/archivum/LengyelLaszlo\\_dolgozat.pdf](http://szie.hu/file/tti/archivum/LengyelLaszlo_dolgozat.pdf) – 4. Palozza, P., Luberto, C., Calviello, G., Ricci, P., Bartoli, G.M.: Free Radic Biol Med. 22(6), 1065-73 (1997). – 5. Di Mascio, P., Kaiser, S., Sies, H.: Arch Biochem Biophys. 274(2), 532-8 (1989). – 6. Patrick, L.: Altern Med Rev. 5(6), 530-45 (2000). – 7. OÉTI. RDA értékek. (<http://www.oeti.hu/?m1id=1&m2id=52&m3id=17#pbtm>) – 8. Jaswir, I., Doviendri, D., Fitri, R., Octavianti, F.: J Med Plants Res 5(33), 7119-31 (2011). – 9. Druesne-Pecollo, N., Latino-Martel, P., Norat, T., Barrandon, E., Bertrais, S., Galan, P., Hercberg, S.: Int J Cancer. 127(1), 172-84 (2010). – 10. Jeon, Y.J., Myung, S.K., Lee, E.H., Kim, Y., Chang, Y.J., Ju, W., Cho, H.J., Seo, H.G., Huh, B.Y.: Nutr Cancer. 63(8), 1196-207 (2011). – 11. Yeum, K.J., Ahn, S.H., Rupp de Paiva, S.A., Lee-Kim, Y.C., Krinsky, N.I., Russell, R.M.: J Nutr. 128(11), 1920-6 (1998). – 12. Hansen, L.A., Sigman, C.C., Andreola, F., Ross, S.A., Kelloff, G.J., De Luca, L.M.: Carcinogenesis 21(7), 1271-9 (2000). – 13. Touvier, M., Kesse, E., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.C.: J Natl Cancer Inst. 97(18), 1338-44 (2005). – 14. van Duijnhoven, F.J., Bueno-De-Mesquita, H.B., Ferrari, P., Jenab, M., Boshuizen, H.C. et al.: Am J Clin Nutr. 89(5), 1441-52 (2009). – 15. Kong, K.W., Khoo, H.E., Prasad, K.N., Ismail, A., Tan, C.P., Rajab, N.F.: Molecules. 15(2), 959-87 (2010). – 16. Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C.: J Natl Cancer Inst. 87(23), 1767-76 (1995). – 17. Ilic, D., Misso, M.: Maturitas. 72(4), 269-76 (2012). – 18. Etmnan, M., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 13(3), 340-5 (2004). – 19. Sesso, H.D., Buring, J.E., Norkus, E.P., Gaziano, J.M.: Am J Clin Nutr. 81(5), 990-7 (2005). – 20. Klipstein-Grobusch, K., Launer, L.J., Geleijnse, J.M., Boeing, H., Hofman, A., Witteman, J.C.: Atherosclerosis. 148(1), 49-56 (2000). – 21. Engelhard, Y.N., Gazer, B., Paran, E.: Am Heart J. 151(1), 100 (2006). – 22. Ried, K., Fakler, P.: Maturitas. 68(4), 299-310 (2011). – 23. Ma, L., Lin, X.M.: J Sci Food Agric. 90(1), 2-12 (2010). – 24. Seddon, J.M., Ajani, U.A., Sperduto, R.D., Hiller, R., Blair, N., Burton, T.C., Farber, M.D., Gragoudas, E.S., Haller, J., Miller, D.T.: JAMA. 272(18), 1413-20 (1994). – 25. Ma, L., Dou, H.L., Wu, Y.Q., Huang, Y.M., Huang, Y.B., Xu, X.R., Zou, Z.Y., Lin, X.M.: Br J Nutr. 107(3), 350-9 (2012). – 26. Lyle, B.J., Mares-Perlman, J.A., Klein, B.E., Klein, R., Greger, J.L.: Am J Epidemiol. 149(9), 801-9 (1999). – 27. Olmedilla, B., Granada, F., Blanco, I., Vaquero, M.: Nutrition. 19(1), 21-4 (2003). – 28. Boaz, M., Smetana, S., Weinstein, T., Matas, Z., Gafter, U., Iaina, A., Knecht, A., Weissgarten, Y., Brunner, D., Fainaru, M., Green, M.S.: Lancet. 356(9237), 1213-8 (2000). – 29. Fassett, R.G., Coombes, J.S.: Molecules. 17(2), 2030-48 (2012) – 30. Iwamoto, T., Hosoda, K., Hirano, R., Kurata, H., Matsumoto, A., Miki, W., Kamiyama, M., Itakura, H., Yamamoto, S., Kondo, K.: J Atheroscler Thromb. 7(4), 216-22 (2000). – 31. Yoshida, H., Yanai, H., Ito, K., Tomono, Y., Koikeda, T., Tsukahara, H., Tada, N.: Atherosclerosis. 209(2), 520-3 (2010). – 32. Miyawaki, H., Takahashi, J., Tsukahara, H., Takehara, I.: J Clin Biochem Nutr. 43(2), 69-74 (2008). – 33. Uchiyamah, A., Okada, Y.: J. Clin. Biochem. Nutr. 43(Suppl. 1), 38-43 (2008). – 34. Fassett, R.G., Healy, H., Driver, R., Robertson, I.K., Geraghty, D.P., Sharman, J.E., Coombes, J.S.: BMC Nephrol. 9, 17 (2008). – 35. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lutein and maintenance of normal vision (ID 1603, 1604, further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/>)

pub/2716.htm) – 36. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to lutein in combination with zeaxanthin, and maintenance of normal vision (ID 1606) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2039.htm>) – 37. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lycopene and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1608, 1609, 1611, 1662, 1663, 1664, 1899, 1942, 2081, 2082, 2142, 2374), protection of the skin from UV-induced (including photo-oxidative) damage (ID 1259, 1607, 1665, 2143, 2262, 2373), contribution to normal cardiac function (ID 1610, 2372), and maintenance of normal vision (ID 1827) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2031.htm>) – 38. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta carotene and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 19, 197, 1262, 1460), protection of the skin from UV-induced (including photo-oxidative) damage (ID 178,

197, 1263, 1461, 1968, 2320) and maintenance of the normal function of the immune system (ID 200, 1462) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2021.htm>) – 39. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to astaxanthin and protection of the skin from UV-induced damage (ID 1687, 1979), defence against *Helicobacter pylori* (ID 1686), contribution to normal spermatogenesis (ID 1688), contribution to normal muscle function (ID 1685), and “immune system” (ID 1689, 1919, 1980) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2206.htm>) – 40. Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. World Health Organization, Geneva, 2003.

Csupor, D., Szendrei K.: *More than just pigments – the carotenoids.*

*Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziái Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720*

### **A Dr. Mozsonyi Sándor Alapítvány közleménye**

A Dr. Mozsonyi Sándor Alapítvány a személyi jövedelemadó 1%-os felajánlásaiból idén összesen 106345 Ft-ot kapott.

Az alapítvány kuratóriuma ez úton köszöni mindenkinek a felajánlásokat és egyúttal jelzi, hogy az Alapítvány a pénzeszközeit csak a pályázók jutalmazására fordítja.

*Stampf György*  
kuratóriumi elnök