

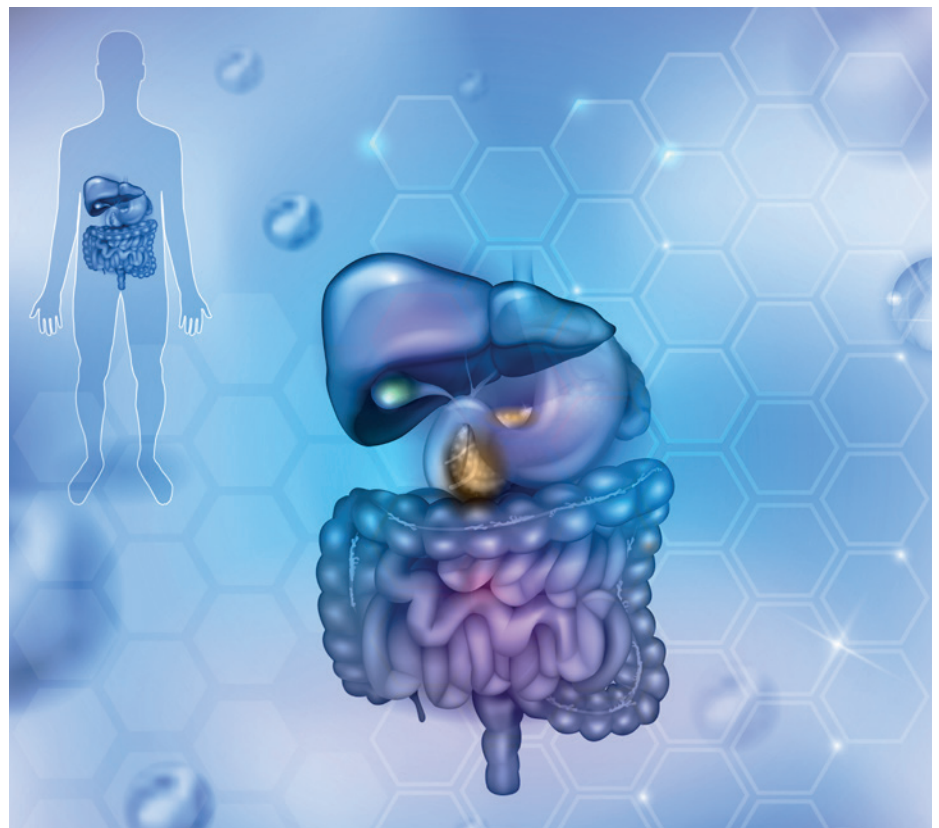
Vztah mezi koncentrací vitamínu C, osou střevo-játra a metabolickým syndromem

Metabolický syndrom (MetS) zahrnuje kardiometabolické faktory, které zvyšují rizika závažných chronických onemocnění. Jedním z problémů u pacientů postižených tímto syndromem je důsledek patologického přejídání: zvýšené množství gramnegativních bakterií ve střevech, které způsobují zánět, zhoršenou funkci střevo-endotoxemii, která ještě dále zhoršuje narušený antioxidační stav, charakteristický pro MetS. Toto téma je aktuální, protože prevalence MetS roste, a je třeba se na tento syndrom dívat i z hlediska dietních požadavků. Existují důkazy, že nízké koncentrace vitamínu C podporují endotoxemii a metabolické dysfunkci osy střevo-játra. Článek, publikovaný v časopise *Redox Biology*,¹ se zabývá touto problematikou a ukazuje důležitost výzkumu zaměřeného na ověření metod léčby endotoxemie, prozánětlivého stavu, který se objevuje nejen u MetS, ale často předchází i závažným metabolickým poruchám jako je diabetes mellitus 2. typu, ale také např. závažné nealkoholické steatohepatitidě.

1. Úvod

MetS je v USA (ale i v jiných rozvinutých zemích) rozšířen na úrovni epidemie a souvisí s epidemií obezity. Jedná se o problém, který vede ke zvýšené prevalenci a závažnosti chronických onemocnění (např. diabetu 2. typu, jaterní steatózy, kardiovaskulárních chorob, cévních mozkových příhod) a předčasných úmrtí. Deficit vitamínu C je v USA velmi častý. U pacientů s MetS a progresí diabetu 2. typu je častá nízká plazmatická koncentrace vitamínu C (VitC). Příčinou je většinou nedostatečný příjem VitC, ale také zvýšená spotřeba askorbátu v reakci s kyselinou chlornou, produkovanou neutrofilů. Článek předkládá důkazy, že nízká koncentrace VitC u pacientů s MetS je způsobena zánětem střev a dysfunkcí střevní bariéry; tyto poruchy jsou způsobeny především nepřiměřeně vysokým energetickým příjmem. Narušená funkce střevní bariéry u pacientů s MetS vede k metabolické endotoxemii zvýšením absorpce bakterií a endotoxinů vzniklých ve střevě (např. lipopolysacharidu, LPS), a zároveň zhoršuje absorpci VitC. Zmíněné mechanismy tak vytvoří začarovaný cyklus, který zhoršuje chronický zánět i oxidační poškození.

Autoři referovaného článku shromáždili výsledky výzkumu, který ukazuje důležitost adekvátní saturace VitC v ose střevo-játra, jelikož lepší stav saturace VitC zřejmě zmírňuje endotoxémii a následnou prozánětlivou reakci. Zmíněné benefity VitC by mohly vést k novým dietetickým strategiím, aby se snížil výskyt MetS, a aby se také zlepšil stav



biodostupnosti vitamínu E (tedy dalšího patologického markeru MetS) a zároveň by tak mohl vzniknout užitečný nástroj k hodnocení funkcí střev a jater.

2. Metabolický syndrom

MetS je stav, při kterém se vyskytují alespoň 3 z 5 rizikových faktorů: hypertenze, hyperglykémie, centrální obezita, hypertriglyceridémie, zvýšená hladina HDL cho-

lesterolu. Přibližně 35 % americké dospělé populace je postiženo MetS. Prevalence MetS se zvyšuje v závislosti na věku, přibližně 18 % mladých dospělých, 34 % dospělých ve věku 40–59 let a 47 % starších dospělých je tímto syndromem postižena. Mnoho pacientů s MetS má subklinický průběh a není tedy léčeno. Rozvoj a progresi tohoto onemocnění lze odvrátit dietními opatřeními.

3. Důsledky nedostatečné suplementace vitamínu C u MetS

Obézní pacienti mají o 5–12 % nižší příjem mikronutrientů a vyšší výskyt neadekvátního složení diety v porovnání se zdravými dospělými osobami. Příklad vitamínu C je 8 % obézních žen a u 13 % obézních mužů nedostatečný. Důležitý problém je interakce antioxidantů u osob s MetS nebo obezitou, a dopad těchto interakcí na funkci střev. Nedostatečná koncentrace VitC u pacientů s MetS přispívá k přerůstání určitých bakterií v tenkém střevě, transcytóze střevních bakterií a vzniku chronického zánětu nízkého stupně. Vstřebávání perorálně aplikovaných vysokých dávek VitC je omezeno kapacitou střevních transportních molekul, přebytek VitC ve střevním lumen může mít potenciální příznivé účinky jak na složení a funkci střevních buněk, tak na mikrobiotu. Střevní mikrobiota je důležitým faktorem. V klinických studiích byly pozorovány příznivé změny ve složení střevních bakterií u osob s MetS po dvouleté konzumaci středomořské stravy. Před nasazením této diety bylo v mikrobiotě pacientů s MetS zvýšené (oproti normě) zastoupení bakterií rodu *Bacteroides*, *Eubacterium* a *Lactobacillus*, zastoupení řady dalších bakterií bylo sníženo. Po dvouleté konzumaci středomořské stravy se složení mikrobioty změnilo směrem k normě, výrazný efekt v tomto směru, i pokud jde o pokles rizikových kardiovaskulárních faktorů (včetně endotoxemie, např. LPS), měly potraviny s vysokým obsahem vitamínu C a E. Složení stravy a příjem VitC má tedy výrazný efekt na složení mikrobioty, endotoxémii i riziko chronických onemocnění. Přežití pacientů, kteří prodělali srdeční příhodu, bylo spojeno s dlouhodobou konzumací středomořské stravy, zejména ovoce a luštěnin, což jsou důležité zdroje VitC.

4. Proč zlepšená koncentrace VitC snižuje endotoxémii u MetS?

4.1. Metabolická endotoxemie

Přerůstání některých bakteriálních kmenů ve střevě pacientů s MetS je komplikace související se zvýšeným množstvím viscerálního tuku; tento faktor zvětšuje riziko endotoxemie a zánětlivého procesu. Aktivace nukleárního faktoru kappa-B (NF- κ B) je podpořena intracelulárně reaktivními sloučeninami kys-



Studie ukazují, že vitamin C může redukovat následky metabolického syndromu, endotoxemii a defekt funkce střevní bariéry.

líku (ROS), a také extracelulárně (LPS aktivuje Toll-like receptor-4, TLR4). Zánět u pacientů s MetS je příčinou i důsledkem prozánětlivé signalizace endotoxin-TLR4, a také díky tvorbě ROS, které zvyšují aktivaci NF- κ B. Za normálních okolností je lipopolysacharid (LPS, tj. endotoxin) absorbován ze střeva mechanismem závislým na chylomikronech. Tento mechanismus chrání střevo před zánětem vyvolaným TLR4 a odděluje LPS od bílých krvinek. Zvýšená absorpce LPS je podporována dietou s vysokým obsahem tuků, která nejen zvyšuje sekreci chylomikronů, ale zvyšuje i dysfunkci střevní bariéry, čímž zvyšuje hladinu cirkulujícího LPS, a potencuje (s endotoxémií asociovaný) zánět. Nízká koncentrace VitC u osob s MetS vede ke zvýšené endotoxémii a vzestupu biomarkerů zánětu. Tato zjištění naznačují interakci mezi antioxidanty a (endotoxinem vyvolaným) zánětem. Studie ukázaly, že i po suplementaci VitC měli pacienti s MetS nižší koncentrace VitC oproti kontrole. V animálních studiích se ukázalo, že endotoxemie vyvolává obezitu a inzulinrezistenci, a že podávání antioxidantů zmírňuje intenzitu zánětlivého procesu ve střevě. Je stále více důkazů, že endotoxemie, zvýšená permeabilita střeva a nealkoholické ztučnění jater (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) spolu kauzálně souvisejí. (Pojem NAFLD je souhrnné označení pro několik chorob: prostá jaterní steatóza, steatohepatitida /NASH/, jaterní fibróza i cirhóza.) Svoji roli v tom hraje porucha bariérové funkce střeva, která podporuje vznik zánětu a endotoxemie. Studie ukázaly, že pacienti (dospělí i děti) s

NAFLD mají zvýšenou hladinu cirkulujícího endotoxinu, která je prediktorem závažnosti onemocnění. Tito pacienti také mají zvýšenou permeabilitu střeva. Vyšetření endotoxemie má tedy značný prognostický význam a snaha ji omezit by měla být součástí terapie.

4.2. Vitamin C a bariérová funkce

Studie ukazují, že VitC může redukovat následky MetS, endotoxémii a defekt funkce střevní bariéry. Zvířata s nedostatkem VitC vykazují zvýšenou endotoxémii spojenou se zánětem jater a dysfunkcí střev spojené se zánětlivými lézemi. Experimentální podávání LPS snižovalo koncentraci VitC v plazmě. To ukazuje vzájemnou provázanost systémové hladiny VitC a endotoxemie. Jak ukázaly studie, podávání VitC ve farmakologických dávkách pacientům se sepsí výrazně zlepšuje jejich stav. Intravenózní (IV) podávání VitC se v současnosti používá k léčbě sepsy a snížení úmrtnosti pacientů se sepsí. Studie ukázaly, že u pacientů se septickým šokem po IV aplikaci VitC došlo k významnému snížení koncentrace prozánětlivých biomarkerů.

4.3. Oxidativní stres a redoxní stav střevní slizniční bariéry

Askorbát reaguje jako antioxidant s kyselinou chlornou, kterou produkují neutrofilové jako antimikrobiální činidlo, prostřednictvím myeloperoxidázy (MPO) Střevní a cirkulující neutrofilové akumulují askorbát, a chrání se tak před myeloperoxidázou (MPO), která je aktivována během bakteriální fagocytózy. MPO

působí jako „askorbát peroxidáza“, která také spotřebovává askorbát. Při MetS dochází k oxidativnímu stresu, jež zvyšuje riziko vzniku NAFLD, a je současně následkem zvýšené zánětlivé reakce, která způsobuje depleci VitC. Nízká koncentrace VitC ve střevě prohlubuje bariérovou dysfunkci a podporuje zánětlivé změny. Fekální koncentrace MPO a kalprotektinu (proteinu, uvolňovaného neutrofilů během zánětu) může sloužit k hodnocení střevního zánětlivého procesu a zároveň k hodnocení terapeutického benefitu suplementace VitC. Přínosem suplementace VitC je zlepšení bariérové střevní funkce, způsobené syntézou kolagenu ve střevě. Součástí této syntézy, pro kterou je nutná přítomnost VitC, je hydroxylace prolinu a lysinu potřebná k zesíťování kolagenu. ROS postupují z lumina střeva do vaskularizované vrstvy střevní stěny. Kyslík reguluje kolonizaci bakteriemi odolnějšími vůči kyslíku, zatímco obligátní anaeroby (např. Firmicutes) jsou luminální. ROS produkované střevním epitelem slouží také k redoxní signalizaci a udržení integrity střevní bariérové funkce. Ve studiích podávání VitC vedlo u pacientů s MetS a NAFLD ke zlepšení redoxní situace ve střevě a normalizaci mikrobioty.

5. Je vitamin C bezpečný?

Za normální plazmatickou koncentraci askorbátu (Asc) se považuje rozmezí přibližně 40–80 mikromolů. IV podávání VitC však může zvýšit koncentraci až stonásobně, protože obchází těsnou regulaci vstřebávání ze střeva. Například po opakovaných denních IV infuzích (7,5 g) bylo dosaženo maximální plazmatické hladiny askorbátu přibližně v úrovni 2 milimolů, podávání vyšších dávek vedlo až k hodnotám 25 milimolů. Navzdory vysokým koncentracím askorbátu nebyly zvýšeny biomarkery oxidativního poškození. Systematický přehled ukázal, že IV podaný VitC je bezpečný, nevyvolává systémový oxidativní distres. Důvodem této skutečnosti je omezená reaktivita askorbátu. Z hlediska farmakoterapie působí vysoké dávky VitC prospěšně, např. jako ochrana zdravých tkání v průběhu chemoterapie onkologických pacientů.

6. Vitamin C, vitamin E a funkce osy střevo-játra

Existence vzájemné interakce antioxidantů v organismu byla objevena již před několika desítkami let. Hladiny Vit C a vi-

taminu E (VitE) jsou vzájemně provázány. Vyplyvá to i ze zjištění, že pokud v plazmě klesá koncentrace VitE, lze suplementací VitC koncentraci VitE zvýšit. VitC zvyšuje biodostupnost VitE nejen tím, že napomáhá jeho recyklaci, ale také svým prospěšným vlivem na funkce osy střevo-játra, potřebné pro metabolismus a transport VitE. Zánětlivý proces a oxidační poškození ve spojení s nízkou koncentrací VitC u osob s MetS zhoršují metabolismus a transport VitE v oblasti osy střevo-játra. Tato zjištění pravděpodobně vysvětlují, proč mají pacienti s MetS vyšší riziko poškození jater, obdobné jako u NAFLD. Deficit VitC je rizikovým faktorem progresu od jaterní steatózy k steatohepatitidě. Zdá se, že antioxidanty jsou kritickým faktorem pro normální funkci osy střevo-játra.

6.1. Oxidační stres vede k depleci vitaminu E

Studie ukázaly, že zvýšený oxidační stres u kuřáků cigaret vede k rychlejšímu poklesu plazmatického VitE. Nízká hladina VitC urychluje eliminaci VitE z plazmy. Suplementace VitC (500 mg 2x denně po dobu 2 týdnů) vrátila metabolismus a plazmatickou hladinu VitE k normě. Podobně jako u kuřáků může deplece VitC u osob s MetS narušit metabolismus VitE, protože biomarkery oxidačního stresu a zánětu jsou u osob s MetS zvýšeny. V jedné studii pacienti s MetS měli nižší plazmatické koncentrace askorbátu, přestože jedli stravu s podobným množstvím VitC jako kontrolní skupina. Ve studiích byla u osob s MetS významně snížena biologická dostupnost VitE. Snížené koncentrace VitC u MetS pravděpodobně přispívají k dalšímu vyčerpání VitE.

6.2. Alfa-karboxyethyl-hydroxychromanol a koncentrace vitaminu E

Paradigma snížené koncentrace VitE u pacientů s MetS nejlépe vystihuje koncept „fyziologické nedostatečnosti“, která je charakterizována narušeným transportem VitE v oblasti osy střevo-játra. Koncentrace VitE je u pacientů s hyperlipidemií obtížné posoudit. Protože VitE je transportován s lipoproteiny a ostatními lipidy, látka „je vázána“ v oběhu. Studie ukazují, že katabolit VitE, alfa-karboxyethyl-hydroxychromanol (alfa-CEHC), může být použit ke sledování cirkulujícího VitE jako spolehlivý biomarker u pacientů s hyperlipidemií. Během kata-

bolismu prochází VitE několika cykly beta-oxidace, což vede k syntéze alfa-CEHC. Proto je důležité udržovat takový příjem VitE, aby byl zaručen jeho dostatečný protizánětlivý efekt. Snížená biologická dostupnost VitE u osob s MetS se projevila nižším vylučováním alfa-CEHC do moče. Měření alfa-CEHC ve spojení s VitE lze použít k vyhodnocení, jak suplementace VitC upravila funkci osy střevo-játra. Nižší hladiny alfa-CEHC u MetS korelují s vyššími koncentracemi C-reaktivního proteinu, IL-10, IL-6 a inzulinu. Tato problematika je důležitá i vzhledem k tomu, že více než 92 % dospělých Američanů má nedostatečný příjem vitaminu E.

7. Shrnutí a budoucí směr výzkumu

Pacienti s MetS mají zpravidla nízkou plazmatickou koncentraci VitC. Tato skutečnost je pravděpodobně způsobena především zánětem střev a dysfunkcí střevní bariéry; ke vzniku těchto patologických procesů přispívá vysoká spotřeba tuku. Bariérová dysfunkce zvyšuje absorpci LPS a způsobuje endotoxémii, jakož i sníženou absorpci VitC, zánět a oxidační stres, který dále snižuje plazmatickou koncentraci askorbátu a VitE. Endotoxemie zhoršuje saturaci organismu askorbátem a zintenzivňuje zánět v oblasti osy střevo-játra, což zvyšuje poptávku po antioxidantech, především VitC a VitE. Budoucí výzkum by se měl zabývat detaily speciálních dietních doporučení pro osoby s MetS. Je třeba uspořádat další studie zkoumající vliv deplece VitC v potravě na změny dysfunkce střevní bariéry, metabolickou endotoxémii a metabolismus VitE v oblasti osy střevo-játra. Výsledky by mohly podpořit stanovení dietních doporučení pro stavy s deficitem VitC, který podporuje endotoxémii a zvyšuje riziko vzniku poruch metabolismu zapříčiněných nedostatečnou ochranou organismu antioxidantně působícími vitaminy. ■

Literatura

1. Traber MG, Buettner GR, Bruno RS. The relationship between vitamin C status, the gut-liver axis, and metabolic syndrome. *Redox Biology* 2019;21:101091. doi.org/10.1016/j.redox.2018.101091.

PharmDr. Marek Lapka,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.