

Oxidatívny stres a kardiovaskulárne ochorenia: možnosti liečby

M. Čaprnda

Súhrn:

Oxidatívny stres je stav spôsobený prevahou prooxidačných faktorov v organizme nad antioxidantnými faktormi. Jeho priamym dôsledkom je poškodenie biologicky významných molekúl v organizme voľnými radikálmi kyslíka a dusíka. Jeden z najvýznamnejších cieľov voľných radikálov predstavujú častice LDL cholesterolu. Oxidovaný LDL cholesterol sa významnou mierou podieľa na rozvoji aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení. Možnosť ovplyvnenia oxidácie LDL cholesterolu je niekoľko; najväčší klinický efekt sa dosiahol redukciami hladiny LDL cholesterolu pomocou statínov. Doterajšie štúdie s podávaním antioxidantov nemali podstatný klinický význam v zmysle redukcie kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Kľúčové slová:

Summary:

Key words:

ÚVOD

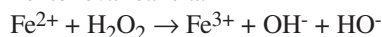
Oxidatívny stres je definovaný ako stav, kedy dochádza k zmene pomeru prooxidačných a antioxidantných faktorov v prospech prvej skupiny. Môže nastať buď nadmernou tvorbou alebo prísunom prooxidačne pôsobiacich látok, alebo nedostatčnou činnosťou antioxidantných systémov. Oxidatívny stres môže potenciálne viesť k poškodeniu organizmu [23].

1. PROOXIDAČNÉ FAKTORY

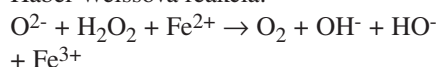
Medzi prooxidačné faktory patria všetky molekuly, ktoré sú schopné spôsobiť oxidáciu iných látok. Zaraďujeme medzi ne najmä radikály - molekuly ktoré obsahujú nespárené elektróny a taktiež aj molekuly, ktoré sú schopné produkovať radikály, alebo svojím katalytickým účinkom napomáhať produkcii radikálov. Do skupiny radikálov patria molekuly odvodené od kyslíka - hydroxylový radikál HO^\cdot , super-

oxidový anión O_2^- a taktiež molekuly odvodené od dusíka - oxid dusnatý NO^\cdot , peroxonitritový radikál $^\cdot\text{ONOO}^-$. Medzi molekuly, ktoré sú schopné priamo produkovať radikály, patrí peroxid vodíka H_2O_2 . Niektoré kovové prvky, pokiaľ sa vyskytujú vo voľnej forme, najmä železo, meď, mangán, kobalt, kadmium, chróm, nikel a zinok, sú schopné katalyticky stimulovať tvorbu voľných kyslíkových radikálov (napríklad železo v Fentonovej a Haber-Weissovej reakcii) [23,35].

Fentonova reakcia:



Haber-Weissova reakcia:



Okrem voľných radikálov odvodených od kyslíka sa v organizme pri oxidatívnom

strese môže tvoriť nadmerné množstvo radikálov odvodených od dusíka. NO , nazývaný tiež endotel derived relaxation factor (EDRF), je molekula radikálového charakteru, kontinuálne syntetizovaná cievnu stenou. NO má schopnosť veľmi rýchlo reagovať s kyslíkovými radikálmi, čím dochádza jednak k poklesu jeho fyziologických koncentrácií, jednak k tvorbe toxického peroxynitritu, schopného spúšťať radikálové reakcie [8,47].

Ďalšiu skupinu prooxidačných faktorov tvoria organické zlúčeniny, napríklad oxidáciou tiolov (cysteín, homocysteín a iné) vznikajúci alkylsulfanylový radikál RS^\cdot . Pri metabolizme tetrachlórmetánu v pečeni vzniká trichlórmetyllový radikál C13C^\cdot . Tieto môžu ďalej reagovať s kyslíkom za vzniku peroxylových radikálov. [16,42]

Na bunkovej úrovni sú zdrojom radikálov mitochondrie, lyzozómy, peroxizómy, endoplazmatické retikulum a cytoplazma-

tická membrána. Voľné radikály sa za fyziologických okolností kontinuálne tvoria v organizme a sú pod kontrolou antioxidantných systémov. Kyslíkové a dusíkové radikály zohrávajú dôležitú fyziologickú funkciu v imunitnom systéme pri inaktivácii a degradácii patogénu, NO má taktiež úlohu pri relaxácii hladkého svalstva, inhibíciu agregácie a adhérence trombocytov a pri raste buniek hladkého svalstva [37].

2. ANTIOXIDAČNÉ MECHANIZMY

Antioxidačné mechanizmy tvoria protiváhu prooxidácnym faktorom a chránia organizmus pred oxidatívnym stresom. Rozdeľujeme ich na preventívne antioxidanty, ktoré zabráňujú tvorbe voľných radikálov, vychytávače voľných radikálov (tzv. scavengery), ktoré odstraňujú už vzniknuté voľné radikály, a reparačné enzýmy, ktoré vychytávajú a opravujú už poškodené molekuly. Podľa molekulovej hmotnosti delíme antioxidanty na nízkomolekulové a vysokomolekulové [37].

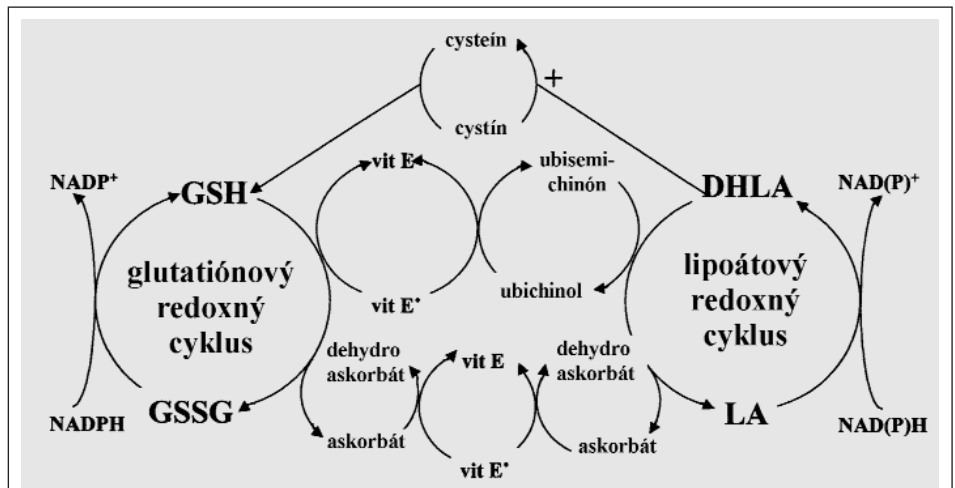
Antioxidačne pôsobiace látky musia spĺňať nasledovné kritériá:

- musia byť v organizme v dostatočnej koncentrácii
- musia reagovať s voľnými kyslíkovými a dusíkovými radikálmi
- výsledný produkt reakcie nesmie byť toxický ako odstraňovaný radikál.

2. 1. Nízkomolekulárne antioxidačné mechanizmy

Do tejto skupiny zaraďujeme intracelulárne sa vyskytujúce látky, najmä glutatión, ubichinón a kyselinu lipoovú, z extracelulárnych antioxidantov najmä kyselinu askorbovú (vitamín C) a alfa-tokoferol (vitamín E). Taktiež sem zaraďujeme karotenoidy, nikotínamid, kyselinu močovú a mnohé iné látky.

Glutatión (GSH) je tripeptid, zložený z troch neesenciálnych aminokyselín glycínu, L-cysteínu a kyseliny L-glutámovej, obsahujúci γ -amidovú väzbu. Je hojne rozšírený v živočíšnych a rastlinných tkanivách a mikroorganizmoch a je najčastejšie sa vyskytujúcim intracelulárnym tiolom. Zúčastňuje sa priamo alebo nepriamo mnohých biologických procesov. Jeho oxidoredukčná funkcia je nenahraditeľná pri syntéze a degradácii proteínov, produkcii deoxynukleotidových prekursorov DNA, regulácii účinku enzýmov a génovej expresie a ochrane buniek pred reaktívnymi formami kyslíka a voľnými radikálmi. Glutatión sa podieľa na likvidácii voľných



Obr. 1. Antioxidačné faktory a ich vzájomné reakcie. GSH - glutatión, GSSG - oxidovaný glutatión, LA - kyselina lipoová, DHLA - redukovaná kyselina lipoová.

radikálov priamo cez GSH-peroxidázy a GSH-transferázy, a taktiež nepriamo cez regeneráciu ďalších antioxidantov, ako sú tokoferol a kyselina askorbová [40,45,46,61].

Ubichinón (koenzým Q) je priamo zapojený do tzv. dýchacieho reťazca ako komponent sukcinyldehydrogenázového komplexu v mitochondriách. Antioxidačná schopnosť koenzýmu Q sa uskutočňuje buď priamo reakciou s peroxylovým, alkoxylovým radikálom, v redukovanej forme reaguje so superoxidom, lipidovým radikálom, peroxylovým radikálom alebo nepriamo regeneráciou tokoferolu [10,16].

Antioxidačná aktivita kyseliny alfa-lipoovej spočíva v priamej reakcii s voľnými radikálmi (nie je však citlivá voči H_2O_2 a O_2^-), vo väzbe iónov prechodných kovov a v regenerácii iných antioxidantov (askorbát, semiubichinol, oxidovaný glutatión a alfa-tokoferol). Okrem kyseliny lipoovej sa antioxidačnými účinkami vyznačujú aj iné tiolové zlúčeniny - tiomočovina, dimetyltiomočovina [10].

Kyselina askorbová (vitamín C) je potrebná ako kofaktor niektorých enzýmov, ale jej najvýznamnejšou funkciou je funkcia reduktanta. Jej schopnosť redukovať trojmocné železo Fe^{III} na dvojmocné Fe^{II} je základnou podmienkou na resorpciu železa. Tiež redukuje z ceruloplazmínu uvoľnený atóm medi Cu^{II} na Cu^I , ktorý sa transportuje do buniek, kde sa prenáša do proteínov. Kyselina askorbová funguje ako scavenger superoxidového a peroxidového aniónu, organických radikálov kyslíka i dusíkových radikálov. Zapojená je taktiež do regenerácie alfa-tokoferolu. Antioxidač-

ný účinok kyseliny askorbovej obmedzuje prítomnosť iónov prechodných kovov, kedy sa kyselina askorbová rýchlo oxiduje na semidehydroaskorbát, ktorý môže pôsobiť prooxidáčne [10].

Alfa-tokoferol (vitamín E) je názov skupiny látok, ktorú tvorí zmes ôsmich derivátov, vykazujúcich aktivitu alfa-tokoferolu, ktorý je najúčinnnejšou formou. Najvyšší výskyt tohto antioxidantu je v tukovom tkanive. Alfa-tokoferol má schopnosť zastavovať radikálové reťazové reakcie (napr. reakciou s peroxylovým radikálom $ROO\cdot$) alebo priamo vychytáva napr. hydroxylový radikál $HO\cdot$. Vzniká tak tokoferolový radikál, ktorý sa regeneruje redukciou askorbátom, glutatiónom alebo ubichinolom späť na tokoferol [10,13].

2. 2. Vysokomolekulárne antioxidačné mechanizmy

Do tejto skupiny zaraďujeme jednak neenzýmové proteíny, ako je transferín a laktoferín, ktoré viažu trojmocné železo Fe^{III} , ceruloplazmín transportujúci atómy medi Cu^{II} a albumín, ktorý má schopnosť viazať na seba Cu^{II} , hem???, a ďalšie kovy. Ich význam spočíva v obmedzení výskytu voľných foriem kovov, a tým k zníženiu ich katalytického účinku na tvorbu voľných kyslíkových radikálov [16].

Enzymové antioxidačné mechanizmy sú lokalizované najmä intracelulárne. K najvýznamnejším z nich patrí GSH-peroxidáza, ktorá sa podieľa na odstraňovaní voľných radikálov za pomoci glutatiónu. Existujú dva typy GSH-peroxidázy: typ závislý a typ nezávislý od selénu. GSH-

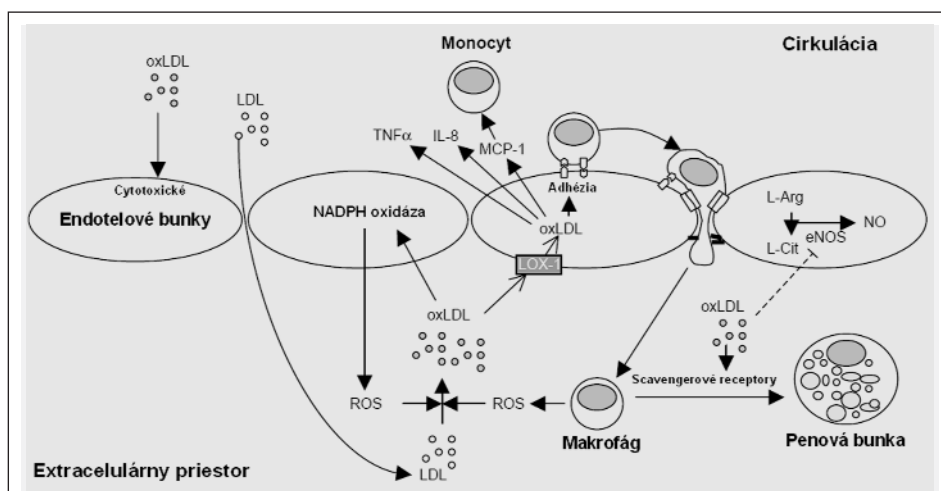
peroxidáza je hlavný antioxidantný enzým v mitochondriách, zodpovedný za odbúranie peroxidu vodíka, nakoľko mitochondriálny matrix neobsahuje katalázu [10,41].

Ďalšie významné antioxidantne pôsobiace enzýmy sú superoxididizmutáza, kataláza a v poslednej dobe intenzívne skúmaná paraoxonáza. Superoxididizmutáza je metaloenzým obsahujúci meď a zinok (typ 1), alebo mangán (typ 2). Jej úlohou je odbúranie voľného superoxidového aniónu O_2^- . Kataláza sa nachádza v zvláštnych organelách buniek, najmä pečene a erytrocytov, nazývaných peroxizómy. Katalyzuje rozklad peroxidu vodíka H_2O_2 na H_2O a O_2 . Obsahuje v molekule naviazaný trojmocný atóm železa Fe^{III} [10]. Paraoxonáza je enzým asociovaný s HDL-cholesterolom, ktorý zabráňuje oxidácii lipoproteínov, inhibuje formovanie a aktivitu oxidovaných LDL častíc [57].

3. KLINICKÉ NÁSLEDKY OXIDATÍVNEHO STRESU

Následkom oxidatívneho stresu môže vzniknúť poškodenie organizmu. Voľné radikály môžu v organizme reagovať s biologickými molekulami (sacharidy, lipidy, proteíny, DNA), narušovať ich štruktúru a funkciu a týmto mechanizmom poškodzovať ktorúkoľvek z bunkových organel. V tomto procese medzi najvýznamnejšie patrí práve peroxidácia fosfolipidov bunkových membrán a lipoproteínov.

Voľné radikály vstupujú do reakcie s molekulami lipoproteínov (najmä lipoproteínov s nízkou hustotou - LDL), pričom vznikajú tzv. oxidované LDL častice (oxLDL). Poškodené lipoproteíny nie sú schopné väzby na receptory pečeneových buniek a cirkulujú v krvi, čo im umožňuje lepší prenik do steny ciev. Navyše bolo dokázané, že oxidácia zvyšuje afinitu LDL častice k extracelulárnemu matrixu [68], čo prispieva k retencii oxLDL v intime a následnému formovaniu aterosklerotických lézií. Ďalší krok vo vývoji aterosklerotickej lézie predstavuje akumulácia oxLDL v makrofágoch za tvorby tzv. penových buniek, ktoré vyplňajú väčšinu aterosklerotického plátu. Okrem kumulácie v makrofágoch má oxLDL aj prozápalové účinky a stimuluje chemotaxiu monocytov do postihnutej cievnej steny [7,54]. Taktiež bolo dokázané, že oxLDL dokážu in vitro stimulovať NADPH-oxidázu a následné uvoľnenie superoxidového aniónu z endotelových



Obr. 2. Efekt oxidovaného LDL na formáciu aterosklerotického plátu. Bodkované čiary predstavujú inhibičný efekt. eNOS - endotelová NO syntáza, IL-8 - interleukín-8, L-Arg - L-arginín, L-Cit - L-citrullín, LOX-1 - receptor pre oxidovaný LDL, oxLDL - oxidovaný LDL, MCP-1 - monocytový chemoatraktantový proteín-1, NO - oxid dusný, ROS - voľné kyslíkové radikály, $TNF\alpha$ - tumor nekrotizujúci faktor alfa.

buniek [26], vytvárajúc tak prostredie na ďalšiu oxidáciu LDL.

Proaterogénny účinok oxidovaných lipoproteínov potencie aj inhibičný vplyv na produkciu NO. Reakciou NO s kyslíkovými radikálmi ďalej klesá koncentrácia NO a tvorí sa množstvo peroxynitritu, schopného spúšťať ďalšiu kaskádu lipoperoxidácie [8]. Počas lipoperoxidácie vzniká tiež množstvo sekundárnych produktov (epoxydy, aldehydy, 4-hydroxyalkenaly, izoprostány), ktoré majú schopnosť chemicky poškodzovať endotel a tak iniciovať proces aterogenézy [6].

4. MOŽNOSTI ZNIŽOVANIA OXIDOVANÉHO LDL

Zníženie množstva oxidovaného LDL by mohlo znamenať užitočný prístup na prevenciu aterosklerózy. Tento efekt by sa mohol dosiahnuť: (1) redukciou oxidatívneho stresu a následným znížením oxidácie LDL; (2) znížením hladiny LDL a tým znížením množstva substrátu na oxidáciu; (3) kombináciou zníženia hladiny oxidatívneho stresu a LDL.

4. 1. Znížovanie hladiny oxidatívneho stresu

Oxidatívna teória rozvoja aterosklerózy viedla k hypotéze, že inhibícia oxidácie LDL by mohla zabrániť rozvoju aterosklerotického postihnutia ciev. Sľubné výsledky sa získali z experimentálnych štúdií na zvieracích modeloch: antioxidanty dokáza-

li zlepšiť vazodilatačnú funkciu endotelu u kráľíkov kŕmených potravou bohatou na cholesterol [2,33] a u potkanov s diabetes mellitus [34]; po podávaní silných antioxidantov ako alfa-tokoferol, probukol a N,N-difenyl-1,4-fenyléndiamín došlo k redukcii aterosklerózy v experimentálnych modeloch [11,36,53,64]. Nie je však celkom jasné, či sa tieto výsledky nedosiahli aj inými efektmi na bunky ako prevencia oxidácie LDL; ukázalo sa, že schopnosť chrániť LDL pred oxidáciou nie vždy zodpovedá antiaterosklerotickému efektu daného antioxidantu [19,31].

Na rozdiel od pozitívnych výsledkov získaných s alfa-tokoferolom v experimentálnych štúdiách, výsledky pozorované na ľuďoch boli nejednoznačné. Alfa-tokoferol nepreukázal pozitívne účinky na mikrovaskulárnu funkciu u hypercholesterolemických pacientov [43], ani keď bol podávaný v kombinácii s ďalšími antioxidantami (kyselina askorbová a betakarotén) [20]. Tieto výsledky však môžu byť ovplyvnené metodológiou - rôznej výber populácie, iná lokalizácia študovaných ciev. Niektoré štúdie ukázali pozitívnejšie výsledky, keď alfa-tokoferol dokázal zlepšiť vazodilatačnú funkciu endotelu [27,39]. Hľadali sa vysvetlenia pre rozdiely vo výsledkoch v štúdiách na zvieracích modeloch a klinickými štúdiami; jeden z možných dôvodov je, že zvieracie štúdie skúmali väčšinou včasné štádiá aterosklerotického procesu, kým klinické štúdie boli zamerané

na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo pacientom, ktorí boli dlhý čas exponovaní rizikovým faktorom aterosklerózy. Z toho by vyplývalo, že antioxidanty by boli menej efektívne pri progresii aterosklerózy.

Epidemiologické štúdie dokázali, že zvýšený príjem antioxidantných vitamínov v diéte bol asociovaný z nižším rizikom kardiovaskulárnych ochorení [17,49,55,65]. Napriek tomu randomizované štúdie s antioxidantmi nemali jednoznačne pozitívne výsledky. Niektoré štúdie ukázali, že antioxidanty majú mierny účinok na regresiu aterosklerotickej lézie [30,38,59] a štúdia CHAOS (Cambridge Heart AntiOxidant Study) preukázala redukciu nefatálneho infarktu myokardu u pacientov liečených alfa-tokoferolom [66]. Ďalšie štúdie s alfa-tokoferolom [21,29,71] alebo betakaroténom [28,51] však nepotvrdili pozitívny efekt antioxidantov na rozvoj a priebeh aterosklerózy a kardiovaskulárne príhody. Rovnako aj nedávna štúdia HPS (Heart Protection Study), skúmajúca efekt kombinácie antioxidantov (600mg alfa-tokoferolu, 250mg kyseliny askorbovej a 20mg betakaroténu denne) oproti placebo na kardiovaskulárnu mortalitu a výskyt kardiovaskulárnych príhod u vysokorizikových pacientov, nedokázala žiadny pozitívny účinok [24].

Tieto protichodné zistenia však neznamenajú, že hypotéza o antioxidantoch je a priori nesprávna. Ako sme už spomenuli hore, podávanie antioxidantov by malo začať veľmi skoro pri rozvoji aterosklerózy, aby mohlo mať pozitívny efekt. Väčšina klinických štúdií prebehla na pacientoch s rozvinutou ICHS alebo na pacientoch s dlhodobou expozíciou rizikovým faktorom ICHS. U týchto pacientov už bola ateroskleróza pravdepodobne v štádiu, v ktorom podávanie antioxidantov mohlo mať len minimálny efekt. Sú potrebné ďalšie štúdie na mladých dospelých s dlhotrvajúcim follow-upom, ktoré by objasnili, či podávanie antioxidantov zohráva pozitívnu rolu v prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Alternatívne vysvetlenie pre nedostatočný efekt antioxidantov v klinických štúdiách by mohlo byť, že použité látky boli nedostatočne účinné alebo nedostatočne prenikali cez cievnú stenu. Suboptimálne dávky alebo znížená biologická dostupnosť môžu taktiež znižovať efekt antioxidantov; napriek tomu štúdia HPS sledovala podávanie vyšších dávok

alfa-tokoferolu, ako boli dávky asociované s redukciami kardiovaskulárnych príhod v observačných štúdiách, ktoré spôsobili zdvojnásobenie plazmatických koncentrácií antioxidantov [24]. Na definitívne potvrdenie alebo vyvrátenie úlohy antioxidantov v rozvoji aterosklerózy a prevencii kardiovaskulárnych príhod budú potrebné ďalšie štúdie s účinnejšími antioxidantmi.

4. 2. Znižovanie hladiny LDL cholesterolu

Zníženie hladiny LDL cholesterolu a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu pomocou nefarmakologických a farmakologických opatrení poskytuje alternatívnu cestu na zníženie hladiny oxidovaného LDL. Nízko-tuková diéta u králikov dokázala znížiť hladiny voľných kyslíkových radikálov a akumuláciu oxLDL v aterosklerotických plakoch [1]. U mužov, ktorým dostávali nízko-tukovú diétu a zároveň boli vystavení fyzickej záťaži, došlo k výraznému zlepšeniu hladiny oxidatívneho stresu [56]. Zmena životného štýlu sama osebe môže ovplyvniť oxidatívny stres, diétne opatrenia však nemusia byť dostatočné na dosiahnutie odporúčaných hladín LDL cholesterolu, preto sa musí zväziť i farmakologická intervencia.

Lieky prvej voľby na zníženie hladiny LDL cholesterolu sú statíny, nakoľko sú dobre tolerované a ich efekt je dobre preukázaný. Statíny je k dispozícii viacero a ich efektivita v znižovaní hladiny LDL je rôzna [32,50]. Veľké klinické štúdie so statínmi opakovane dokázali ich účinok na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod [15,25,58,60,62,63,67].

Niektoré štúdie dokázali, že statíny okrem zníženia hladiny LDL cholesterolu môžu modifikovať veľkosť, zloženie a distribúciu LDL častíc. Navyše, statíny dokázali znížiť koncentráciu malých denzných LDL častíc a zvýšiť ich veľkosť. Týmto efektom statíny dokážu znížiť náchylnosť LDL častíc na oxidáciu [12,18,44,52].

Statíny dokážu ovplyvniť aj hladiny ďalších lipoproteínov, ktoré ovplyvňujú oxidatívny stres a aterogenézu. Zvýšenie hladiny HDL cholesterolu pri podávaní statínov [3,50] by mohlo prispievať k reverznému transportu cholesterolu. Štúdie so simvastatínom a rosuvastatínom dokázali okrem zníženia hladiny LDL cholesterolu taktiež pokles triglyceridov a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu [4,5].

4. 3. Znižovanie hladiny oxidatívneho stresu aj LDL cholesterolu

Keďže statíny znižujú hladiny LDL a antioxidanty znižujú oxidatívny stres, kombinácia týchto dvoch postupov by mohla ešte výraznejšie znížiť oxidáciu LDL cholesterolu a následne riziko kardiovaskulárnych príhod. Napriek tomu niekoľko štúdií, ktoré sledovali kombinované podávanie týchto látok, prinieslo nejednoznačné výsledky. Neunteufl so spolupracovníkmi dokázali pozitívny vplyv kombinácie statínu a alfa-tokoferolu na vazodilatačnú odpoveď brachiálnej artérie [48], výsledky nedávnej štúdie HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) však ukázali zníženie pozitívneho efektu simvastatínu a niacinu na progresiu aterosklerotických lézií pri kombinovanej terapii s antioxidantmi (kombinácia 800 IU alfa-tokoferolu, 1000mg kyseliny askorbovej, 25mg betakaroténu, 100ug selénu) [9]. Tieto štúdie však obsahovali relatívne malý počet pacientov; veľká klinická štúdia HPS však ukázala, že podávanie antioxidantov nemalo žiadny efekt na bezpečnosť a efektivitu terapie statínom [24,25].

Statíny sú schopné samy o sebe znižovať hladinu oxidatívneho stresu; táto ich vlastnosť je len čiastočne vysvetliteľná znížením hladiny LDL cholesterolu. Existuje viacero mechanizmov, ktoré by vysvetľovali tento efekt. Atorvastatín dokázal znížiť angiotenzínom-II indukovanú produkciu superoxidového aniónu cez NADPH-oxidázu v izolovaných potkaních bunkách hladkých svalov ciev a takisto u potkanov in vivo [69,70]. Statíny taktiež dokázali znížiť produkciu superoxidu závislú na NADPH v kultúre monocytov [14]. Tento efekt statínov by mohol byť klinicky významný, nakoľko sa predpokladá, že NADPH-oxidáza predstavuje hlavný zdroj superoxidu v koronárnych artériách a jej aktivita je zvýšená u pacientov s ICHS [22]. Experimentálne štúdie s ľudskými endotelovými bunkami dokázali, že statíny inhibujú expresiu NADPH-oxidázy stimulovalú oxLDL a následnú produkciu superoxidových aniónov.

5. ZÁVER

Oxidatívny stres predstavuje významný patomechanizmus aterosklerózy. Oxidované LDL častice sú zodpovedné za rozvoj aterosklerotických plátov, endotelovej dysfunkcie a majú taktiež prozápalový efekt. Klinické štúdie skúmajúce schopnosti

antioxidantov zabrániť progresii aterosklerózy a kardiovaskulárnym príhodám mali nejednoznačné výsledky a je nepravdepodobné, že antioxidanty by dokázali nahradiť statíny v prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Statíny opakovane dokázali znížiť riziko kardiovaskulárnych príhod a tento ich pozitívny efekt sa pripisuje najmä efektívite v znižovaní LDL cholesterolu. Okrem toho sa nedávno dokázalo, že statíny dokážu samy o sebe znižovať oxidatívny stres a náchylnosť LDL častíc na oxidáciu; tieto efekty môžu taktiež čiastočne prispievať ku klinickým benefitom statínovej terapie.

Literatúra

- Aikawa M, Sugiyama S, Hill CC et al. Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390-6.
- Anderson TJ, Matz J, Ferns GA et al. Vitamin E reverses cholesterol-induced endothelial dysfunction in the rabbit coronary circulation. *Atherosclerosis* 1994;111:39-45.
- Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR et al. Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis* 2002;164:361-9.
- Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046-51.
- Ballantyne CM, Tuomilehto J, Southworth H et al. Efficacy of rosuvastatin in patients with the 'metabolic syndrome'. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A151.
- Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996; 20(5): 707-727.
- Berliner JA, Territo MC, Sevanian A et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990;85:1260-6.
- Briffen MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator. *J Intern Med* 1999; 245(4): 315-327.
- Brown BG, Zhao X-Q, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
- Bruckdorfer KR. Antioxidants, lipoprotein oxidation and arterial function. *Lipids* 1996; 31: S83-85.
- Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypercholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7725-9.
- Caslake MJ, Stewart G, Day S et al. Rosuvastatin normalises atherogenic levels of ApoB-containing lipoprotein subfractions. *Int J Clin Pract* 2002;124:8.
- Catapano AL. Antioxidant effects of flavonoids. *Angiology* 1997; 48(1): 39-44.
- Delbosco S, Morena M, Djouad F et al. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1-derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:611-7.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *J Am Med Assoc* 1998;279: 1615-22.
- Đuračková Z, Bergendi L. : Volné radikály a antioxidanty v medicíne II. Slovac Academic Press, 1999, s. 315.
- Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992;3:194-202.
- Forster LF, Stewart G, Bedford D et al. Influence of atorvastatin and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in moderate combined hyperlipidemic subjects with low VLDL and LDL fractional clearance rates. *Atherosclerosis* 2002;164:129-45.
- Fruebis J, Bird DA, Pattison J et al. Extent of antioxidant protection of plasma LDL is not a predictor of the antiatherogenic effect of antioxidants. *J Lipid Res* 1997;38:2455-64.
- Gilligan DM, Sack MN, Guetta V et al. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1611-7.
- GISSI Prevenzione Group. Dietary supplementation with n - 3 polyunsaturated fatty acids and Vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
- Guzik TJ, Kapelak B, Guzik B et al. Mechanisms of increased vascular superoxide generation in human coronary arteries from patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl): 297.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals Biology and Medicine*. Clarendon press, Oxford, 1993, s. 59.
- Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
- Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7- 22.
- Heinloth A, Heermeier K, Raff U et al. Stimulation of NADPH oxidase by oxidized low-density lipoprotein induces proliferation of human vascular endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1819-25.
- Heitzer T, Yla Herttuala S, Wild E et al. Effect of Vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:499-505.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002;106:1453-9.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *J Am Med Assoc* 1995;273: 1849-54.
- Chang MY, Sasahara M, Chait A et al. Inhibition of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in the nonhuman primate by probucol. II. Cellular composition and proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1631-40.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES) study. *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
- Kearney Jr JF, Gaziano JM, Xu A et al. Dietary antioxidants preserve endothelium-dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11880-4.
- Keegan A, Walbank H, Cotter AM et al. Chronic Vitamin E treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation on diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995;38:1475-8.
- Khanna S. Thiol antioxidants: protection against oxidative stress and redox regulation of cellular responses. *Kuopio University Publications C. Natural and Environmental Sciences* 109, 2000, s. 75.
- Kita T, Nagano Y, Yokode M et al. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5928-31.
- Kráľová J, Vacula I. Oxidačný stres - rizikový faktor aterosklerózy. *Všeobecná angiológia* 2002; 2 (3): 141-143.
- Kritchevsky SB, Shimakawa T, Tell GS. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Circulation* 1995;92:2142-50.
- Kugiyama K, Motoyama T, Doi H et al. Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1512-5518.
- Lietava J, Dukát A, Čaprná M et al. Risk profile in Slovak females with symptomatic ischemic heart disease: lack of association between homocysteine and glutathione. *Atherosclerosis* 2001; 2 (2): 126
- Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J*. 1999;13: 1169-1183
- Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(S2): S65-72.
- McDowell IF, Brennan GM, McEneny J et al. The effect of probucol and Vitamin E treatment on the oxidation of low-density lipoprotein and forearm vascular responses in humans. *Eur J Clin Invest* 1994;24:759-65.
- McKenney JM, McCormick LS, Schaefer EJ et al. Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001;88: 270-4.
- Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983;52:711-760.
- Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem*. 1988;263:17205-17208.
- Minotti G, Aust SD. The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron (II) and hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1987; 262(3): 1098-1104.
- Neunteufl T, Kostner K, Katzenschlagler R et al. Additional benefit of Vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 711-6.
- Nyssonen K, Parvainen MT, Salonen R et al. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *Br Med J* 1997;314:634-8.
- Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303-28.
- Omenn GS, Goodman CE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and Vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
- Olvos JD, Shalurova I, Freedman DS et al. Effects of pravastatin treatment on lipoprotein subclass profiles and particle size in the PLAC-I trial. *Atherosclerosis* 2002;160:41-8.
- Parker RA, Sabrah T, Cap M et al. Relation of vascular oxidative stress, alpha-tocopherol, and hypercholesterolemia to early atherosclerosis in hamsters. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 349-58.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG et al. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2995-8.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
- Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002;106:2530-2.
- Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173: 1-12
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Salonen JT, Nyssonen K, Salonen R et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study: a randomized trial of the effect of Vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000;248:377-86.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Sen CK. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 660-672
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Sparrow CP, Doebber TW, Olszewski J. et al. Low density lipoprotein is protected from oxidation and the progression of atherosclerosis is slowed in cholesterol-fed rabbits by the antioxidant N,N'-diphenyl-phenylenediamine. *J Clin Invest* 1992;89:1885-91.
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al. Randomised controlled trial of Vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Wang X, Greilberger J, Ratschek M et al. Oxidative modifications of LDL increase its binding to extracellular matrix from human aortic intima: influence of lesion development, lipoprotein lipase and calcium. *J Pathol* 2001;195:244-50.
- Wassmann S, Laufs U, Baumer AT et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450-7.
- Wassmann S, Laufs U, Muller K et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:300-5.
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.

MUDr. Martin Čaprná

II. Interná klinika FNsP LFUK, Bratislava