

# Vitamíny

Biochemický ústav LF MU

E.T. 2013

# Vitaminy

Nedostatek:  
Hypovitaminóza  
Avitaminóza

Esenciální složky potravy

## Klasifikace

Rozpustné v tucích  
(lipofilní)

A,D,E,K

1911-Prvními nemocemi, jejichž příčina byla hledána v avitaminóze, byly xeroftalmie (šeroslepost), beri-beri a kurděje; hypotetické vitaminy byly označeny A, B a C.

Rozpustné ve vodě  
(hydrofilní)

Vitamíny skupiny B

L-askorbát

Listová kyselina

Pantothenová kyselina

Biotin

# Obecné příčiny hypovitaminóz

- Nedostatečný příjem v potravě
- Porucha absorpce v trávicím traktu
- Porucha utilizace
- Zvýšená spotřeba vitamínu
- Zvýšená degradace nebo exkrece

Hypovitaminóza může být subklinická (bez klinických projevů) nebo provázená klinickými příznaky

Avitaminózy se ve vyspělých zemích prakticky nevyskytují

# Vyjádření koncentrace

V mg ( $\mu\text{g/l}$ ), nmol/l nebo IU

IU (International unit) – užití ve farmakologii, je mírou množství látky, která vyvolá určitý biologický efekt

(není identická s IU pro enzymy)

Např. Vitamin A : 1 IU je biologicky ekvivalentní 0.3  $\mu\text{g}$  retinolu nebo 0.6  $\mu\text{g}$  beta- karotenu

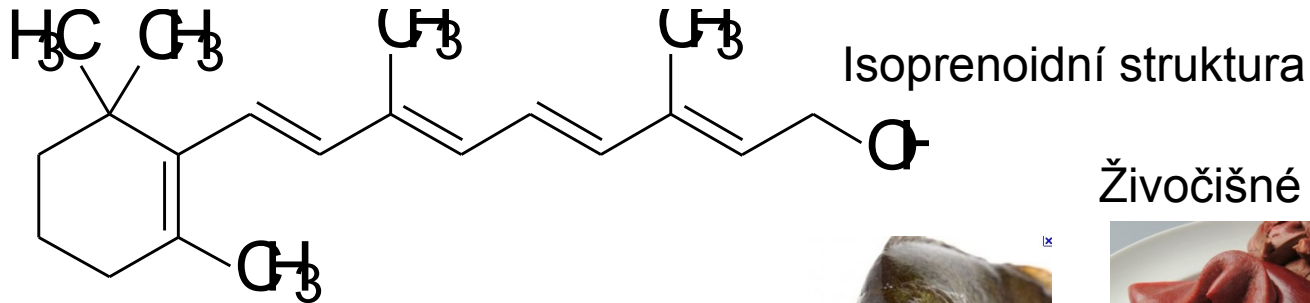
## Lipofilní vitaminy

Jsou resorbovány společně s lipidy (formou chylomikronů).

Při poruchách resorpce lipidů je jejich příjem snížen

Ukládají se v těle (i v přebytku), vyšší dávky mohou být toxické

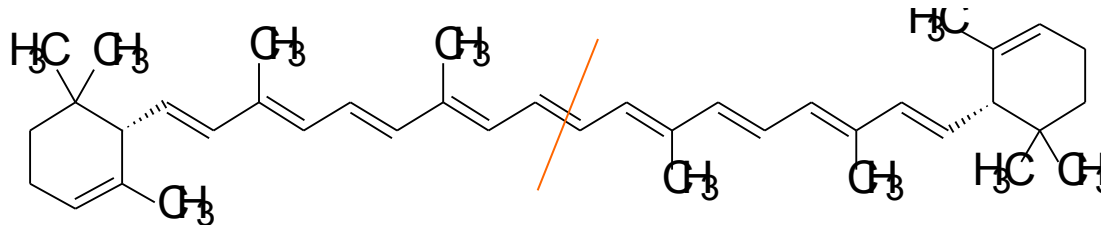
# Vitamin A (Retinol )



Živočišné potraviny



Vzniká též z  $\beta$ -karotenu oxidačním štěpením (přítomný v zelenině a ovoci)

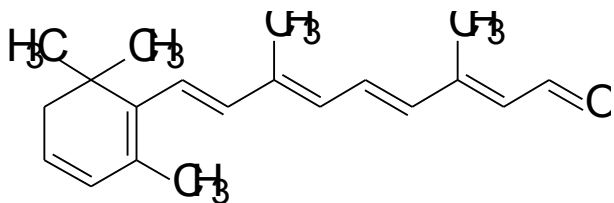


Stanovení: nejčastěji HPLC

Koncentrace v plazmě 2,40-3,23  $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$

# Proč potřebujeme retinol

a) Aldehyd **retinal** je součástí rhodopsinu v tyčinkách a čípcích sítnice oka



DDD 1 mg

b) Kyselina retinová je potřebná pro regulaci exprese genů - podporuje **růst**, a správný vývoj buněk zejména sliznic, kostí a krvevotvorby.

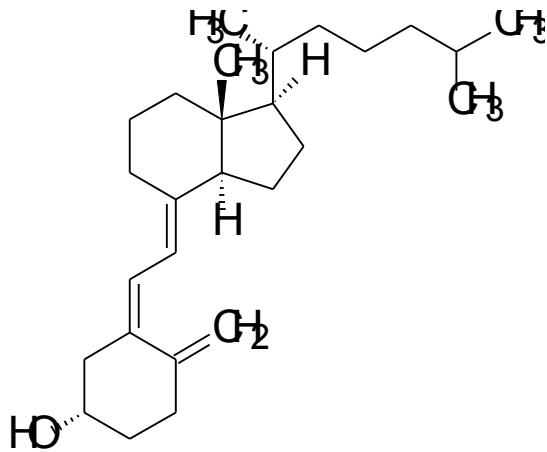
Vysoké dávky jsou toxické (dlouhodobé denní dávky 10x vyšší než doporučené nebo jednorázově 100x vyšší dávka – jen při užívání lékových forem nebo denní konzumace jater (polárníci ?)

Karotenoidy se předávkovat nelze

Příznaky deficitu: šeroslepost, xeroftalmie (vysychání a rohovatění spojivek).

Zvýšené riziko infekce.

## Vitamin D<sub>3</sub>, (kalciol, cholekalciferol)



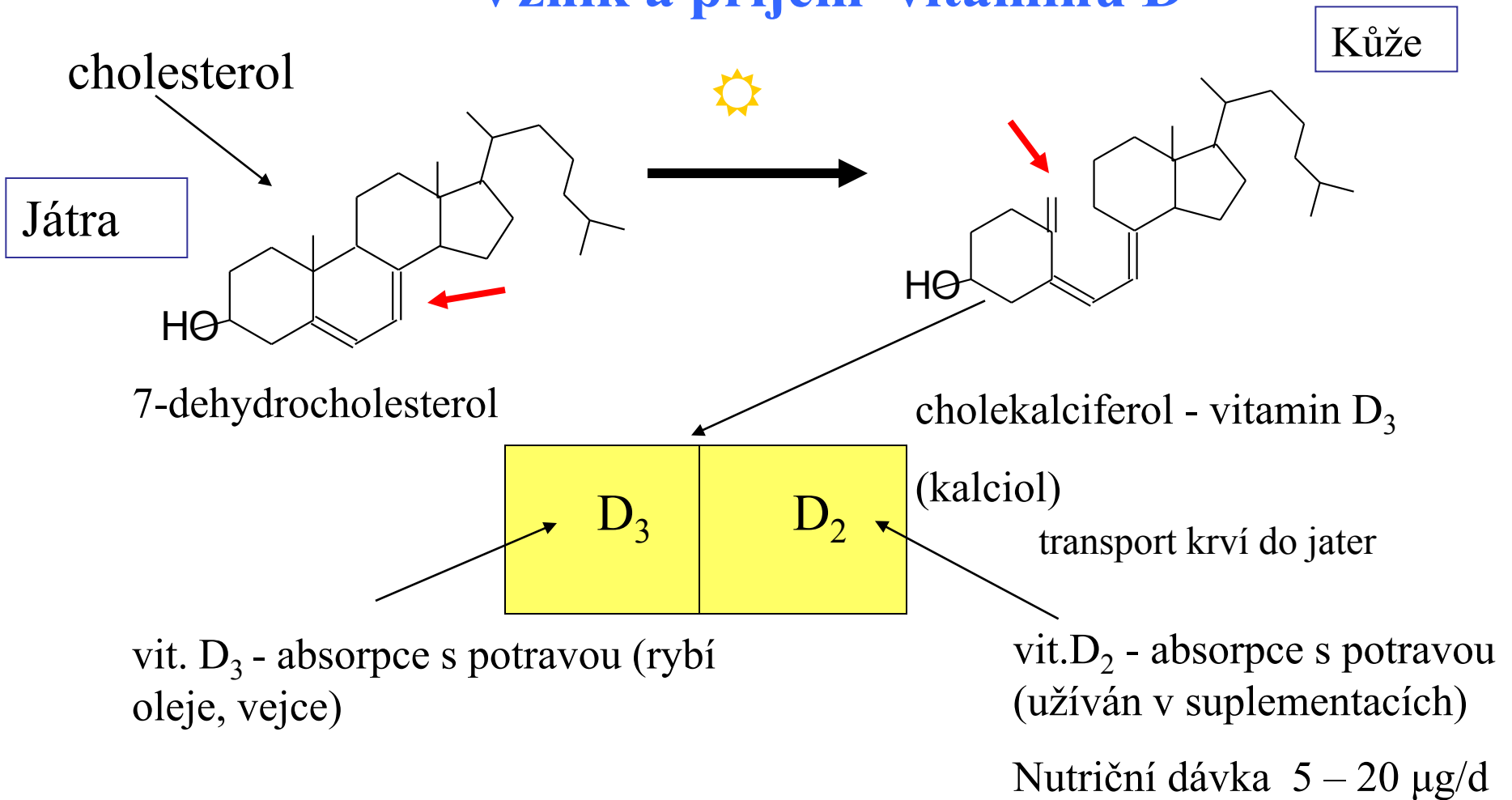
Vzniká v kůži ze 7-dehydrocholesterolu působením UV záření

## Vitamin D<sub>2</sub> (erkalciol, ergokalciferol)

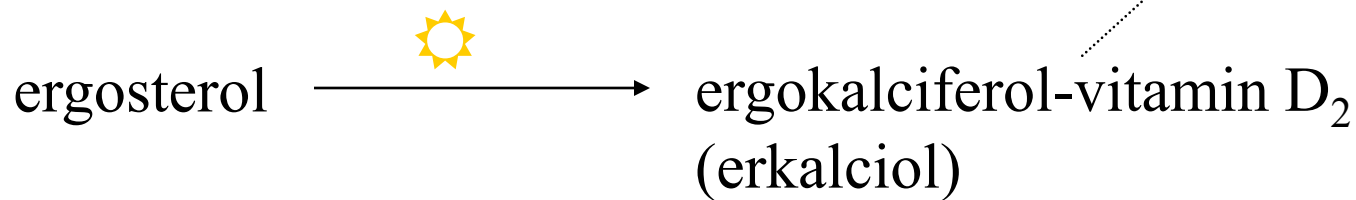
Vzniká z rostlinného sterolu ergosterolu



# Vznik a příjem vitaminů D



## Rostliny



# Proč potřebujeme vitaminy D?

Ergokalciferol a cholekalciferol jsou v ledvinách postupně hydroxylovány na 25(OH)D a v játrech na 1,25 (OH)<sub>2</sub>D = **kalcitriol**,

Kalcitrol ovlivňuje hospodaření s Ca<sup>2+</sup> (především resorpci Ca<sup>2+</sup> ze střeva).

Má rovněž imunomodulační, antiproliferativní a prodiferenciační účinky.

## Deficit vitamínu D

DDD 0,01 mg

Netvoří se dostatečné množství kalcitriolů

Poruchy mineralizace kostí – křivice u dětí, osteomalacie u dospělých

Poruchy imunity, kardiovaskulární, diabetes ad.

# Deficit vitaminu D

K deficitu dochází:

při nedostatečném příjmu potravou

poruchách absorpce, cholestáze (nedostatek žluč. kyselin),

nedostatečném osvitu slunečním zářením (“indoor lifestyle”, opalovací krémy),

snížené hydroxylaci (jaterní a ledvinná onemocnění, hypoparathyreóza),  
nefrotickém syndromu.

Stanovení – nejčastěji jako kalcidiol - 25(OH)D

– HPLC nebo imunochemicky. Indikací pro stanovení koncentrace 25(OH)D v séru jsou stavy s podezřením na nedostatek vitaminu D.

Vyjádření koncentrace: 1IU je biologicky ekvivalentní 0.025 µg cholekalciferoku nebo ergokalciferolu

# Nadbytek vitaminu D

Vitamin D přijímaný ve velkých dávkách je toxický

Vyvolá hyperkalcemii a hyperfosfatemii  $\Rightarrow$  mineralizace ledvin, srdce, cév ad.

Syntéza  $D_3$  v těle je regulována – nemůže dojít k předávkování

# Doporučené koncentrace

Za dostatečné jsou považovány sérové koncentrace 25(OH)D

> 50 nmol/l (>20 ng/ml) < 75 nmol/l (> 30 ng/ml)

30–50 nmol/l (12 až 20 ng/ml) - nedostatečné zásobení vitaminem D (insuficience vitaminu D).

(Častá je sekundární hyperparatyreóza a úbytek kostní denzity, zejména kortikální kosti).

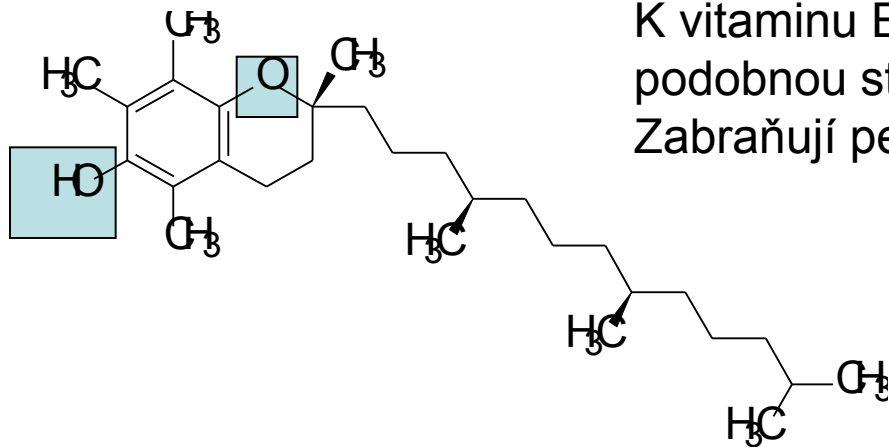
> 75 nmol/l (> 30 ng/ml)

mohou, ale také nemusejí mít další příznivé působení a je zapotřebí ověření v dalších studiích.

>125 nmol/l (> 50 ng/ml) již narůstá riziko toxicity vitaminu D.

Podle některých pracovišť ale narůstá riziko toxicity vitaminu D významněji až při koncentraci kalcidiolu nad 200 nmol/l (> 80 ng/ml).<sup>1</sup>

# Vitaminy E ( $\alpha$ -tokoferol a deriváty)



K vitaminu E se řadí i dalších 9 derivátů s podobnou strukturou. Antioxidanty. Zabraňují peroxidaci lipidů.



Antioxidační účinky podmíněny přítomností OH skupiny v poloze 6, v para- poloze k heteroatomu kyslíku.

Částečná regenerace oxidované formy probíhá pomocí askorbátu.

Přidává se do potravin jako antioxidant – E 307.

Méně toxický než A a D.



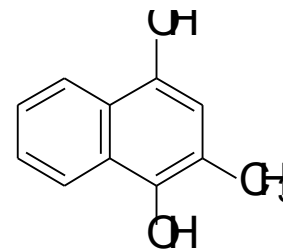
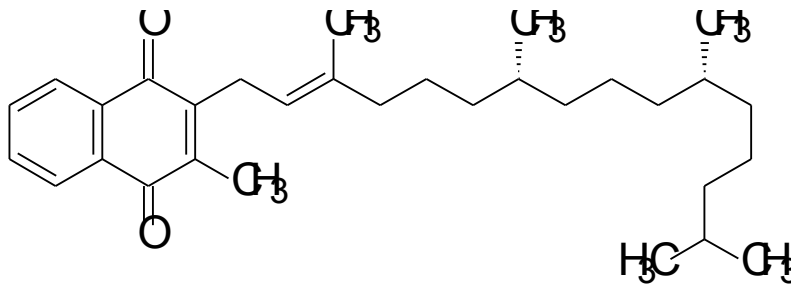
Stanovení: HPLC

DDD 10 mg

Koncentrace v plazmě 22,4-29,6  $\mu\text{mol.l}^{-1}$

Deficit (vzácný): Anemie, degenerativní změny periferních nervů, zvýšená agregace trombocytů

# Vitaminy K (deriváty 2-methyl-1,4-naftochinonu)



fylochinon (K<sub>1</sub>- rozpustný v tucích)

- v zelených rostlinách



menadiol (K<sub>3</sub>- syntetický, rozpustný ve vodě, syntetizován i střevní mikroflorou)



Vitaminy K - potřebné pro gama-karboxylaci glutamátu

Aktivace krevního srážení, zrání kostní tkáně (osteokalcin)

Antagonisté vitamínu K - warfarin a kumarin.

DDD 0,08 mg

Stanovení: HPLC

Nepřímý ukazatel: při hypovitaminóze klesá protrombin v plazmě

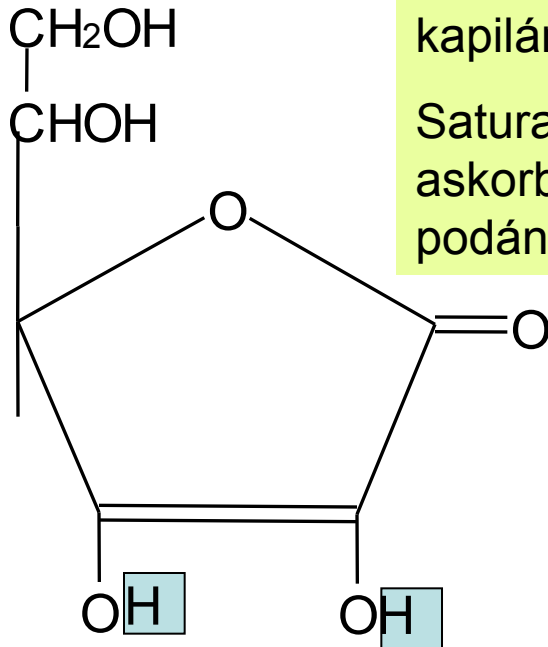
# Hydrofilní vitaminy

V organismu se neukládají, nadbytek se vylučuje močí

Jsou součástí kofaktorů enzymů (viz přednáška enzymy)  
nebo s kofaktory kooperují



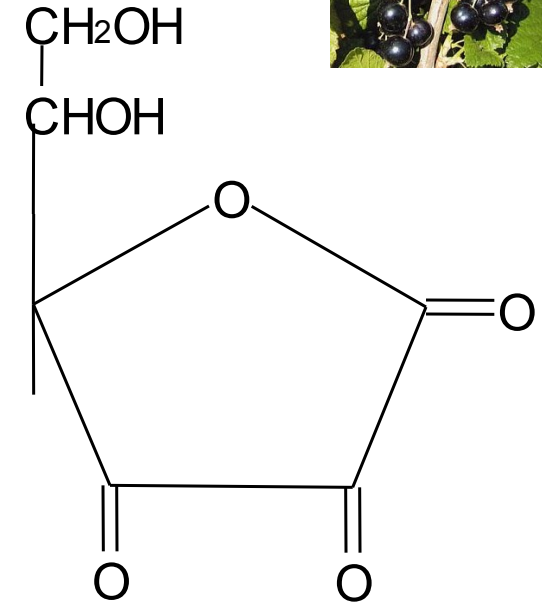
# Vitamin C (L-askorbát)



Stanovení: HPLC,  
kapilární elfo

Saturační test: stanovení  
askorbátu v moči po  
podání dávky.

Probíhá snadno působením  
vzdušného kyslíku a vyšších  
teplot, za přítomnosti kovů  
(Fe, Cu)

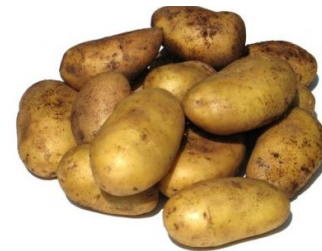


kyselina dehydroaskorbová

Kofaktor oxidoredukčních reakcí v organismu

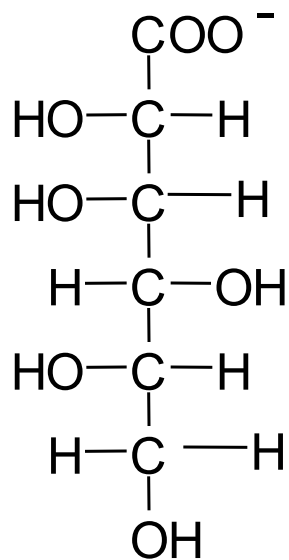
Kyselý charakter je dán přítomností enolových OH skupin

Významný hydrofilní antioxidant, denní potřeba 10x100x vyšší než u ostatních vitaminů

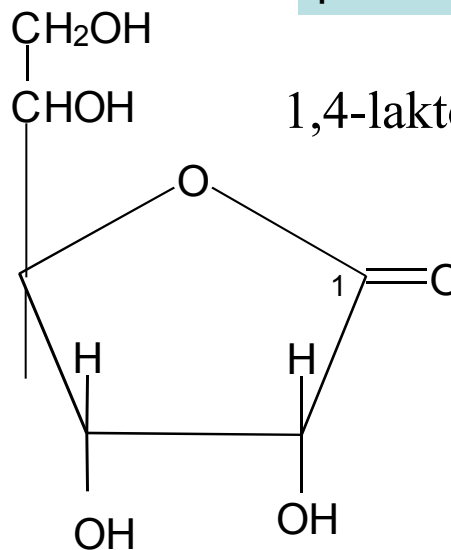
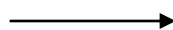


# Syntéza L-askorbátu

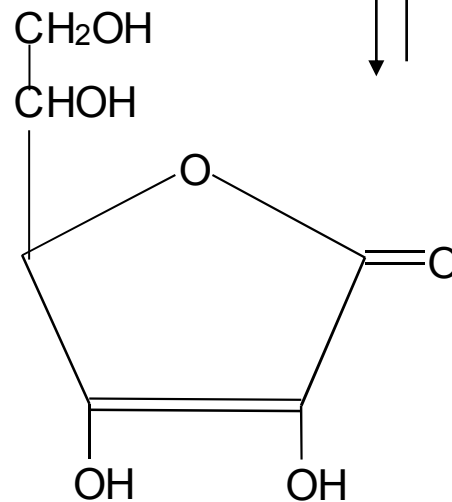
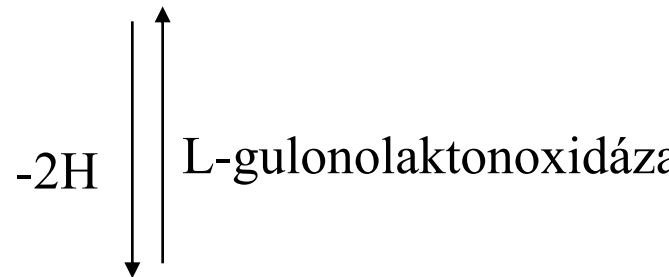
Neprobíhá u primátů, ryb, ptáků a morčete



L-gulonát



1,4-lakton L-gulonové kyseliny



kys. askorbová

# L-gulonolaktonoxidáza

je neaktivní u primátů, a tedy i u člověka, ale též u ryb a ptáků.  
Aktivní u většiny obratlovců

Je to výsledek ztrátové mutace (vlivem volných radikálů či virové infekce?) u předchůdce podřádu *Anthropoidea* asi před 25 milióny lety

A co morče?

Genom morčete obsahuje jiné pozůstatky genu pro gulonolaktonoxidázu. Fungovat tento gen přestal přibližně před 20 miliony let – morče tedy přišlo k své závislosti na vitamínu C jindy a jinak než my.

Kyselinu askorbovou potřebují i rostliny.



# Historie vitaminu C

- 1754 – James Lind vydal knihu A Treatise on Scurvy, v níž navrhl citrony jako prevenci proti kurdějím.
- 1761 – Východoindická společnost doporučila používat na svých lodích citrony a pomeranče.
- 1795 – Bylo zavedeno preventivní podávání citronové šťávy na lodích anglického válečného námořnictva
- 1911 – Kazimir Funk přišel s hypotézou, že příčinou některých závažných chorob může být nedostatek určitých nezbytných stopových látek – vitaminů –ve výživě. Prvními nemocemi, jejichž příčina byla hledána v avitaminóze, byly xeroftalmie (šeroslepost), beri-beri a kurděje; hypotetické vitaminy byly označeny A, B a C.
- 1928 – Albert von Szent-Györgyi izoloval kyselinu askorbovou z papriky (Nobelovu cenu za to dostal r. 1937.)
- 1933 – Tadeus Reichstein vyřešil chemickou syntézu kyseliny L-askorbové
- 1957 – J. J. Burns objasnil biochemickou příčinu, proč člověk, opice a morče (na rozdíl od řady jiných obratlovců) nejsou schopni syntetizovat vitamin C.

# Kyselina askorbová je významný antioxidant

DDD 60 mg

- Nejvyšší koncentrace polymorfonukleáry, nadledviny, také v oční čočce.
- Kyselina askorbová je důležitou složkou mnoha oxidačně-redukčních reakcí (syntéza kolagenu, žlučových kyselin, adrenalinu, odbourávání tyrosinu, redukce  $\text{Fe}^{3+}$  na  $\text{Fe}^{2+}$  ad.)
- Redox potenciál +0,08 V, může redukovat  $\text{O}_2$ , cytochromy a,c ad.
- V některých funkcích ji mohou nahradit jiné antioxidanty, v jiných je patrně nezastupitelná.

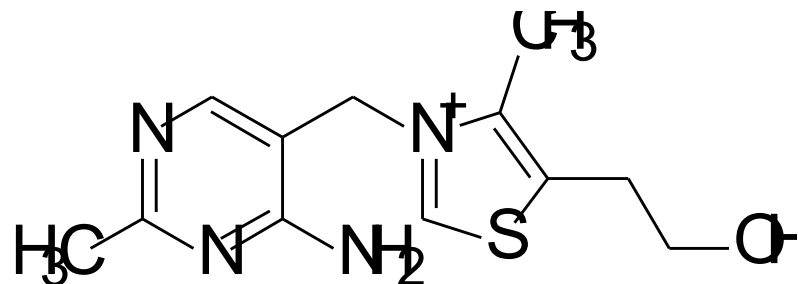
Nadměrný příjem nebo onemocnění ledvin může vyvolat tvorbu močových kamenů z kyseliny šťavelové

# Příčiny skorbutu



- Hydroxylace prolinu je nezbytná pro stabilitu kolagenu
- Bez této posttranslační modifikace jsou molekuly kolagenu nestabilní a nejsou schopny vytvářet správné vyšší struktury.
- Nedostatek vitamínu C se tak projeví na kvalitě všech tkání – postiženy jsou bazální membrány, stěny cév, vazy, kosti aj.

# Vitamin B<sub>1</sub> (thiamin)



Biologicky aktivní formou je thiamin-difosfát

Je potřebný pro přeměnu pyruvátu na acetylCoA a v CC

Vyšší potřeba při zvýšeném příjmu sacharidů, nadměrném pocení, u alkoholiků



Při nedostatku únavnost, svalová slabost, sklon k neuritidám

Extrémní nedostatek → beri-beri

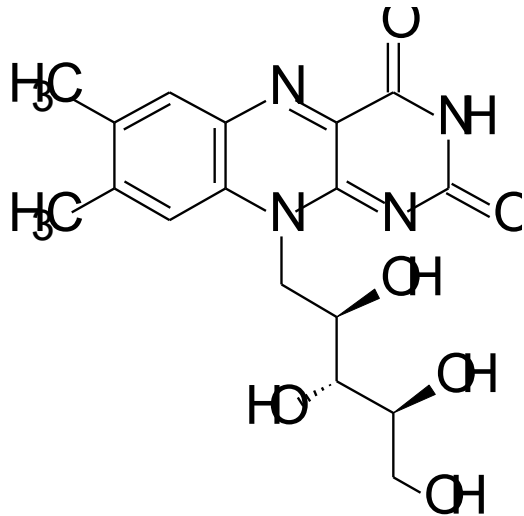
DDD 1,5 mg

Stav thiaminu v organismu se hodnotí na základě stanovení erythrocytární transketolázy (před a po přidání thiaminu)



!! V roztocích je nestabilní, je degradován světlem a alkalickým prostředím

# Vitamin B<sub>2</sub>(riboflavin)



Je součástí FMN a FAD, které slouží jako kofaktory dehydrogenas



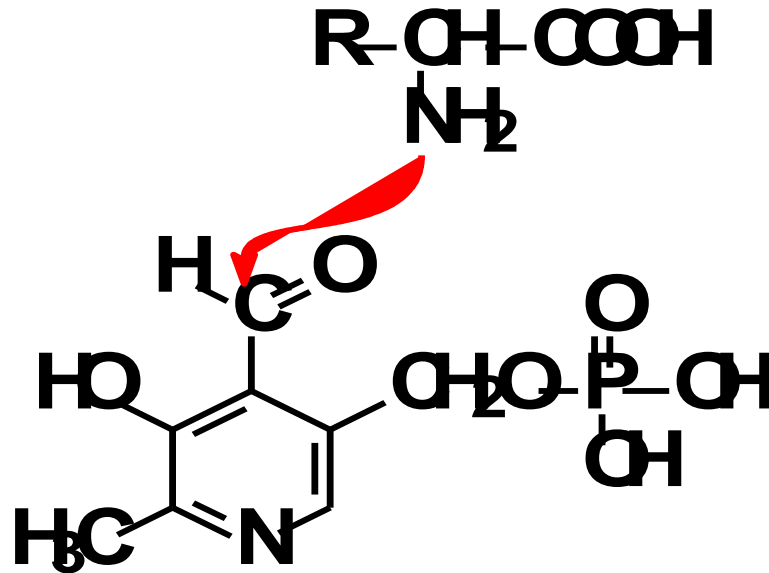
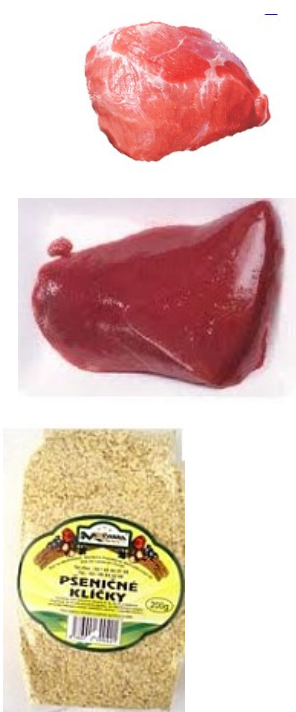
Při nedostatku postižení sliznic (purpurový jazyk, konjunktivitida, slzení, fotofobie, na kůži hyperkeratóza, seboroická dermatitida)

Dostupnost v organismu se hodnotí na základě stanovení erytrocytární glutathionreduktasy (před a po přidání riboflavinu)



# Vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin)

Výskyt ve třech formách – pyridoxal, pyridoxol a pyridoxamin



DDD 2 mg

Je kofaktorem transaminací  
a dekarboxylací AK

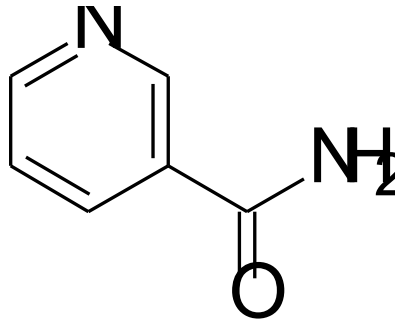
Stanovení.  
HPLC, enzymově, IRMA  
Též stanovení erytrocytární  
transaminázy

Nedostatek u alkoholiků, těhotných žen.

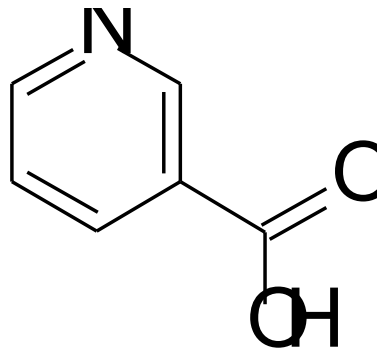
Poruchy kůže, sliznic, anemie.

Vysoké dávky jsou neurotoxické

# Vitamin B<sub>3</sub> (niacin)



nikotinamid



kyselina nikotinová



Stanovení: na základě stanovení poměru N1-metylnikotinamidu, N1-metyl-2-pyridon-5-karboxamidu v moči (hodnoty poměru <1 znamenají deficit) nebo koncentrace NAD a NADP v erytrocytech.

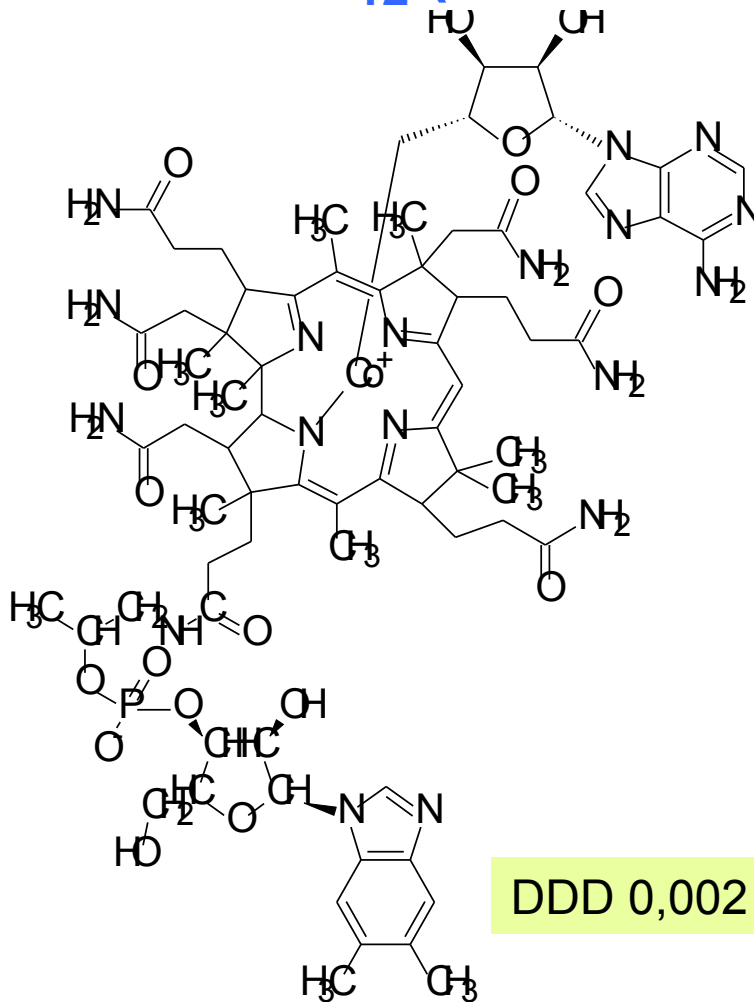
Je součástí NAD<sup>+</sup> a NADP<sup>+</sup>

Částečná syntéza z tryptofanu

DDD 20 mg

Nedostatek → pelagra = nemoc 3D (diarhea, dermatitis, dementia)

# Vitamin B<sub>12</sub> (Kobalamin)



DDD 0,002 mg



Zdrojem pouze živočišná potrava. Striktní vegetariánská strava je prostá vit B<sub>12</sub>

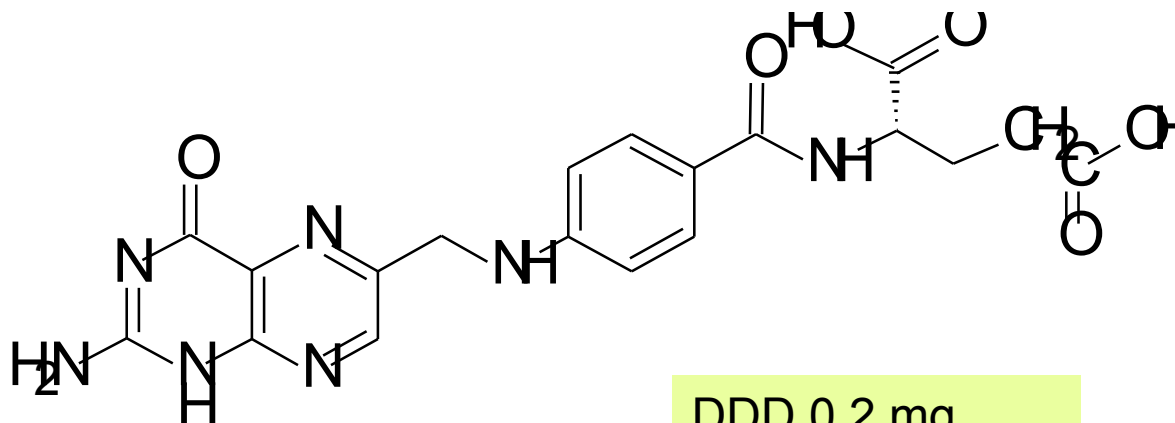
K resorpci potřebný protein vylučovaný žaludeční sliznicí (vnitřní faktor)

Potřebný pro methylační reakce

Deficit nejčastěji důsledkem poruchy resorpce – megaloblastická anemie

Stanovení chemiluminiscenční metodou nebo stanovení transportního proteinu transcobalaminu v plazmě, Schillingův test ( B12 značený radiokobaltem). Při deficitu též stoupá koncentrace kys.malonové v séru

# Vitamin B<sub>11</sub> (listová kyselina)



DDD 0,2 mg

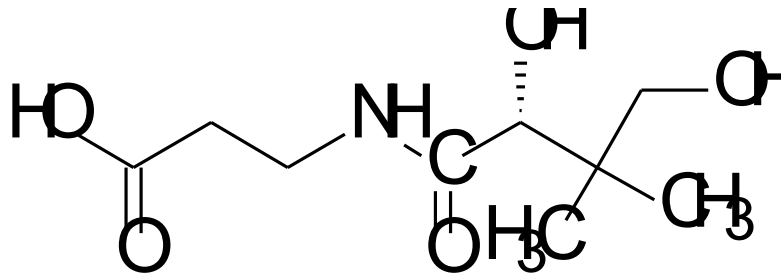
Stanovení: chemiluminescenční metoda

V buňkách aktivní ve formě tetrahydrofolátu – přenáší jednouhlíkaté zbytky, potřebný zejména pro syntézu bází a nukleotidů.

Deficit vede k hyperhomocysteinemii, megaloblastické nebo makrocytární anémii, trombocytopenii, poruchy sliznice.

Častý deficit u alkoholiků nebo při zhoršené absorpci – celiakie, tropická sprue

# Vitamin B<sub>5</sub> (panthothenová kyselina)



Je součástí koenzymu A a komplexu syntézy mastných kyselin

Je obsažena v běžné smíšené stravě

Panthenol = alkohol

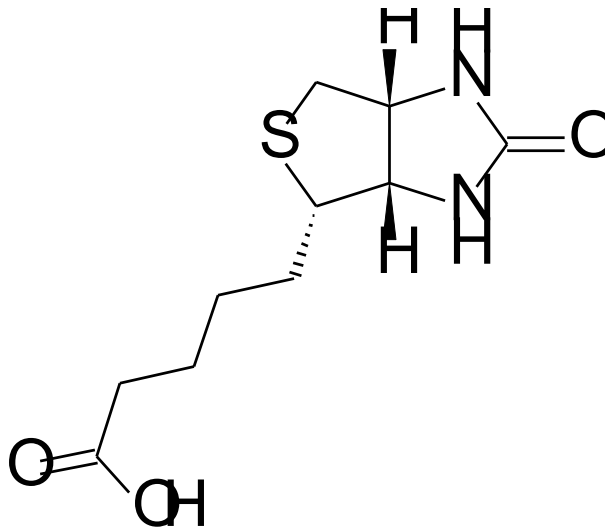
Urychluje hojení



DDD 10 mg

Stanovení: RIA

# Vitamin H (biotin)



Kofaktor karboxylace



DDD 0,1 mg

Deficit lze vyvolat nadměrným příjmem vaječných bílků (protein avidin váže specificky biotin, tento komplex není rozkládán v trávicím traktu)

# Přehled lipofilních vitaminů

vitamin	název	zdroj	účinek	deficit	DDD (mg)
A	retinol	Játra, tučné ryby, žloutek, máslo	Podpora vidění, vývoj buněk sliznic, kostí a krvevornosti	Šeroslepost, poruchy kůže a sliznice	1
D	Kalciol, erkalciol	Tvorba v kůži, rybí tuk, tresčí játra, tučné ryby, obohacené margariny	Prekursor kalcitriolu – resorpce $\text{Ca}^{2+}$ , regulace mineralizace kostí	U dětí křivice, u dospělých osteomalacie	0,01
E	tokoferoly	Rostlinné oleje, ořechy, semena, obilné klíčky	antioxidant	Anemie, degenerativní změny periferních nervů, zvýšená agregace trombocytů	10
K	Deriváty naftochinonu (fylochinon, menachinon, menadiol, menadion)	Řada zdrojů, nejvíce listová zelenina, tvorba ve střevě	Podpora krevního srážení	krvácivost	0,08

# Přehled hydrofilních vitaminů

vitamin	název	zdroj	účinek	deficit	DDD (mg)
C	L-askorbát	Čerstvé ovoce, zelenina	antioxidant	Únava, infekce, krvácení z dásní	60
B <sub>1</sub>	thiamin	Maso, vejce, celozrnné obilniny, kvasnice	Koenzym thiamin-difosfát	Únavnost, svalová slabost, sklon k neuritidám	1,5
B <sub>2</sub>	riboflavin	Vejce, mléko, játra, obilniny, kvasnice	Kofaktor FMN, FAD	Postižení sliznic	1,8
B <sub>6</sub>	pyridoxin	Maso, játra, obilné klíčky, kvasnice	Kofaktor transaminace	Postižení sliznic, zmatenost, deprese	2
B <sub>3</sub>	niacin	Maso, játra (částečně vzniká v buňkách)	Kofaktory NAD, NADP	Diarhea, demence, dermatitis – 3D	20
B <sub>12</sub>	kobalamin	Živočišné potraviny	Kofaktor methylocí	anemie	0,002
B <sub>11</sub>	Listová kyselina	Listová zelenina, játra	Kofaktor přenašející jednouhlíkaté zbytky	anemie	0,2
B <sub>5</sub>	Panθοthenová kys.	Játra, mléko, vejce	Součást koenzymu A	Deprese, nespavost	10
H	biotin	Žloutek, játra (částečná syntéza ve střevech)	Kofaktor karboxylace	Anorexie, ztráta vlasů	0,1