

Význam vitaminu C pro dětský organismus

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.¹, MUDr. Pavel Frühauf, CSc.², MUDr. Boris Hruškovič³,
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.⁴, PharmDr. Zdeněk Procházka⁴, PharmDr. Lucie Kotlářová⁴,
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.⁵, MUDr. Vendula Látalová¹, MUDr. Jan Boženský⁶

¹Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc

²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

³Imunologické a alergologické privátní centrum, Bratislava

⁴Edukafarm, Praha

⁵Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

⁶Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava-Vítkovice

Vitamin C je jedním ze základních prvků výživy a je pro člověka nenahraditelnou látkou, která hraje zásadní roli ve všech etapách jeho života. Působením na genom i pro svou epigenetickou roli ovlivňuje vývoj i zdravotní stav ve všech etapách prenatálního i postnatálního vývoje. Má zásadní vliv i na rozmanité funkce imunitního systému. Je kofaktorem řady enzymů katalyzujících významné reakce v oblasti biosyntézy nepostradatelných látek (např. neurotransmiterů, karnitinu, kolagenu). Je jedním z nejvýznamnějších antioxidantů, který chrání tkáň před oxidativním stresem a má tedy i protizánětlivý účinek. Jeho dostatečná hladina je proto důležitá pro prevenci mnoha chronických zánětlivých onemocnění. Deficit vitaminu C ohrožuje zásadně zdraví člověka a je překvapivě častý i v rozvinutých zemích. Fyziologická potřeba vitaminu C se mění věkem, od 50 mg/den u novorozenců po 100 mg/den v dospívání a dospělosti. Tato potřeba se zvyšuje při řadě stavů, např. fyzické a psychické námaze, při infekčních a zánětlivých onemocněních, při chorobách spojených s oxidativním stresem, v rekonvalescenci, při hojení ran a jiných stavech. Proto je třeba dbát o dostatečnou dodávku vitaminu C ve vhodné dávce a formě, která by zajistila jeho optimální biologickou dostupnost.

Klíčová slova: vitamin C, kurděje, antioxidant, epigenetika, imunita, recidivující infekce, alergie, deficit, zánět, průkaz nedostatku, lipozomální forma.

Significance of vitamin C for children's body

Vitamin C is one of the essential nutritional elements and is an irreplaceable substance for man, playing a crucial role at all stages of life. Due to its effect on the genome and because of its epigenetic role, vitamin C influences the development as well as health status at all stages of prenatal and postnatal development. It has a major impact on various functions of the immune system. It is a cofactor in a number of enzymes catalysing important reactions in the biosynthesis of indispensable substances (e.g. neurotransmitters, carnitine, collagen). It is one of the most significant antioxidants protecting tissues from oxidative stress, thereby having an anti-inflammatory effect, too. Its sufficient level is thus important in preventing numerous chronic inflammatory conditions. Vitamin C deficiency fundamentally threatens human health and is surprisingly frequent even in developed countries. The physiological need for vitamin C varies with age, ranging from 50 mg/day in newborns to 100 mg/day in adolescence and adulthood. This need increases in a number of conditions, such as physical and mental exertion, infectious and inflammatory diseases, oxidative stress-related diseases, convalescence, wound healing, and other conditions. Therefore, a sufficient supply of vitamin C in an appropriate dose and form must be maintained that would ensure its optimal bioavailability.

Key words: vitamin C, scurvy, antioxidant, epigenetics, immunity, recurrent infection, allergy, deficiency, inflammation, evidence of deficiency, liposomal form.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D., frantisek.kopriva@fnol.cz
Dětská klinika LF a FN
Puškinova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2019; 20(6): 339–346
Článek přijat redakcí: 20. 10. 2019
Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2019

Charakteristika

Vitamin C (kyselina L-askorbová, askorbát) je ve vodě rozpustná látka a organismus si nevytváří jeho vyšší dlouhodobé zásoby, proto je třeba jeho pravidelný přísun. Větší zásoby vitaminu C jsou v játrech, svalech a cirkulujících krevních buňkách, především erytrocytech. Člověku (stejně jako dalším primátům) chybí enzym L-gulonolaktonoxidáza, bez kterého nemůže proběhnout tvorba vitaminu C z glukózy. Proto musíme vitamin C přijímat v potravě nebo při jeho zvýšené spotřebě nebo nedostatku jako doplněk stravy. V lidském těle z kyseliny askorbové redukcí vzniká její inaktivní forma a na aktivní se přeměňuje intracelulárně za účasti glutathionu. Vitamin C má v organismu mnoho vitálně důležitých rolí, jejichž část postupně uvedeme v následujícím textu.

Vitamin C a antioxidační ochrana tkání

Vitamin C je jedním z nejvýznamnějších antioxidantů. Má zásadní význam pro ochranu tkání před škodlivým působením reaktivních sloučenin kyslíku (ROS – reactive oxygen species). Reaktivní sloučeniny kyslíku vznikají v průběhu metabolických procesů v lidském těle, ale i díky působení znečištěného zevního prostředí, zejména ovzduší, vlivem záření, chemických látek, např. pesticidů, ozónu, ale i kouření. Do skupiny reaktivních sloučenin kyslíku patří volné kyslíkové radikály (sloučeniny kyslíku obsahující nepárový elektron, díky němuž jsou vysoce reaktivní) a další látky (například peroxid vodíku), ze kterých mohou kyslíkové radikály vznikat. Když nejsou tyto reaktivní látky v dostatečné míře neutralizovány (tj. pokud vzniká nerovnováha mezi množstvím volných radikálů i jejich metabolitů a schopností organismu je odbourávat), vzniká oxidativní stres a v jeho důsledku chronický zánět nízkého stupně, který je etiologickým faktorem řady onemocnění.

Typickou situací, ve které vzniká oxidativní stres, je nedostatek vitaminu C. Vitamin C svou schopností předávat elektrony chrání důležité biologické molekuly (proteiny, lipidy, sacharidy, nukleové kyseliny, koenzymy) před poškozením ROS (ale i před poškozením toxiny a škodlivými environmentálními faktory) a je důležitým preventivním faktorem. Antioxidační působení vitaminu C má význam nejen v průběhu zánětlivého procesu, při kterém se reaktivní radikály tvoří ve zvýšené míře, ale i v prevenci chorob, v jejichž etiologii oxidativní stres a chronický zánět hrají

významnou roli, např. kardiovaskulárních anebo onkologických onemocnění (1).

Vitamin C a biosyntéza nepostradatelných látek

Nezastupitelná je role vitaminu C v průběhu tvorby mnoha látek potřebných pro fyziologickou funkci všech systémů. Příkladem takové látky je základní složka pojivové tkáně – kolagen. Vitamin C je kofaktorem enzymů lysylhydroxylázy a prolylhydroxylázy, potřebných pro syntézu kolagenu, resp. formování jeho terciární struktury. Kolagen je důležitý nejen jako složka pohybového aparátu, ale i jako součást bazální membrány cév. Klasické příznaky skorbutu jsou vyvolány především nedostatečnou tvorbou kolagenu.

Vitamin C je i kofaktorem hydroxyláz potřebných pro syntézu karnitinu, látky nezbytné pro transport mastných kyselin do mitochondrií; přispívá tím k základní mitochondriální funkci – produkci energie. K dalším látkám, pro jejichž tvorbu je vitamin C nezbytný, patří některé hormony, například kortikosteroidy, catecholaminy (adrenalin, noradrenalin, dopamin), vasopresin (důležitý pro kardiovaskulární regulace v průběhu závažných infekcí) a další vitálně důležité látky (2).

Vitamin C a regulace genomu a epigenomu

Genetická informace organismu (genom) je uložena v DNA. Jednotkami genetické informace jsou geny (synonymum pro konkrétní úsek DNA a pro vložku), podle nichž se vytváří podoba organismu – fenotyp. Gen se přepíše v procesu transkripce do odpovídající mRNA, která slouží jako přenašeč informace k ribozomům, na kterých probíhá translace (tvorba primární struktury bílkovin podle záznamu v mRNA). Pro adekvátní regulaci genomu je potřebný i vitamin C, který je např. kofaktorem enzymů (monooxygenáz a dioxygenáz), které zajišťují hydroxylaci transkripčních faktorů a ovlivňují jejich prostřednictvím transkripci genů.

Teprve nedávno byla objevena významná role vitaminu C v epigenetice, tedy změnám v expresi genů (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Dnes je známo, že všechny geny jednotlivce nejsou trvale exprimovány (tj. aktivní), ale jejich exprese se spouští v „pravý čas“, např. v určité době vývoje organismu. To zajišťuje tzv. epigenom, tj. biochemické změny DNA a histonů, které regulují expresi

jednotlivých genů již prenatálně i dále během života. Tyto modifikace genomu probíhají pomocí transkripčních aktivit genů (metylací a demetylací bází DNA, modifikací histonů prostřednictvím acetylace, metylace, fosforylace, ubiquitinace) a postranskripční aktivity genů (RNA interferencí, RNAi). Pro epigenetické procesy je potřebná aktivita tzv. TET enzymů (ten-eleven translocation dioxygenáz, které působí demetylaci DNA), a tzv. histon demetyláz. Epigenetické mechanismy ovlivňují program nitroděložního vývoje lidského embrya a plodu.

Vitamin C jako koenzym TET enzymů ovlivňuje genovou expresi v primordiálních zárodečných buňkách (tedy prekurzorech pohlavních buněk) i v kmenových buňkách. Nedostatek vitaminu C může vést ke vzniku vývojových poruch (například defektů neurální trubice, tedy vrozených vad mozku, míchy a páteře) a zvýšenému riziku předčasného porodu (2). Zvýšené nároky na dostatek askorbátu během embryonálního a fetálního vývoje vedou často k deficitu vitaminu C u těhotných žen, hlavně v pozdních fázích gravidity (tento deficit je přítomen přibližně u třetiny těhotných). Deficit askorbátu u matky vede sekundárně ke snížené dostupnosti askorbátu u plodu, což může mít důsledky pro jeho vývoj. Z toho vyplývá potřeba dostatečné suplementace vitaminu C během těhotenství (3).

Již v raných fázích postnatálního vývoje může deficit askorbátu vést k významným vývojovým vadám, například v oblasti nervového systému, včetně CNS, narušená může být např. myelinizace nervů (3). Z výsledků studií jednoznačně vyplývá, že vitamin C má důležitou epigenetickou roli během celého života a při jeho nedostatku mohou být epigenetické procesy narušeny, což může vést ke vzniku vrozených vad a řady různých chorob v postnatálním vývoji.

Vitamin C a imunita

Před více než 50 lety bylo prokázáno, že vitamin C ovlivňuje aktivitu imunitního systému, zvláště funkci imunitních buněk. Imunitní systém je souhrn mechanismů zajišťujících integritu organismu rozeznáváním a likvidací cizích či vlastních, ale potenciálně škodlivých struktur. Projevuje se obranyschopností organismu, ale na druhou stranu i autotolerancí. Rozeznáváme podle specifity a vývoje dva druhy imunitních mechanismů, nespecifickou a specifickou

imunitní odpověď, které úzce spolupracují na mnoha úrovních.

Nespecifická imunita, nazývaná také neadaptivní, vrozená, je evolučně starší. Na přítomnost škodliviny reaguje okamžitě. Skládá se ze humorální složky (komplementu, interferonů, koagulačního systému) a složky buněčné (např. fagocytů, žírných buněk, NK buněk). Tato složka imunity není zaměřena na likvidaci specifického antigenu. Řadíme sem i bariérové funkce těla, např. kůže, sliznice (obecně struktury zabráňující proniknutí cizorodých částic do organismu).

Specifická imunita, též adaptivní, získaná, je evolučně mladší. Mechanismy této imunity se rozvíjejí postupně a v návaznosti na mechanismy imunity nespecifické (především fagocytózy), tedy s určitým zdržením a jsou namířeny proti přesně definovanému antigenu na základě jeho rozpoznání (imunologická paměť). K složkám specifické imunity patří B a T lymfocyty a imunoglobuliny.

Bariérová funkce

Součástí nespecifické imunity je bariérová funkce těla – struktury zabráňující proniknutí cizorodých částic do organismu – povrch kůže a sliznic, pohyb řasinek, tvorba hlenu, atd. Jednou z prvních „mechanických bariér“ organismu je kůže, která chrání organismus před vnějšími vlivy, ale i bakteriemi a viry. Keratinocyty, základní složka epidermis, potřebují pro svou funkci dostatečně vysokou hladinu vitamínu C. Při nedostatku askorbátu se zhoršuje navíc i hojení ran a tvorba kolagenu v dermálních fibroblastech, jelikož askorbát funguje jako kofaktor hydroxylázy nutné pro stabilizaci kolagenu. Vitamin C zlepšuje bariérovou funkci kůže i její obranyschopnost podporou syntézy lipidů.

Další bariérovou vrstvu organismu představují sliznice. I v nich hraje vitamin C svou roli, jak ukázaly studie, v nichž suplementace vitamínu C zlepšovala antiinfekční funkci epitelu dýchacích cest. K mechanismu tohoto účinku patří např. zvyšování exprese proteinů zajišťujících tzv. těsná spojení (tight junctions) buněk epitelu (2).

Funkce leukocytů

Leukocyty, např. neutrofily (fagocyty), monocyty, B-lymfocyty a T-lymfocyty aktivně akumulují vitamin C a jeho nitrobuněčná koncentrace je až stonásobně vyšší než plazmatická. V průběhu fagocytózy, na jejímž mechanismu se podílí oxidativní vzplanutí, jsou neutrofily

schopné ještě zvýšit svou nitrobuněčnou koncentraci askorbátu především influxem jeho oxidované formy – dehydroaskorbátu (DHA), který je intracelulárně redukován na askorbát. Tato akumulace chrání leukocyty před poškozením ROS vznikajícími v průběhu fagocytózy a oxidativního stresu. Během fagocytózy je intracelulární askorbát v neutrofilech spotřebováván a je nutno opět zajistit jeho přísun. Askorbát pomáhá i regeneraci dalších intracelulárních antioxidantů, např. vitamínu E. Dostatečná hladina vitamínu C v neutrofilech hraje tak roli i v antioxidační a protizánětlivé ochraně tkání. Askorbát dále snižuje i aktivaci prozánětlivých molekul jako je nukleární faktor kappa B (NF-kappa B) v neutrofilech i dalších prozánětlivých buňkách (2).

Infiltrace tkání postižených infekcí neutrofily (**chemotaxe**) je dominantním znakem zánětu, který je nejstarší fyziologickou obrannou reakcí organismu – zánětu. Tato forma zánětu se proto označuje jako neutrofilní zánět. Aktivita neutrofilů je závislá na intracelulární hladině askorbátu. Jeho deficit vede k nedostatečné chemotaxi neutrofilů do infikovaných tkání. Studie u pacientů s rekurentními infekcemi (které jsou obvykle doprovázeny deficitem askorbátu) ukázaly, že chemotaxi neutrofilů lze obnovit suplementací vitamínu C v řádu gramů. I u novorozenců se suspektní sepsí suplementace vyšších dávek vitamínu C zlepšila výrazně chemotaxi neutrofilů. Podávání vysokých dávek vitamínu C se osvědčilo i u geneticky podmíněných poruch funkce neutrofilů (např. u chronické granulomatózní nemoci), kdy zvyšuje sníženou chemotaxi a vede ke zlepšení zdravotního stavu pacientů (2).

Vlastní protizánětlivou aktivitou neutrofilů je **fagocytóza** patogenů. Po pohlcení patogenu či cizorodé částice neutrofily vytvářejí fagozom, který splyne s lysozomem a vznikne tak fagolysosom, jehož enzymy a ROS likvidují patogen. Celý proces fagocytózy je závislý na dostupnosti vitamínu C, což bylo prokázáno i v klinických studiích, např. u osob s deficitem askorbátu a sníženou schopností fagocytózy se tato funkce po suplementaci zlepšila až o 20 % (4). U pacientů s recidivujícími infekcemi se po podávání vysokých (gramových) dávek fagocytóza zvýšila (2).

Poté co neutrofily v infikovaných tkáních splní svou funkci fagocytózy a zničení bakteriálních agens, proběhne jejich **apoptóza a odklizení** z postižené oblasti. To zajišťují makrofágy, jimiž jsou vyčerpané neutrofily fa-

gocytovány a tím končí akutní zánětlivá odpověď. Makrofágy tak brání přechodu zánětu do chronicity a poškození tkáně. Celý tento proces ukončování zánětlivé fáze je podporován vitamínem C. Při deficitu vitamínu C (například u pacientů se závažnými infekcemi) je tento proces oslaben, neutrofily, u kterých neproběhla apoptóza, podléhají nekróze, uvolňují látky, jež poškozují okolní tkáň a rozvíjí se chronický zánět. Může dojít i k tzv. NETóze. NET (neutrophil extracellular traps, neutrofilové extracelulární pastě) jsou sítě vláken DNA, histonů a enzymů zachycující patogeny, ale v průběhu akutní infekce při deficitu askorbátu, mohou však působit negativně a vést k poškození tkání a selhání celých orgánů. Studie ukázaly, že tento negativní účinek NETózy neutrofilů může být omezen zvýšeným přísunem vitamínu C (2).

U pacientů s pneumoniemi a tuberkulózou vitamin C urychluje apoptózu buněk, což můžeme sledovat při vyšetření bronchoalveolární laváže a omezuje rozsah zánětlivé infiltrace snížením počtu sekvistrovaných neutrofilů. B-lymfocyty a T-lymfocyty (obdobně jako fagocyty) akumulují vysoké hladiny vitamínu C. Askorbát urychluje proliferaci B-lymfocytů a T-lymfocytů i jejich funkce, především svým ochranným antioxidačním působením. Výsledkem je zvýšení aktivity těchto buněk, včetně vyšší produkce protilátek podtypu IgG2. Obdobný ochranný vliv askorbátu se projevuje i u NK buněk (natural killers), u kterých podporuje proliferaci a diferenciaci (2).

Mediátory imunitního systému

Cytokiny regulují intenzitu a trvání imunitní odpovědi stimulací a inhibicí proliferace různých buněk nebo sekrece protilátek či jiných cytokinů těmito buňkami. Vitamin C má v regulaci exprese a působení cytokinů komplexní roli. Potlačuje produkci prozánětlivých cytokinů a podporuje tvorbu protizánětlivých cytokinů v různých buňkách (včetně např. mikroglie v CNS). Má prospěšný vliv i na další mediátory zánětu a imunitní odpovědi. Příkladem může být histamin, mediátor produkovaný bazofily, žírnými buňkami a plazmocyty. Histamin na počátku zánětlivé odpovědi zvyšuje vazodilataci a kapilární permeabilitu, což v průběhu alergické reakce vede k rozvoji alergických příznaků. Studie ukázaly, že snížená hladina vitamínu C je spojena se zvýšenou

produkcí histaminu. Některé klinické studie ukázaly, že suplementace vitaminu C v řádu gramů snížila u alergiků hladinu histaminu (2).

Infekce

Deficit vitaminu C má za následek oslabení imunity a zvýšený sklon k infekcím. Navíc samotná infekční onemocnění (následkem zvýšené spotřeby vitaminu díky intenzivnějším metabolickým a zánětlivým procesům) zvyšují nároky organismu na přísun vitaminu C. Proto je třeba dodat u pacientů v průběhu léčby infekčních onemocnění vyšší dávku vitaminu C oproti běžným profylaktickým dávkám (2).

Vitamin C a alergie

Alergie je nepřiměřená reakce imunitního systému na látky, se kterými se běžně setkáváme v našem prostředí. Alergeny jsou většinou látky bílkovinné povahy. Alergické reakce lze odlišit podle poruchy imunitních mechanismů, které alergii způsobily. Alergie se může projevit jako senná rýma, bronchiální astma nebo až jako život ohrožující anafylaktický šok. V průběhu alergické reakce I. typu časné přecitlivělosti dochází po vazbě alergenu na specifické protilátky na povrchu žírných buněk k uvolnění histaminu s rozvojem typických příznaků. I projevy a tíži těchto onemocnění ovlivňuje vitamin C, nejen svým vlivem na přehnanou alergickou reakci imunity, degranulaci žírných buněk, ale i na indukci histidin dekarboxylázy působením ROS během alergického zánětu a doprovázejícího oxidativního stresu.

Během exacerbace alergického zánětu se zvyšuje produkce ROS díky aktivitě NADPH-oxidázy v membráně fagolysosomálních váčků (zmiňovaných dříve) neutrofilů, makrofágů a eozinofilů a rozvíjí se oxidativní stres. V této souvislosti je zajímavé, že NADPH-oxidáza je obsažena i v pylech, což pravděpodobně hraje roli ve vzniku zánětu dýchacích cest u alergiků po kontaktu s pyly. Jak ukázal například výzkum molekulárních redoxních mechanismů u pacientů s bronchiálním astmatem, i v průběhu chronického eozinofilního zánětu u astmatiků je zvýšen oxidativní stres, který ovlivňuje tíži příznaků i imunopatologických mechanismů astmatu (5). U pacientů s bronchiálním astmatem snižuje bronchiální hyperreaktivitu, snižuje frekvenci záchvatů, zlepšuje průchodnost dýchacích cest (6). Protože alergická onemocnění často doprovází deficit askorbátu, vitamin C (ve vyšších dávkách

a přiměřené formě, která zajistí dostatečnou biologickou dostupnost) díky svému antioxidantnímu a protizánětlivému působení může přispět ke snížení tíže exacerbací alergických onemocnění (6).

Některé další role vitaminu C

Vitamin C má v organismu i řadu dalších rolí, např. neuromodulační roli v CNS, v cholinergní, dopaminergní a GABAergní transmisí a v ochraně před neurodegenerativními chorobami, při kterých je tento přenos narušen a při jejichž vzniku hraje vysokou roli oxidativní stres. Vitamin C je dále potřebný pro transformaci cholesterolu na žlučové kyseliny. Je nutný pro biotransformaci xenobiotik a tím pro detoxikaci organismu. Kromě toho vitamin C hraje významnou úlohu v metabolismu železa – ovlivňuje jeho resorpci ze střeva a mobilizaci; významně tím ovlivňuje přenos kyslíku v organismu.

Uvádíme několik dalších účinků vitaminu C, potvrzených v epidemiologických studiích: vitamin C blokuje tvorbu kancerogenních aminů a snižuje tím riziko onkologických onemocnění zažívacího traktu, snižuje riziko kancerogenního působení infekce *Helicobacter pylori* a metaplázii žaludeční sliznice. Působí antiaterogenně, snižuje adhezi trombocytů na cévní endotel a zvyšuje hladinu HDL cholesterolu, snižuje riziko ischemické choroby srdeční. Snižuje riziko vzniku katarakty.

Výskyt deficitu vitaminu C

Jak vyplývá z uvedených poznatků, vitamin C má pro organismus zásadní a mnohostranný ve všech fázích jeho existence. Jeho dostatečná hladina je nenahraditelným předpokladem pro adekvátní vývoj již od prenatální fáze, v průběhu dětství a dospívání a pro udržení homeostázy a funkce všech systémů organismu během celého života (7). Fyziologická koncentrace vitaminu C odpovídá hodnotám vyšším než 28 mikromolů/l, pásmo suboptimálních hodnot se nachází mezi 11 a 28 mikromoly/l a jako deficit se označují hodnoty pod 11 mikromolů/l (8). Řada studií ukázala, že deficit vitaminu C je poměrně častý i v rozvinutých zemích. Jak ukázal jeden z průzkumů, až pětina Evropanů nemá dostatečný příjem vitaminu C (9). Studie z roku 2009 (8) ukázala, že třetina kanadské populace má suboptimální hladinu vitaminu C, 14 % osob má hodnoty v pásmu deficitu a v úhrnu téměř polovina populace má sníženou hladinu vitaminu C. U pacientů s deficitem vitaminu C byla zjištěná

i zvýšená koncentrace C-reaktivního proteinu, což svědčí pro současně probíhající zánětlivý proces s oxidativním stresem. V jiné studii (10) se ukázalo, že 15–20 % Američanů trpí subklinickým poklesem a 10 % závažným deficitem askorbátu. Tedy celkem třetina populace USA má nedostatek vitaminu C, což koreluje se vzestupem markerů zánětu a různými patologickými stavy, např. nadváhou a hypertenzí, resp. metabolickým syndromem. Hlavními faktory vzniku snížené hladiny vitaminu C je strava chudá na vitaminy a nárůst výskytu chronických zánětlivých a metabolických onemocnění doprovázených oxidativním stresem, která přispívají ke zvýšené spotřebě vitaminu C v organismu a poklesu jeho systémové hladiny.

Vitamin C a ovlivnění chronického zánětu

Různý stupeň snížené hladiny vitaminu C u člověka (který může i nemusí mít klasickou podobu skorbutu) významně ohrožuje celou řadu základních funkcí organismu. Deficit vitaminu C vede k přebytku ROS v organismu a rozvoji oxidativního stresu. Oxidativní stres poškozuje tkáně a je příčinou onemocnění, jejichž podkladem je chronický zánětlivý proces. Askorbát se při nich akumuluje v zanícené tkáni na úkor systémové hladiny, snižuje se kapacita pro jeho regeneraci a dále se prohlubuje jeho systémový deficit.

Snížená hladina vitaminu C negativně ovlivňuje funkci různých systémů včetně CNS, kardiovaskulárního systému, imunity, inhibuje detoxikační funkci jater. Byl prokázán vztah mezi deficitem vitaminu C, oxidativním stresem a zvýšením hladiny markerů zánětu. Snížení hladiny askorbátu zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (např. hypertenze), respiračních chorob, diabetu a mortality z jakýchkoli příčin (11–13). Deficit vitaminu C se může dále projevit např. sníženou funkcí imunity (zvýšenou vnímavostí k infekcím), poruchami hojení ran, sníženou tolerancí stresu, depresivní poruchou, zánětlivými revmatickými onemocněními a alergiemi. U těchto onemocnění je oxidativní stres zprvu etiologickým faktorem, ale jeho trvání prohlubuje deficit vitaminu C i v důsledku zvýšené spotřeby askorbátu v průběhu chronického zánětu, který je součástí patogenezy těchto chorob. Chronický zánět představuje rizikový faktor i pro vznik onkologických onemocnění (14–16).

Těžký dlouhodobý deficit vitaminu C se projevuje jako kurděje (scorbut). Jedná se o po-

tenciálně fatální onemocnění, charakterizované postižením kolagenových struktur, poruchou imunity a náchylností k závažným infekčním onemocněním, které pak (následkem zánětlivých změn a zvýšených metabolických požadavků) dále vyčerpávají zásoby askorbátu (15). Postupně dochází ke ztrátě pružnosti cév, dochází ke krvácení do kůže, sliznic a kloubů, pod periost. Kojenci a malé děti neprosívají, objevuje se neklid, anémie, porucha osifikace a stav označovaný jako hemoragická rachitida. Proto na klasický skorbut navazovaly obvykle infekční epidemie; nejsou výjimkou příznaky skorbutu navazující na respirační infekce. Nízká hladina kyseliny askorbové v séru představuje tedy skrytou hrozbu, která se nemusí projevit klasickými příznaky skorbutu, ale může vést ke vzniku řady chronických onemocnění, v jejichž etiologii hraje roli oxidativní stres a chronický zánět, včetně onkologických (15–16).

Možnosti zjištění deficitu vitamínu C

Při posuzování deficitu vitamínu C nestačí sledovat jen klinické příznaky. Symptomy se obvykle objevují až při velmi nízké plazmatické koncentraci vitamínu C pod 11 mikromolů/l. Z hlediska prevence závažných onemocnění spojených s oxidativním stresem se za žádoucí považují hodnoty ≥ 50 mikromolů/l. Před rozhodnutím o potřebě a formě suplementace vitamínu C je optimální zjistit, zda pacient objektivně trpí deficitem askorbátu. Pro orientační zjištění deficitu je k dispozici dostupná a pohodlná metoda orientačního stanovení deficitu pomocí vyšetření koncentrace vitamínu C v moči. Na našem trhu jsou dostupné indikátorové proužky Uro C Kontrol, umožňující orientační stanovení hladiny kyseliny askorbové v moči na principu reakce chelatačního činidla s kovovým iontem a barevným indikátorem, který reaguje úměrně hladině vitamínu C změnou barevného odstínu. Tato změna se porovná s barevnou stupnicí s uvedenými hodnotami koncentrací vitamínu C. Zjištěná koncentrace podává orientační informaci o případném deficitu či saturaci kyseliny askorbové v organismu (17).

Kompenzace deficitu: suplementace

Potřeba a zdroje vitamínu C

Zabezpečení dostatečné koncentrace vitamínu C v tkáních chrání organismus před negativní-

mi dopady oxidativního poškození a následným vznikem patologických změn. V ČR se doporučují tyto preventivní denní dávky pro dětský a dorostový věk (v rámci prevence deficitu): 0–4 měsíce: 50 mg, 4–12 měsíců: 55 mg, 1–4 roky: 60 mg, 4–7 roků: 70 mg, 7–10 roků: 80 mg, 10–13 roků: 90 mg, od 13 let 100 mg. Denní dávka 100 mg se doporučuje v rámci prevence i v dospělosti, u gravidních žen 110 mg, u kojících žen 150 mg. V průběhu adolescence, při zvýšené fyzické a psychické zátěži, během infekčních onemocněních, při anémii, neprosívání, nechutenství, při hojení ran a obecně u onemocnění spojených s oxidativním stresem, u aktivních i pasivních kuřáků, dále při užívání některých léčiv, např. salicylátů, kortikoidů, perorálních kontraceptiv se denní potřeba zvyšuje až o 100 %.

Pro novorozence a částečně i mladší batolata je optimálním zdrojem askorbátu mateřské mléko. Obsah askorbátu v mléku se odvíjí od příjmu vitamínu C matkou, ale jeho obsah s délkou kojení postupně klesá. Kravské mléko vitamín C obsahuje v minimálním množství (přibližně 1,7 mg/100 ml). Děti, které nemohou být nebo nejsou kojeny, dostávají jako náhradu mateřského mléka kojeneckou formuli (náhradní kojeneckou mléčnou výživu). V současnosti vyráběná mléka určená k náhradní výživě musí být podle směrnice EU fortifikovaná vitamínem C v množství nejméně 4,8 mg/100 ml. Tato minimální hodnota je poměrně nízká. Vhodnost suplementace je dána obsahem vitamínu v konkrétním typu mléka. V následné výživě, obvykle podávané od 6 měsíce života, pro zdravé dítě je optimálním zdrojem vitamínu C smíšená strava s dostatečnou konzumací čerstvého ovoce a zeleniny. V dostupné stravě obsahují nejvíc vitamínu C rybíz černý, brokolice, citrusové plody, šípky a čerstvá listová zelenina (Tab. 1.). Záleží však na přípravě, neboť vitamín C reaguje citlivě na vzduch, teplo a vlhkost. Proto se varem, skladováním (hlavně za přístupu světla), zpracováním (krájením, strouháním apod.) výrazně snižuje, a to až o 56 % (18), a proto je vhodná také jeho suplementace ve formě doplňku stravy.

Zajištění dostatečné biologické dostupnosti vitamínu C

Suplementace vitamínu C běžnými perorálními formami je velmi obtížná, jelikož vyšší perorálně podané dávky se vzhledem k omezené kapacitě střevních transportérů (SVCT1, SVCT2)

nevstřebávají ideálně do krevní plazmy a jsou vyloučeny stolicí z organismu. Pro saturaci vyšší potřeby vitamínu C v situacích zvýšených nároků na organismus a související ohrožení oxidativním stresem (např. u dětí s vyšší citlivostí k infekcím a alergiím), je vhodná nová, lipozomální forma vitamínu C, která se vyznačuje podstatně dokonalejším vstřebáváním podané dávky. V lipozomu je vitamín C obalen vrstvou přírodních fosfolipidů, tedy molekul, z nichž jsou utvořeny i buněčné membrány lidského organismu. Proto je lipozomální obal vnímán střevní buňkou jako tělu vlastní a jeho vstřebávání do krve není omežováno střevními transportéry, které limitují vstřebávání běžných perorálních forem včetně forem s postupným uvolňováním. Lipozomální vitamín C se absorbuje dvojí cestou: je vychytáván Peyerovými pláty střevní stěny (prostřednictvím epiteliálních M-buněk, které jsou součástí slizničního imunitního systému) a vedle toho zejména prostřednictvím enterocytů, odkud je transportován lymfatickým systémem. Lipozomální vitamín C tak zajišťuje vyšší biologickou dostupnost tohoto vitamínu C pro antioxidační kapacitu, imunitní, nervový systém a další systémy.

Další možností podání vyšších dávek tak, aby byla zajištěna vysoká systémová hladina, je intravenózní podání, nicméně tato forma není tak dostupná jako forma perorální. K zabezpečení protizánětlivého efektu askorbátu u chorob spojených s vysokým oxidativním stresem je zapotřebí výrazné navýšení sérové hladiny askorbátu, dosažitelné intravenózním podáním dávek v řádu gramů (19). Např. u onkologických onemocnění svým antioxidačním, ochranným působením na zdravé tkáně vede výrazné zvýšení koncentrace vitamínu C v séru k významné redukci toxicity základní protinádorové terapie a ke zvýšení kvality jejich života (20).

Bezpečnost záležitosti na podané formě

Pokud jde o bezpečnost podané kyseliny askorbové u zdravých jedinců (tj. osob bez anamnézy urolitiázy a s normální funkcí ledvin), existují u odborné veřejnosti obavy, že vysoké dávky vitamínu C mohou přinášet zvýšené riziko urolitiázy. Ovšem ve studiích zaměřených na bezpečnost (21–26), bylo podávání intravenózních infuzí vysokodávkovaného vitamínu C pacienty velmi dobře snášeno, zvýšené riziko vzniku urolitiázy se u nich neprojevovalo. Lze to potvrdit výsledky

farmakokinetických studií, respektive omezenou kapacitou transportérů pro vstřebávání askorbátu ze střeva, jelikož nevstřebaný askorbát při podání vysokých dávek běžných perorálních forem vitaminu C zůstává nevstřebaná kyselina askorbová ve střevě, v jehož zásaditém prostředí se může měnit na oxalát, jenž po svém vstřebání zvyšuje riziko vzniku hyperoxalurie. Na trhu jsou volně prodejně různé kombinované přípravky s obsahem vitaminu C a jako rizikové musíme na základě uvedených poznatků považovat různé „formule“ pro sportovce a upozornit na předávkování tímto typem přípravků, které obsahují až 1 100 gramů vitaminu C v kapsli. Perorální podávání obyčejného vitaminu C ve vysokých dávkách je proto rizikovější, než je tomu v případě liposomální a intravenózní aplikace, při kterých je obcházeno zásadité prostředí střeva. Jinými slovy řečeno, uvedený nežádoucí účinek se de facto netýká perorální liposomální formy (vstřebává se přes lymfatický systém do krevní plazmy) a nitrožilní formy, neboť obě formy obcházejí zásadité prostředí střeva, přičemž z krevní plazmy se vitamin C již přesunuje do buněk (v závislosti na míře deplece askorbátu v těchto buňkách). Maximální koncentrace dosahuje askorbát v neuronech a některých imunitních buňkách, v plazmě zůstává jen zbytková koncentrace askorbátu, který se vyloučí ledvinami většinou v nezměněné formě, což z podstaty nemůže vést k riziku vzniku hyperoxalurie. Zajímavá je poslední práce z roku 2018, která poukazuje na přínosný vliv vitaminu C na ledviny; dokládá fakt, že kyselina askorbová jako antioxidant snižuje míru oxidativního stresu a hladiny ADMA (asymetrického dimethylargininu) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Právě oxidativní stres a zánět jsou častým problémem u pacientů s chronickým renálním onemocněním; přispívají k rozvoji aterosklerózy a zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod u těchto pacientů (27).

LITERATURA

- Mandl J, Szarka A, Banhegyi G. Vitamin C: Update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1097–1110.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017; 9: 1211.
- Camarena V, Wang G. The Epigenetic Role of Vitamin C in Health and Disease. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 1645–1658.
- Bozonet SM, Carr AC, Pullar JM, et al. Enhanced human neutrophil vitamin C status, chemotaxis and oxidant generation following dietary supplementation with vitamin C-rich SunGold kiwifruit. *Nutrients* 2015; 7: 2574–2588.
- Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy*

Vitamin C v kombinacích

Vitamin C je na trhu nabízen v řadě různých více či méně racionálních kombinací s dalšími složkami. Za racionální lze považovat např. přípravek obsahující kombinaci liposomální formy vitaminu C s extraktem ze šípku. Liposomální forma vitaminu C umožňuje, jak je uvedeno výše, dosažení podstatně vyšší biologické dostupnosti pro tkáň. Extrakt ze šípku (*Rosa canina*) vedle kyseliny askorbové (jejímž je nejvydatnějším přírodním zdrojem) obsahuje řadu farmakologicky účinných komponent.

Důležitý je obsah flavonoidů, které brání oxidaci vitaminu C, udržují jej tak v aktivní formě a zvyšují tím jeho stabilitu. Mezi obsahové látky extraktu patří dále vitamin A, E, K, vitaminy skupiny B, vápník, železo, hořčík, fosfor a další minerály. Látky obsažené v extraktu šípku mají řadu dalších podpůrných účinků vitaminu C. Přispívají k **normální funkci imunity** (jak buněčné, tak humorální). Důležitou složkou s antioxidační a protizánětlivou aktivitou jsou polyfenoly a karotenoidy, které přispívají k synergickému antioxidačnímu účinku a hrají důležitou roli v prevenci onemocnění, v jejichž etiologii hraje roli oxidativní stres, včetně např. alergického astmatu (28).

Studie prokázaly, že extrakt ze šípku podporuje **normální funkci kardiovaskulárního systému** např. tím, že přispívá k normalizaci hladiny triglyceridů. Pro kardiovaskulární prevenci je také významné zjištění, že extrakt z šípku má antiobezitický účinek (flavonoid tilirosid ovlivňuje expresi klíčových transkripčních faktorů důležitých v lipogenezi). V souvislosti s kardiovaskulární prevencí je důležité zjištění, že extrakt z šípku má vliv na snížení glykemie a dokonce extrakt může působit jako růstový faktor pro pankreatické beta-buňky (29–34). Klinickou studií byl prokázán **antibakteriální účinek** šípkového extraktu, který např. snižoval výskyt infekcí močového

traktu (35). Mnohostranné prospěšné účinky šípkového extraktu jsou tak výsledkem synergického působení celé řady komponent. K účinkům extraktu z *Rosa canina* uvádí na svých stránkách Státní zdravotní ústav v souladu se stanoviskem Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) tyto vlastnosti: antioxidační účinek, podpora přirozené obranyschopnosti a odolnosti organismu, normální funkce imunity, nervového, kardiovaskulárního, dýchacího, močového a zažívacího systému (36).

Závěr

Vitamin C je pro člověka nepostradatelná látka, která ovlivňuje vývoj a zdravotní stav organismu od prenatální fáze, po celé dětství, dospívání i během dospělého života. Má zásadní vliv na genom i epigenetiku, brání vzniku vývojových vad, je nezbytný zejména pro funkci imunity, nervový a kardiovaskulární systém a antioxidační ochranu organismu. Je kofaktorem řady enzymů katalyzujících biosyntézu nepostradatelných látek, působí protizánětlivě a jeho dostatečná hladina je důležitá pro prevenci mnoha onemocnění, v jejichž etiologii hraje roli oxidativní stres a chronický zánět. Deficit vitaminu C má proto výrazně negativní důsledky. Výskyt tohoto deficitu je překvapivě častý i v rozvinutých zemích. Onemocnění spojená s oxidativním stresem dále tento deficit zvyšují. Proto je třeba dbát v každém věku o zajištění dostatečné dávky vitaminu C. Účinky vitaminu C podporuje a rozšiřuje kombinace s extraktem ze šípku. Výhodná pro dětský i dospělý věk je liposomální forma přípravku, která umožňuje (oproti běžným perorálním přípravkům) podstatně dokonalejší vstřebávání a dosažení dostatečně vysoké systémové dostupnosti kyseliny askorbové.

- gy Asthma Immunol 2014; 113: 137–142.

- Vollbracht C, Raithel M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Intern Med Res* 2018; 46: 3640–3655.
- Weber P, Bendich A, Schalch W. Vitamin C and human health – a review of recent data relevant to human requirements. *Internat J Vit Nutr Res* 1996; 66: 19–30.
- Cahill L, Corey PN, El-Sohemy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 464–471.
- Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 84–95.
- Hampel Taylor, Johnston. Vitamin C deficiency and depletion in United States: the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health* 2004; 94: 870–875.
- Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001; 357: 657–663.
- Deicher R, Zita F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality

in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1811–1818.

13. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, et al. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J* 2003; 2: 5–15.

14. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005; 19: 17–20.

15. Klaufing JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 239–267.

16. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012; 10: 189.

17. Teco Diagnostics. Technical file: Urine reagent strips – Ascorbic acid (CURS-1 A). Data on file.

18. Buchanec J, Mikler J, Ďurdík P, et al. Vitamin C – čo a nem (ne)vieme. *Pediatr. praxi* 2005; 6: 16–19.

19. Sherman DL, Keaney Jr. JF, et al. Pharmacological concentrations of ascorbic acid are required for the beneficial effect on endothelial vasomotor function in hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 936–941.

20. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6: 222ra18.

21. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al., Phase I clinical trial of intravenous ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 1969–1974.

22. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer

patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 7–11.

23. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration of vitamin C improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011; 25: 983–990.

24. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012; 7(1): e29794.

25. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(3): 765–775.

26. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6: 222ra18.

27. Gillis et al., Ascorbic acid lowers central blood pressure and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2018; 11(4): 532–539.

28. Riedl MA, Nel AE. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 49–56.

29. Fan C, Pacier C, Martirosyan DM. Rose hip (*Rosa canina* L.): A functional food perspective. *Funct Foods Health Dis* 2014; 4: 493–509.

30. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Jiménez-Moreno N, et al. Therapeutic applications of rose hips from different *rosa* species. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1137.

31. Patel S. Rose hips as complementary and alternative medicine: overview of the present status and prospects. *Medi-terr J Nutr Metab* 2013; 6(2): 89–97.

32. Winther K, Vinther Hansen AS, Campbell-Tofte J. Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina* L.) with special reference to antioxidative and anti-inflammatory properties: in vitro studies. *Botanics* 2016; 6: 11–23.

33. Nagatomo A, Nishida N, Fukuhara I, et al. Daily intake of rosehip extract decreases abdominal visceral fat in pre-obese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2015; 8: 147–156.

34. Fattahi A, Niyazi F, Shahbazi B, et al. Antidiabetic Mechanisms of *Rosa canina* Fruits: An In Vitro Evaluation. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22: 127–133.

35. Seifi M, Abbasalizadeh S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. The effect of *Rosa* (L. *Rosa canina*) on the incidence of urinary tract infection in the puerperium: A randomized placebo controlled trial. *Phytother Res* 2018; 32: 76–83.

36. Státní zdravotní ústav. Zdravotní tvrzení. Základní informace k používání zdravotních tvrzení na obalech potravin a v reklamě na potraviny. <http://www.szu.cz/tema/bezpecnost-potravin/zdravotni-tvrzeni>. (Accessed 28. 8. 2019)