



Hyldebær er rig på anthocyaniner og flavonoider, der giver bærrene deres mørke farve.

Antioxidanters sundhedsfremmende effekt – sandhed eller myte?

Antioxidanter i kosten anses for at beskytte mod sygdomme ved at neutralisere frie radikaler, men det er nok forkert.

Af Lars Porskjær Christensen, Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi, Det Tekniske Fakultet, SDU

Når kroppen omsætter mad til energi, sker dette ved en forbrændingsproces (oxidation), hvorved der dannes frie radikaler, der kan skade cellerne og dermed føre til alvorlige sygdomme. Antioxidanter kan i teorien uskadeliggøre de frie radikaler,

hvilket har ledt til den besnærende hypotese, at et højt indtag af naturlige antioxidant via kosten har en sundhedsfremmende effekt. Intet tyder på, at denne hypotese er korrekt.

Frie radikaler og sygdomme

Frie radikaler angriber lipider i cellemembranerne og fører til dannelsen af lipidhydroperoxider, som forårsager ændringer i

stoftransporten eller cellemembranernes gennemtrængelighed, og dermed til forstyrrelser i cellernes funktion (faktaboks 1). Oxidative forandringer af lipider og proteiner i lipoproteiner forårsaget af frie radikaler kan føre til åreforkalkning og ubalance i blodkarvæggene. Sidstnævnte kan skabe forstyrrelser i dannelsen af nitrogenoxid (NO), som på samme tid er et frit radikal og et vigtigt signalstof i blodkarvæggene i forbindelse med blodtryksregulering. Flere andre processer, der involverer radikaldannelse, kan udløses af denne ubalance i blodkarvæggene, så der opstår et selvforstærkende syndrom af virkninger, der i sidste ende kan føre til alvorlige hjerte-kar-sygdomme. Dette kompleks af reaktioner kan tillige medvirke til at sænke følsomheden for insulin og dermed øge risikoen for udvikling af type 2 diabetes [1].

Frie radikaler oxiderer svovlholdige grupper i proteiner, hvorved deres struktur og funktion ødelægges. Når frie radikaler reagerer med DNA, kan der ske ændringer i cellens arvemasse, og risikoen for kræft øges. Sygdomme som grå stær og demens menes også at bero på skader forårsaget af frie radikaler [1].

Endelig så kan sygdomstilstande føre til øget dannelse af reaktive oxygenforbindelser, herunder hydrogenperoxid (H_2O_2), der i forvejen er i kroppen. Hvis koncentration af H_2O_2 øges, kan det føre til programmeret celledød (apoptose). Hydrogenperoxid kan sammen med superoxidionen ($O_2^{\cdot-}$) og overgangsmetaller føre til dannelsen af skadelige radikaler (faktaboks 1). Det kan være svært at afgøre, om radikalerne er følge af en sygdom, eller om de er en af årsagerne.

Antioxidant-hypotesen

Under normale omstændigheder kan kroppen håndtere frie radikaler, fordi dens antioxidative beskyttelsesmekanismer er i stand til at uskadeliggøre dem. Hvis der derimod opstår en ubalance mellem dannelsen af frie radikaler og reaktive oxygenforbindelser, og den hastighed hvormed kroppens forsvar er i stand til at fjerne dem, øges koncentrationen af skadelige radikaler og andre reaktive forbindelser lokalt. En sådan tilstand

betegnes som oxidativt stress og kan forekomme, hvis kroppen udsættes for UV-lys, ioniserende stråling, ved forkert ernæring, ved infektion eller ved hård fysisk belastning. Oxidativt stress øger risikoen for at udvikle en alvorlig sygdom.

Behovet for beskyttelse mod frie radikaler har ledt til den besnærende teori, at et højt indtag af antioxidanter beskytter kroppen mod alvorlige sygdomme. Denne teori er blevet underbygget af, at mange artikler igennem de seneste 30 år har peget på en mindsket risiko for udvikling af især kræft og hjerte-kar-sygdomme hos personer med et højt indtag af vegetabiliske fødevarer rige på antioxidanterne askorbinsyre (C-vitamin), α -tokoferol (E-vitamin), karotenoider og selen. Teorien er siden blev udvidet til også at omfatte mange andre planteindholdsstoffer, der er antioxidanter. Herved er der blevet skabt en sammenhængende hypotese mellem cellebeskadigende virkninger af radikaler og forebyggende effekter af antioxidanter [1,2]. Hypotesen kaldes også tit for *antioxidant-hypotesen*. På trods af en intensiv forskning i naturlige antioxidanter er det stadig ikke lykkedes at underbygge den.

Kroppens antioxidant-forsvar

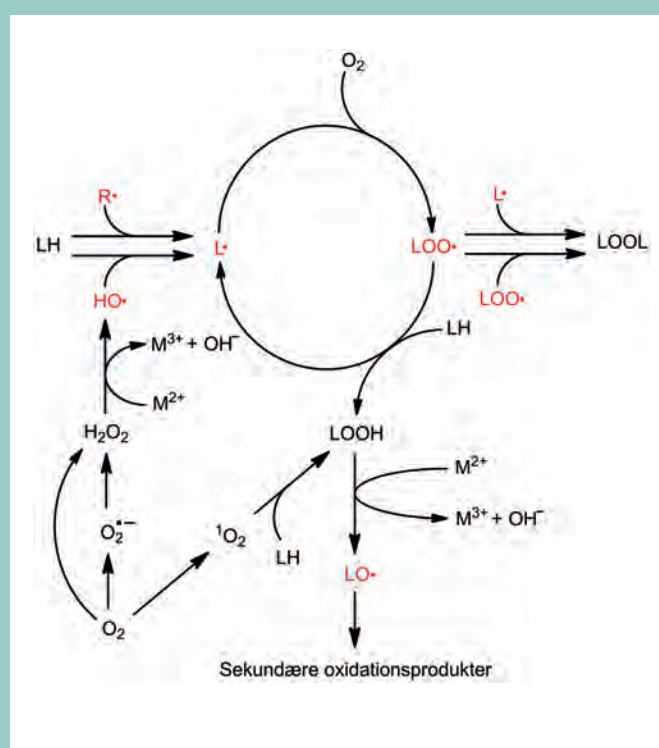
Kroppens eget antioxidant-forsvar udgøres af det enzymatiske forsvar og de endogene antioxidanter [1]. De antioxidative enzymer omdanner de frie radikaler til mindre reaktive stoffer og desuden findes der specifikke reparationsenzymer, som fjerner de beskadigede komponenter. Hvad angår et af de mest reaktive radikaler, hydroxylradikalet ($HO\cdot$), så reagerer det så hurtigt, at enzymer ikke kan virke i forsvaret mod det. Superoxidionen kan neutraliseres enzymatisk, hvor den omdannes til H_2O_2 og O_2 .

Kroppens endogene antioxidanter udgøres bl.a. af glutathion, thioredoxin og ubiquinon (Q10), der dannes i de fleste celler og gendannes enzymatisk efter oxidation. Proteiner med deres mange svovlholdige grupper udgør ligeledes en væsentlig del af det antioxidative forsvar i celler og vævsvæsker. En del af de antioxidanter, som indgår i forsvaret mod radikaler og andre reaktive oxygenforbindelser, kan ikke dannes i organismen, men ▶

Faktaboks 1. Dannelsen af frie radikaler

Frie radikaler eller blot radikaler er molekyler med enkelte uparrede elektroner. De dannes som et biprodukt ved forbrændingen af fedtstoffer, kulhydrater og proteiner i nøje regulerede oxidationsprocesser, hvor der også indgår aktiverede former for oxygen. Energien fra processerne frigives til fysisk aktivitet, til opbygning og fornyelse af væv og som varme. Frie radikaler, som hydroxylradikalet ($HO\cdot$) og superoxidionen ($O_2^{\cdot-}$), er reaktive og forårsager skader på celler og cellekomponenter, hvilket kan føre til alvorlige sygdomme.

Illustration af oxidation af umættede lipider (LH; L = lipid og H = hydrogenatom), der kræver aktivering af ilt (O_2). Lys og stærkt energifrigivende processer i kroppen kan aktivere O_2 , hvorved der kan dannes singlet oxygen (1O_2), der direkte danner lipidhydroperoxider (LOOH). Enzymer og metalioner, som jern (M^{2+}), kan omdanne O_2 til radikaler, der angriber de umættede lipider, hvorved der igangsættes autooxidation, herunder produktion af lipidradikaler ($L\cdot$) og lipidperoxyradikaler ($LOO\cdot$). Antioxidanter virker ved at deaktivere de aggressive radikaler markeret med rødt. Hvis antioxidanterne ikke er i stand til at bremse oxidationen løber den videre via alkoxyradikaler ($LO\cdot$), hvorved der dannes sekundære oxidationsprodukter [1].



ANTIOXIDANTER

er vitaminer eller har vitaminkarakter, idet de må tilføres ude fra via kosten.

Antioxidanter i kosten

Antioxidanter fra kosten opdeles normalt i vitaminantioxidanter og ikke-vitaminantioxidanter. Vitaminantioxidanterne er de vigtigste eksogene antioxidant og inkluderer C- og E-vitamin. C-vitamin er opløseligt i vand og findes primært i kroppens vandfase. C-vitamin er vidt udbredt i frugt og grøntsager, herunder citrusfrugter og peberfrugter. E-vitamin er opløseligt i fedt, indlejres i cellemembraner og findes også bundet til lipoproteiner. E-vitamin findes især i kornprodukter, nødder og planteolier [1,2].

Blandt ikke-vitaminantioxidanter er fokus primært rettet mod polyfenoler og karotenoider. Polyfenoler er en fælles betegnelse for en meget stor gruppe af planteindholdsstoffer, som har mere end én fenolgruppe. Polyfenoler er ofte gode antioxidant i reagensglasforsøg (*in vitro*). Nogle er ikke særlig potente, mens andre er bedre end C-vitamin. Polyfenoler findes overalt i planteriget og udgøres hovedsageligt af flavonoider, anthocyaniner, og fenoliske syrer (figur 1). Krydderurter er rige på fenoliske syrer, løg på flavonoider og mørke bær som hyldebær og solbær er rig på anthocyaniner og flavonoider. Grøn te er rig på catechiner, der er en speciel type flavonoider. Karotenoider er udbredt i frugt og grøntsager, hvor især den orange gulerod og de røde tomater er rige på dem (figur 1). Karotenoider er, som C- og E-vitamin og polyfenoler, effektive antioxidant *in vitro*.

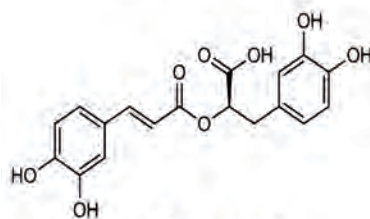
Biotilgængelighed af antioxidant

De fleste naturlige antioxidant optages ikke særlig godt fra kosten og har en kort halveringstid, der betyder, at de typisk er helt ude af kroppen i løbet af 6-15 timer [1,3]. Flavonoider og fenoliske syrer er de grupper, som fås i den største dosis gennem kosten. Størstedelen af disse polyfenoler metaboliseres i tarmen og leveren til sulfat-, methyl- og glucuronid-konjugater, og det er kun i meget ringe grad de intakte polyfenoler, der når blodbanen, cellerne og vævet [3,4]. Selvom biotilgængeligheden (den optagne andel af dosis) af polyfenoler i form af metaboliserede polyfenoler typisk ligger mellem 1-10%, udskilles de forholdsvis hurtigt fra kroppen. Deres koncentration i plasma måles i nmol L^{-1} . Effekten af intakte polyfenoler måles i $\mu\text{mol L}^{-1}$. Da antioxidant-effekten af de metaboliserede polyfenoler typisk er lavere end for de intakte

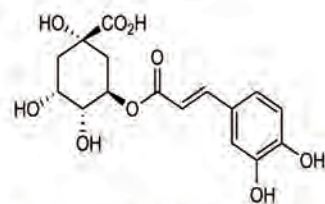
polyfenoler, er der med rette blevet stillet spørgsmålstegn ved, om polyfenoler har nogen betydning som antioxidant.

Der er gennemført et stort antal kostinterventionsstudier med komponenter, der er rige på bestemte polyfenoler, og fælles for

Fenoliske syrer

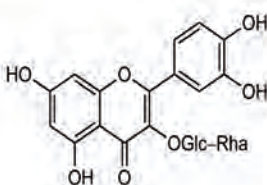


Rosmarinsyre

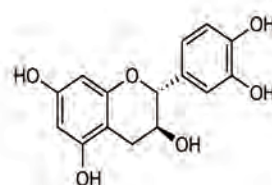


Klorogensyre (3-O-Caffeoylquinaysyre)

Flavonoider

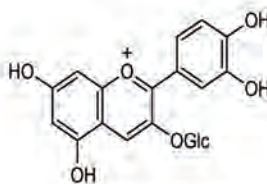


Rutin (Quercetin 3-O-rutinosid)

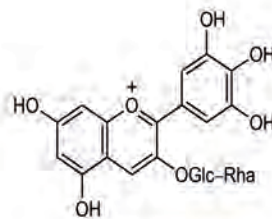


(+)-Catechin (flavan-3-ol)

Anthocyaniner

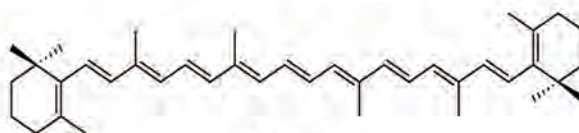


Cyanidin 3-O-glucosid

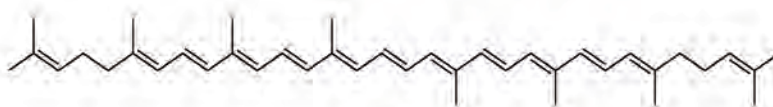


Delphinidin 3-O-rutinosid

Karotenoider



β -Karoten



Lycopene

Figur 1. Eksempler på udbredte polyfenoler og karotenoider, der er gode antioxidant. Glc = Glukose; Rha = Rhamnose.



Antioxidanter giver farve til gulerødder. Gule og orange er rige på karotenoider og de purpurfarvede indeholder anthocyaniner. Hvide gulerødder indeholder ikke disse kraftige antioxidanter. De sundhedsfremmende egenskaber af gulerødderne afhænger ikke af farven.

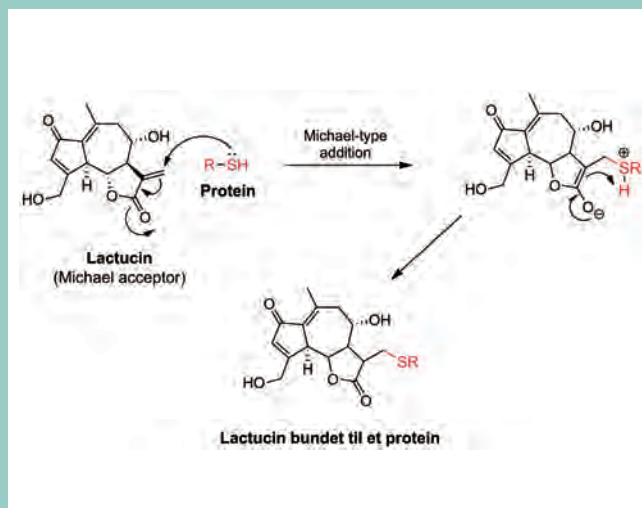
de fleste er, at der ses en forøgelse af den antioxidative kapacitet af plasma i en kortere periode lige efter indtagelsen, men at dette ikke fører til et fald i oxidative skader [1]. Enkelte interventionsstudier har vist, at et højt indtag af frugt og grønt

mindsker oxidativt stress uden dog at forøge antioxidant-kapaciteten i plasma [5]. Så selvom mange polyfenoler er effektive direkte antioxidanter *in vitro*, er deres virkninger i levende organismer mere usikre. ►

ANTIOXIDANTER

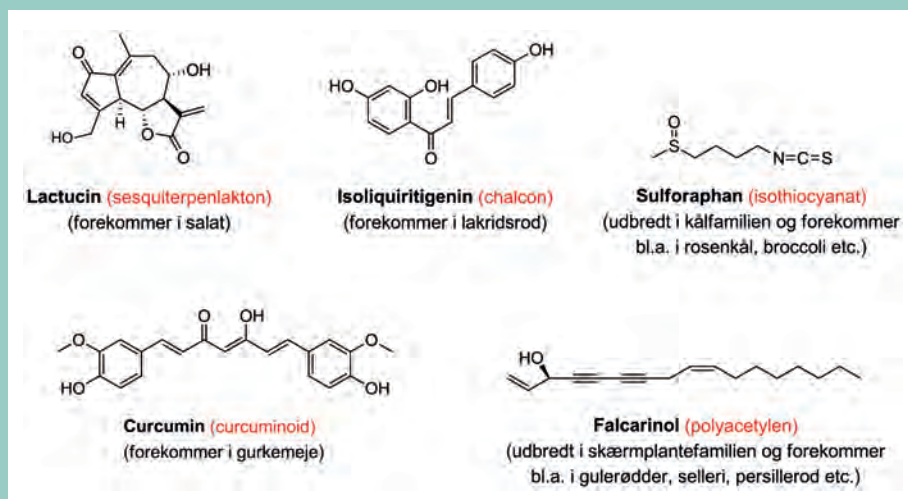
Faktaboks 2. Indirekte antioxidanter

Direkte antioxidanter uskadeliggør frie radikaler og reaktive oxygenforbindelser. Stoffer, der kun indirekte udøver antioxidant-effekt kaldes indirekte antioxidanter. Det er giftstoffer, der udøver antioxidant-effekt ved at inducere en øget produktion af cellebeskyttende proteiner som afgiftningsenzymmer og fase II antioxidant-enzymmer. Sidstnævnte er bl.a. involveret i produktionen af endogene antioxidanter som glutathion [6]. Indirekte antioxidanter har ofte anden form for bioaktivitet, herunder anti-inflammatorisk og cytotoxisk aktivitet. Bio-tilgængeligheden af indirekte antioxidanter ligner de direkte antioxidanter. Bioaktiviteten af indirekte antioxidanter er ofte langt større end de direkte antioxidanter, og koncentrationen, der kræves for at påvirke kroppens forsvarssystemer, er langt mindre [7]. Eksempler på indirekte antioxidanter er sesquiterpenlaktoner, curcuminoider, chalconer, isothiocyanater (nedbrydningsprodukter af glucosinolater) og polyacetylenere, som alle forekommer i planter, der indgår i kosten. Karakteristisk for indirekte antioxidanter er, at de reagerer med nukleofiler. Eksempelvis kan sesquiterpenlaktoner



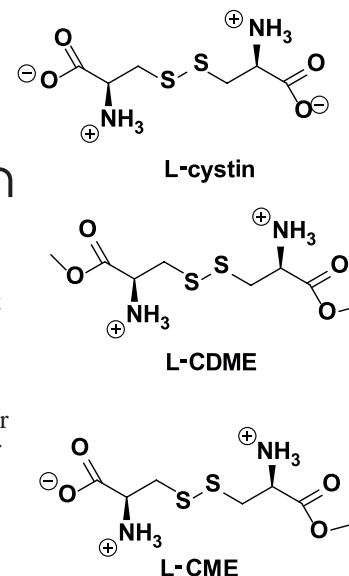
med en α,β -umættet carbonylgruppe bindes til thiolgrupper i proteiner via en Michael-type addition. Naturstoffer, der reagerer med nukleofiler, er i stand til at aktivere kroppens immun- og endogene antioxidant-forsvar og er bioaktive.

Indirekte antioxidanter synes bedre, at kunne forklare de sundhedsfremmende effekter af vegetabiliske fødevarer end de direkte antioxidanter. De indirekte antioxidanter forklarer, hvorfor der ikke er den store forskel på de sundhedsfremmende egenskaber af gulerødder med forskellig farve og forskelligt indhold af direkte antioxidanter. Visse direkte antioxidanter har sikkert også betydning for sygdomsforebyggelse, mere fordi de øger kroppens afgiftskapacitet end i kraft af deres virkning som antioxidanter.



Nyt om.. ... Cystinsten

Almindelige nyresten består af krystaller af calciumoxalat monohydrat, men undertiden er det krystaller op til cm-størrelse af aminosyren L-cystin. Behandlingen består i at drikke masser af vand for at fortynde urinen, basiske salte for at øge pH og mediciner for at danne mere opløselige forbindelser. Men



Konklusion

Efter *antioxidant-hypotesen* blev fremsat for over 30 år siden, er der forsket intenst i at underbygge den. På trods heraf er det endnu ikke lykkedes at bevise, at et højt indtag af direkte antioxidanter har en forebyggende effekt på udvikling af sygdomme fremkaldt af frie radikaler. Vi må i dag konstatere, at der ikke er nogen direkte sammenhæng mellem antioxidant-aktivitet målt *in vitro* og sundhedseffekt. Det giver derfor ingen mening at bestemme antioxidant-aktivitet af fødevarer eller kosttilskud som et mål for en sygedomsforebyggende effekt. Tiden er moden til at aflive myten om antioxidanternes fortræffeligheder. Derimod bør blikket rettes mod naturstoffer, der, i kraft af deres reaktivitet over for især proteiner, er at betragte som gavnlige giftstoffer, der er i stand til at aktivere kroppens immun- og endogene antioxidant-forsvar. Indirekte antioxidanter kunne derfor være en døråbner til at opnå en dybere forståelse af de sundhedsfremmende egenskaber af vegetabiliske fødevarer (faktaboks 2).

E-mail adresse

Lars Porskjær Christensen: lpc@kbm.sdu.dk

Referencer

1. Skibsted LH, Dragsted LO, Dyerberg J, Hansen HS, Kiens B, Ovesen L, Tjønnelund A. Antioxidanter og helbred. 2006, side 1-148. Publikation nr. 1 - Motions- og Ernæringsrådet.
2. Ndhala A, Moyo M, Van Staden J. Natural antioxidants: fascinating or mythical biomolecules. *Molecules* 2010; 15: 6905-6930.
3. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat. Prod. Rep.* 2009; 26: 1001-1043.
4. D'Archivio M, Filesi C, Vari R, Scaccocchio B, Masella R. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11: 1321-1342.
5. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, Basu S, Hansen M, Haren GR, Kall M, Breinholt V, Castenmiller JJM, Stagsted J, Jakobsen J, Skibsted L, Rasmussen SE, Loft S, Sandström B. The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 1060-1072.
6. Dinkova-Kostova AT, Talalay P. Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52: S128-S138.
7. Brandt K, Christensen LP, Hansen-Møller J, Hansen SL, Haraldsdóttir J, Jespersen L, Purup S, Kharazmi A, Barkholdt V, Frøkiær H, Kobæk-Larsen M. Health promoting compounds in vegetables and fruits: A systematic approach for identifying plant components with impact on human health. *Trends Food Sci. Technol.* 2004; 15: 384-393.

behandlingen har bivirkninger og er ikke altid tilstrækkelig. Det er vist, at hastigheden for krystalvæksten kan nedsættes dramatisk af mono- (*L*-CME) eller dimethylesteren (*L*-CDME) af *L*-cystin. De blokerer krystalfladerne for videre vækst. Metoden er ikke afprøvet klinisk, men der forskes i egnede forbindelser med samme effekt.

Carsten Christophersen

Crystal Growth Inhibitors for the Prevention of L-Cystine Kidney Stones Through Molecular Design. J. D. Rimer, Z. An, Z. Zhu, M. H. Lee, D. S. Goldfarb, J. A. Wesson og M. D. Ward. *Science* 2010, Bind 330, Side 337-341.

Håndbog i organisk synteseteknik

Mikael Begtrup, Jan Becher og Mogens Brøndsted
Gyldendal A/S, 2011
319 sider, ISBN 978-87-02-09917-1, pris 599,95 kr.

Bogen er en moderne efterfølger til Munch-Petersen og Østrups Organisk Kemisk Syntese fra 1959, der nu er næsten umulig at opdrive. Bogen efterfølger desuden en populær håndbog af Jan Becher, men indholdet er helt nyt og ikke blot en udvidelse af den tidligere tekst. Foruden et forord og en indledning indeholder bogen 15 kapitler om organisk syntese. De sidste 4 kapitler indeholder tabeloversigt, videre læsning, referencer og et stikordsregister.

Moderne syntetikere kan næppe undvære bogen, men den kan desuden varmt anbefales til alle med interesse i kemisk forskning og anvendt praktisk kemi. Den er udstyret med utallige instruktive fotos og tabeller, der sparer læseren bunker af tid, som ellers skulle bruges til nødvendige opslag i den kemiske litteratur. Der er over 50 godt gennemarbejdede synteseforskrifter, der især vil være af interesse for gymnasieelever (og lærere). Der er gennem hele bogen lagt stor vægt på sikkerhedsaspekter.

Der er kun få mindre fejl i bogen. F.eks. så hedder det enten isopropylalkohol eller 2-propanol og ikke isopropanol.

Prisen er i overkanten af det acceptable, men der er ingen dansksprogede alternative muligheder på dette niveau.



Carsten Christophersen,
carsten@techmedia.dk

M

Representativ
Formaling og Sigtning

SKANLAB

Retsch
Solutions in Milling & Sieving

www.skanlab.com

retsches@skanlab.com



NYHEDER