

Antioksidanter og oksidativt stress

Sammendrag

Bakgrunn. Oksidativ skade er nær knyttet til utvikling av mange sykdommer. Det er derfor mulig at en styrking av antioksidantforsvaret kan beskytte mot disse sykdommene. Nyere forskning har vist at mange hundre antioksidanter med forskjellige kjemiske egenskaper finnes i matplanter.

Materiale og metode. Vi har kartlagt det totale innholdet av antioksidanter i matplanter, kosttilskudd og andre næringsmidler. Metoden måler summen av alle antioksidanter over et referanseredokspotensial.

Resultater. Antioksidantinnholdet i matvarer varierer svært mye. Nyper, valnøtter, granatepler, krekling, blåbær, solbær, kirsebær, solsikkefrø, bjørnebær og tyttebær inneholder alle mer enn 5 mmol/100 g. Krydderurtene nellik, bergmynte (oregano), allehånde, kanel, kryddersalvie, peppermynte, kryddertimian, sitronmelisse, rosmarin, timian og merian inneholder 50–465 mmol/100 g. Bærssaft, vin, juice, grønn te og mange kosttilskudd inneholder også betydelige mengder antioksidanter.

Fortolkning. Våre resultater er forenlig med dyreforsøk som viser gunstig effekt av antioksidantrike matplanter på aldersrelatert nevrodegenerasjon, eksperimentelt induisert karsinogenese og aterosklerose. Generelle anbefalinger om å spise minst fem porsjoner frukt og grønnsaker om dagen bør opprettholdes.

I Tidsskriftet nr. 9–12/2004 publiseres en serie artikler om ernæring

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Rune Blomhoff

rune.blomhoff@basalmed.uio.no
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1046 Blindern
0316 Oslo

Frie radikaler og andre reaktive oksygen- og nitrogenforbindelser dannes som et resultat av normal oksidativ metabolisme. Mange sykdommer, røyking, miljøgifter, medikamenter, alkohol og stråling fremmer også dannelse av disse stoffene. Hvis slike reaktive molekyler ikke elimineres eller nøytraliseres av antioksidanter, kan viktige strukturelle eller funksjonelle komponenter skades, slik som lipidmembraner, lipoproteiner, signalmekanismer og RNA eller DNA (1–3). Hvis antioksidantforsvaret ikke er adekvat, vil oksidative skader akkumuleres, og tilstanden «oksidativt stress» inntreffer. En rekke studier demonstrerer at oksidativ skade og oksidativt stress er nær knyttet til patogenese av mange tilsynelatende ikke-relaterte sykdommer (f.eks. alle inflammatoriske tilstander, iskemiske sykdommer, kreft, hemokromatose, AIDS, emfysem, magesår, hypertensjon, preeklampsi og nevrodegenerative sykdommer) (1–3).

Antioksidantforsvaret

Alle aerobe planter og dyr har etablert et omfattende forsvar mot oksidativ skade. Dette forsvarer har enzymatiske og ikke-enzymatiske komponenter som kan forebygge dannelse av frie radikaler, som kan nøytralisere eller fjerne frie radikaler, reparere oksidativ skade eller eliminere molekyler som har oksidativ skade (2–4). Forbindelser i kosten kan styrke antioksidantforsvaret – enten ved å bidra med stoffer som nøytraliserer reaktive molekyler direkte (f.eks. vitamin C, vitamin E og betakaroten) eller ved å bidra med molekyler som stimulerer eller på annen måte bidrar til å styrke cellens eget antioksidantforsvar (2–4).

Kroppens eget antioksidantforsvar

Kroppens celler bidrar selv ved å produsere antioksidanter, enzymer med antioksidantfunksjoner eller andre komponenter som reduserer oksidativt stress (2–6). Sporstoffet selen er en essensiell komponent i flere antioksidantzymer og bidrar derfor til cellenes egenproduserte antioksidantforsvar. Nylig er det vist at glukosinolater og andre

svovelholdige forbindelser i kålplanter, løk, hvitløk, jordbær, gulrøtter, spinat og tomater kan øke cellenes produksjon av såkalte fase 2-zymer (2–6). Fase 2-zymer er normalt involvert i detoksifisering av fremmedstoffer og mutagener.

Antioksidanter i kostholdet

I tillegg til de mest kjente antioksidantene vitamin C (askorbinsyre) og vitamin E (α -, β -, δ - og γ -tokoferol og α -, β -, δ - og γ -tokotrienol) finnes en lang rekke andre direkte-virkende antioksidanter i kosten, slik som karotenoidene og plantefenolene. Karotenoidene er meget utbredt i planteriket (mer enn 1 000 varianter er identifisert). I tillegg til provitamin A-karotenoidene alfa- og betakaroten og betakryptoxanthin er lykopen og hydroksykarotenoidene lutein og zeaxantin de kvantitativt viktigste av karotenoidene. Plantefenolene tilhører flere forskjellige familier av forbindelser, slik som bensosyrederivater, flavonoider, proantocyanidiner, stilbener, coumariner, lignaner og ligniner. Over 8 000 plantefenoler er isolert. Plantefenolene er antioksidanter på grunn av den fenoliske hydroksylgruppens hydrogenonderende egenskap (3).

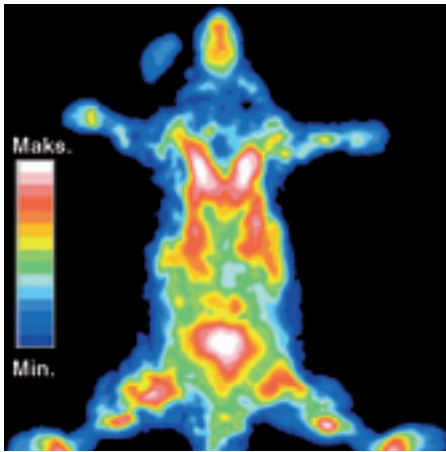
Et nettverk av antioksidanter

I forskjellige in vitro-systemer og i cellekulturer er det vist at antioksidanter med forskjellige kjemiske egenskaper virker i et integrert nettverk (6, 7). Når en god antioksidant som α -tokoferol (vitamin E) har nøytralisert et fritt radikal, vil den selv omdannes til et fritt tokoferylradikal. Dette radikallet er mindre reaktivt enn det opprinnelige radikallet, men det har fortsatt reaktivitet. Askorbinsyre (vitamin C) kan så reagere med tokoferylradikallet. Askorbylradikallet



Hovedbudskap

- Oksidativt stress spiller en rolle ved mange sykdommer, og det er foreslått at antioksidanter i kostholdet kan virke beskyttende
- Vi har kartlagt det totale innholdet av antioksidanter i matplanter, kosttilskudd og andre næringsmidler
- Antioksidantinnholdet varierer svært mye. Bær og krydder og enkelte nøtter, frukter og grønnsaker er særdeles gode kilder



Figur 1 *In vivo*-modell som benyttes til å studere effekt av antioksidantrike matplanter på genekspressjon relatert til oksidativt stress i levende mus (23, 24)

som da dannes, kan deretter reagere med andre antioksidanter. Et resultat av disse integrerte reaksjonene er at det opprinnelige frie radikalet, som var meget reaktivt, er forvandlet til et «antioksidantradikal», med langt mindre reaktivitet (6, 7).

Hvis dette antioksidantnettverket også virker *in vivo* i mennesker og dyr, har dette viktige implikasjoner. Tradisjonelt har man kun vært opptatt av de vanligste antioksidantene (som vitamin C og vitamin E), men vi vet nå at det i tillegg finnes hundrevis av andre antioksidanter i matplanter. Det totale innholdet av antioksidanter kan derfor vise seg å være en viktig egenskap ved plantene. Inntil nylig har det ikke vært kjent hvilke matplanter som inneholder mest antioksidanter totalt sett, dvs. innholdet av summen av alle antioksidanter har ikke vært kjent.

Kilder for antioksidanter i kosten

Min forskningsgruppe har derfor gjennomført en omfattende analyseserie av totalinnholdet av antioksidanter i matvarer (6, 7). Metoden som vi har benyttet (the ferric-reducing ability of plasma, FRAP) (6), gjør at vi kan måle summen av alle antioksidanter over et visst referansereredokspotensial. En fordel ved denne metoden er at den omfatter de aller fleste antioksidanter. Analyseresultatene angir det totale antioksidantinnholdet i mmol «reduktanter» (dvs. konsentrasjonen av elektroner og hydrogenatomer som kan avgis i en redoksreaksjon) per 100 g matvare. Våre analyser gjør det for første gang mulig å få et innblikk i det totale inntaket av antioksidanter i kosten. Vi har analysert flere tusen matplanter og matprodukter fra forskjellige kilder spredt over hele verden (6, 7). Alt i alt varierer antioksidantinnholdet svært mye. I de plantene som inneholder mest antioksidanter, er det 4 000 ganger mer antioksidanter enn i de plantene som inneholder minst (e-tab 1) (<http://www.blomhoff.no>).

Mel og korn

Kornsartene bygg, hirse og havre inneholder mest antioksidanter. Sammalt mel inneholder mer antioksidanter enn hvitt mel, der innholdet er halvert eller redusert ned til 25 % i noen tilfeller. Hvis man bare tar for seg hvitt mel, inneholder maismel mest antioksidanter, fulgt av byggmel og havre. Hvitt hvetemel og polert ris, de to kornsartene som spises mest i verden, inneholder lite antioksidanter.

Grønnsaker

Innholdet av antioksidanter i grønnsaker varierer svært mye. Grønnskål inneholder mest, men chilipepper, rødkål, paprika, persille, artisjokk, rosenkål og spinat er også rike på antioksidanter, med et innhold fra 0,98 til 2,65 mmol per 100 g. Rødkål inneholder 1,88 mmol og hvitkål 0,09 mmol per 100 g. Lavest innhold av antioksidanter har hvitkål, squash, fennikel, agurk og mandelgresskar, med 0,02–0,10 mmol. Av rotgrønnsakene er det rødbeter som inneholder mest antioksidanter. Blåpoteter inneholder nesten ti ganger mer enn vanlige hvite poteter.

Frukt og bær

Granateple inneholder meget høye konsentrasjoner antioksidanter. Generelt har sitrusfrukter et høyt innhold, med rundt 1 mmol per 100 g. Druer, plommer, ananas, dadler og kiwi inneholder også relativt mye antioksidanter, mens pærer og meloner inneholder minst. Bær viser seg å være sterkt anriket av antioksidanter. Nyper har et svært høyt innhold, opptil 40 mmol/100 g. Krekling, blåbær, solbær, kirsebær, ville bjørnebær, ville jordbær, kultiverte bjørnebær og tyttebær er alle svært rike på antioksidanter, med et innhold på 5–9 mmol per 100 g. Også dyrkede jordbær og hageblåbær har et høyt innhold.

Nøtter, frø og tørkede frukter

Valnøtter inneholder store mengder antioksidanter (over 20 mmol/100 g). Solsikkefrø inneholder også mye, i motsetning til hasselnøtter, mandler og cashewnøtter. Blant de tørkede fruktene kom aprikos og plommer best ut.

Krydder og medisinerter

Det er store variasjoner i antioksidantinnholdet i krydder. Meget høye nivåer ble funnet i nellik, bergmynte (oregano) og allehånde, som inneholder 100–500 mmol/100 g. Kanel, kryddersalvie, peppermynte, kryddertimian, sitronmelisse, rosmarin, timian og merian inneholder 50–100 mmol/100 g. Flere kinesiske medisinerter hadde også meget høye antioksidantnivåer.

Saft, juice, vin og te

Av bærsaftene inneholdt usukret blåbærsaft fra Helios mest (6,59 mmol/100 g), mens blåbærsaft fra en annen produsent inneholdt

mye mindre (2,41 mmol/100 g). Store forskjeller mellom produsenter ble også funnet i saft fra solbær og krekling. Blant juiceene var innholdet av antioksidanter størst i blodappelsinjuice og blå druejuice fra hhv. Bråmhults og Fellesmeieriet. Når det gjelder appelsinjuice, var produktet fra Mills mest anriket, etterfulgt av Bråmhults, Nora, Fellesmeieriet, Delights/Haakon (hhv. 0,83, 0,81, 0,64, 0,61 og 0,47 mmol/100 g). Rødvine som ble testet, inneholdt 1,78–3,66 mmol/100 g – mye mer enn hvitvine, som inneholdt 0,37–0,42 mmol/100 g. Grønn te inneholder omtrent dobbelt så mye antioksidanter som svart te.

Kosttilskudd og supplement

Flere kosttilskudd og supplement inneholder betydelige mengder antioksidanter. Produkter basert på grønn te, blåbær og druer var av de mest antioksidantrike. Selv om de fleste kosttilskuddene eller supplementene tas i små mengder (typisk mellom 0,5 g og 2,0 g) kan de bidra med betydelige mengder antioksidanter.

Gunstige helseeffekter av antioksidantrike matplanter?

Det er grunn til å understreke at våre analyser kun beskriver antioksidantinnholdet i produktene og ikke tar hensyn til absorpsjon og tilgjengelighet i kroppens celler. Biotilgjengelighet fra forskjellige matprodukter og antioksidantfamilier vil sannsynligvis variere mye. Jeg anbefaler derfor ikke at man bruker vår antioksidanttabell til å gi spesifikke kostanbefalinger. Videre forskning må først bekrefte at antioksidantene er biotilgjengelige og fremfor alt at de er bioaktive hos mennesker.

I noen dyreforsøk er det vist at antioksidantrike matvarer kan ha gunstige effekter på sykdommer relatert til oksidativt stress. Jordbær, spinat og blåbær reduserer og reverserer aldersrelatert nevrodegenerasjon i rotter (8). Bringebær og jordbær hemmer også eksperimentelt induert karsinogenese (kreft i luftrør og tykktarm) i rotter og hamstere (9, 10). Dessuten beskytter valnøtter (11) og granatepler (12, 13) mot aterosklerose i forsøksdyr. Noen mindre kliniske studier har også viste gunstige effekter av granatepler, rosenkål, kiwi, løk og tomater på biomarkører for oksidativt stress (14–16).

Vi tester nå ut om antioksidantrike matplanter har en gunstig effekt på sykdommer relatert til oksidativt stress. Flere forskningsprosjekter, inkludert kliniske studier, epidemiologiske studier og eksperimentelle dyreforsøk, er igangsatt. Vi har nylig etablert en dyremodell som viser seg å være meget nyttig (17). Modellen består av transgene mus som har fått tilført et spesielt gen (luciferasegenet) i ett av sine kromosomer. Genet er satt inn slik at genavlesningen reguleres av sekvenser som påvirkes av oksidativt stress. Luciferaseproteinet er et enzym som katalyserer en reaksjon som avgir fotoner.

En stor produksjon av luciferase vil derfor resultere i mange fotoner. Ved hjelp av et sensitivt videokamera måler vi lysstyrken (som et mål på oksidativt stress) fra musene (fig 1). Dette gjør at vi kan studere oksidativt stress i levende dyr og effekten av antioksidantrike matplanter på oksidativt stress under fysiologiske og patologiske forhold.

I en ny studie har vi vist at føring av slike transgene mus med antioksidantrike bær påvirker genavlesningen i gunstig retning. Føring med en blanding av blåbær, hyllebær og krekling i fire uker gav beskyttende genaktivitet i muskel og hjerne. Tilsvarende effekter ble funnet i et annet forsøk hvor musene ble gitt fire engangsdoser av blåbær og bjørnebær via magesonde innenfor en periode på 40 timer (18).

Anbefalinger om inntak av antioksidanter

Supplementer med rene antioksidanter
Selv om celleforsøk og dyreforsøk har vist at enkeltantioksidanter som β -karoten (provitamin A), askorbinsyre (vitamin C) og α -tokoferol (vitamin E) kan redusere oksidativ skade og oksidativt stress, har slike gunstige effekter ikke latt seg reproducere i kliniske studier. Det finnes derfor ingen offisielle anbefalinger for tilskudd av rene enkeltantioksidanter (19, 20).

Antioksidantrike matvarer

Antioksidantrike matvarer kan redusere oksidativt stress og oksidativ skade i celleforsøk og dyreforsøk. I tillegg viser noen få begrensede kliniske studier lovende resultater. Før disse gunstige effektene kan bekreftes i store kontrollerte kliniske studier, er det ikke grunnlag for å anbefale økt inntak av spesielle antioksidantrike matvarer.

Det er imidlertid godt dokumentert at et høyt inntak av frukt og grønnsaker generelt reduserer risikoen for en rekke sykdommer som er relatert til oksidativt stress, og myndighetene i de fleste land gir derfor anbefalinger om et økt inntak av frukt og grønnsaker (19, 20). Det er ikke avklart hvilke stoffer i disse matvarene som har denne beskyttende effekten, men forbindelser som styrker antioksidantforsvaret er gode kandidater. Inntil videre forskning eventuelt bekrefter en positiv helseeffekt av antioksidantrike matvarer, bør våre generelle anbefalinger om å spise minst fem porsjoner frukt og grønnsaker om dagen opprettholdes.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har eierinteresser i firmaet AS Vitas, som blant annet utfører kliniske analyser og matvareanalyser, og i firmaet MiceTech, som utvikler og selger transgene mus.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652–9.
- Hallivell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 33–50.
- Lindsay DG, Astley SB. European research on the functional effects of dietary antioxidants – EUROFEA. *Mol Aspects Med* 2002; 23: 1–38.
- Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of phase 2 enzymes. *Biofactors* 2000; 12: 5–11.
- Packer L, Weber SU, Rimbach G. Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *J Nutr* 2001; 131 (suppl): 369–73.
- Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr* 2002; 132: 461–71.
- Dragland S, Senoo H, Wake K et al. Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants. *J Nutr* 2003; 133: 1286–90.

- Youdim KA, Joseph JA. A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions; a multiplicity of effects. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 583–94.
- Kretzschmar LA, Morse MA, Morgan C et al. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilized black raspberries. *Cancer Res* 2001; 61: 6112–9.
- Xue H, Aziz RM, Sun N et al. Inhibition of cellular transformation by berry extracts. *Carcinogenesis* 2001; 22: 351–6.
- Anderson KJ, Teuber SS, Gobeille A et al. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *J Nutr* 2001; 131: 2837–42.
- Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modification to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1062–76.
- Kaplan M, Hayek T, Raz A et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr* 2001; 131: 2082–9.
- Verhagen H, de Vries A, Nijhoff WA et al. Effect of Brussels sprouts on oxidative DNA-damage in man. *Cancer Lett* 1997; 114: 127–30.
- Collins AR, Harrington V, Drew J et al. Nutritional modulation of DNA repair in a human intervention study. *Carcinogenesis* 2003; 24: 511–5.
- Boyle SP, Dobson VL, Duthie SJ et al. Absorption and DNA protective effects of flavonoid glycosides from an onion meal. *Eur J Nutr* 2000; 39: 213–23.
- Carlsen H, Moskaug JØ, Fromm SH et al. In vivo imaging of NF- κ B activity in transgenic mice using luminescence. *J Immunol* 2002; 168: 1441–6.
- Carlsen H, Myhrstad MCW, Thoresen M et al. Berries increase activity of the γ GCSh promoter in transgenic reporter mice. *J Nutr* 2003; 133: 2137–40.
- Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E and beta-carotene. *Circulation* 1999; 99: 591–5.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: American Institute for Cancer Research, 1997.

www.felleskatalogen.no