



# Mało znane oblicze $\beta$ -karotenu

*Little known visage of  $\beta$ -Carotene*



Kosmetologia  
/ nauka

## WPROWADZENIE

$\beta$ -karoten to czerwono-pomarańczowy pigment będący prekursorem witaminy A, jeden z głównych karotenoidów diecie, a przez to najszerzej zbadany i udokumentowany [1-3]. Do tej pory autorzy skupiali się głównie na pozytywnym działaniu tego barwnika. W artykule zostanie przedstawione jego drugie oblicze.

Prognozuje się, że światowy rynek karotenoidów, który w 2007 został oszacowany na około 766 milionów USD, będzie wzrastał o 2,3% rocznie, osiągając 920 mln USD w 2015

roku.  $\beta$ -karoten stanowi 32% tego rynku i otrzymywany jest głównie metodami syntezy organicznej. Syntetyczny  $\beta$ -karoten jest produkowany przede wszystkim przez firmę Roche® (od 1954 roku) i BASF® (od roku 1960). Każda z tych firm używa innej metody do jego produkcji, jednak obie korzystają z tego samego prekursora, którym jest  $\beta$ -jonon. Ten półprodukt pierwotnie pozyskiwano ze źródeł naturalnych, takich jak trawa cytrynowa (*Cymbopogon citratus*), terpentyna lub olejek z sosny *Pinus caribea*, ale obecnie

—> 170

## STRESZCZENIE

$\beta$ -karoten jako prowitamina A jest obecnie jednym z najpopularniejszych składników suplementów diety. Powszechnie uważany jest za związek bezpieczny, jednak teza ta została zakwestionowana przez pojawiające wyniki przeprowadzonych meta-analiz. W artykule przedstawiono ryzyko związane ze sztuczną suplementacją  $\beta$ -karotenem.

**Słowa kluczowe:**  $\beta$ -karoten, prowitamina A, nowotwory, choroby skóry, choroby oczu, choroby sercowo-naczyniowe

## ABSTRACT

*$\beta$ -Carotene as the pro-vitamin A is one of the most popular ingredients of dietary supplement. As a part of our diet it is considered to be safe compound. This thesis has been questioned by the emerging results of the meta-analysis. In the paper, the risks associated with  $\beta$ -carotene supplementation, was introduced.*

**Key words:**  *$\beta$ -carotene, provitamine A, cancer, skin diseases, eyes diseases, CVD*

WANDA MĄCZKA<sup>1</sup>,  
KATARZYNA WIŃSKA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Chemii, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 25/27, 50-375 Wrocław, tel. +48 71 320 52 57, e-mail: kaska.winska@gmail.com

<sup>2</sup> Niepubliczna Wyższa Szkoła Medyczna z siedzibą we Wrocławiu ul. Nowowiejska 69, 50-340 Wrocław, tel. +48 71 320 51 11, e-mail: wanda\_m19@tlen.pl, kaska.winska@gmail.com

otrzymano / received:

24.09.2012

zaakceptowano / accepted:

15.10.2012



$\beta$ -jonon otrzymywany jest syntetycznie z acetonu lub butadienu. Warto podkreślić, że zaledwie 2% stosowanego  $\beta$ -karotenu uważa się za naturalny, który izolowany jest poprzez ekstrakcję roślin lub wytwarzany w wyniku procesów biotechnologicznych przy użyciu grzybów pleśniowych, drożdży, bakterii czy alg [1].

$\beta$ -karoten jest stosowany jako barwnik żywności w stężeniu od 2 do 50 ppm, a także wchodzi w skład leków i kosmetyków. Mimo jego małej stabilności jest popularnym składnikiem zwłaszcza kosmetyków do opalania. Po miejscowym zastosowaniu skóra zyskuje pomarańczowy odcień. Dodatkowo substancja ta jest czasami używana jako „drugi” filtr przeciwsłoneczny, który może być dodawany do kosmetyków lub produktów zawierających podstawowe filtry ochrony przeciwsłonecznej. Filtry przeciwsłoneczne drugiego rzutu, takie jak beta-karoten, charakteryzują współczynnik ochrony przeciwsłonecznej poniżej 2 [1].

Zażółcenie skóry, będące objawem hiperkarotenodermii, wystąpi także u osób, które zażywają ponad 30 mg beta-karotenu dziennie przez co najmniej cztery tygodnie, ponieważ jego wysokie stężenie utrzymuje się nie tylko we krwi, ale też w skórze. Proces ten nie jest uważany za problem zdrowotny, ponieważ jest odwracalny po odstawieniu preparatu. W hiperkarotenodermii stężenie beta-karotenu w warstwie rogowej naskórka jest pięciokrotnie wyższe niż w normalnej skórze. Warto podkreślić, że beta-karoten jest jednym z pigmentów odpowiedzialnych za kolor skóry [5].

Na uwagę zasługuje również fakt, że w ostatnich latach obserwuje się drastyczny wzrost ilości sprzedawanych suplementów diety nie tylko w Stanach Zjednoczonych, ale także w Japonii i w krajach europejskich, w tym w Polsce, przy czym 37% tego rodzaju preparatów zawierało  $\beta$ -karoten [1]. W związku z tym powstaje pytanie, czy można przyjmować tego rodzaju preparaty bezkrytycznie bez żadnej kontroli, czy nie wystąpią ewentualne negatywne skutki przyjmowania wysokich dawek tego karotenoidu.

## $\beta$ -KAROTEN

### A CHOROBA NOWOTWOROWA

Wiele badań wskazuje na to, że duże spożycie warzyw i owoców obniża ryzyko zachorowania z powodu nowotworu. Spośród 170 badań, w 132 stwierdzono, że taka dieta zmniejsza zagrożenie rozwoju raka jamy ustnej, gardła, płuc, krtań, przełyku, żołądka, trzustki, szyjki macicy. W mniejszym stopniu chroniła ona przed rakiem jelita grubego i pęcherza [1]. Na tej podstawie w 1981 roku przedstawiono hipotezę [1], że korzystne skutki diety bogatej w warzywa i owoce w zapobieganiu nowotworów wynikają z obecności w nich  $\beta$ -karotenu. Co więcej, brak takiego efektu przy podawaniu sztucznych estrów retinolu sugerował, że ochronne właściwości  $\beta$ -karotenu, gdyby zostały udowodnione, byłyby niezależne od jego aktywności prowitamina A i wynikałyby raczej z jego właściwości antyoksydacyjnych [7]. Podjęto więc różnorodne badania mające na celu udowodnienie lub obalenie przedstawionej hipotezy.

W badaniach retrospektywnych i bezpośrednich stwierdzono, że duże spożycie warzyw i owoców lub wysoki poziom  $\beta$ -karotenu we krwi zmniejsza ryzyko raka płuc (w 13 z 14 badań w różnych krajach), i to zarówno u palaczy, jak i u osób niepalących obojga płci. Związek ten jest tak ścisły, że jest uważany za jeden z najbardziej zgodnych w epidemiologii żywienia. Te badania, a także to, że

$\beta$ -karoten jest składnikiem odżywczym (prowitamina A) oraz jest uważany za substancję nietoksyczną, dało impuls do intensywnych badań mających na celu sprawdzenie, czy podanie dodatkowej ilości  $\beta$ -karotenu może zapobiec lub zmniejszyć występowanie, ryzyko zachorowania czy nawrotu łagodnych lub złośliwych form nowotworu u ludzi. Stwierdzono, że u ludzi szczególnie zagrożonych guzem w jamie ustnej, czyli u palaczy i żujących tytoń, spożycie dodatkowej ilości  $\beta$ -karotenu samego lub w kombinacji z witaminą A lub E powoduje regresję leukoplazji – zmiany wczesnej, prowadzącej do rozwoju guza jamy ustnej [7].

Na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku podjęto na szeroką skalę dwa badania dotyczące wpływu dodatku  $\beta$ -karotenu na rozwój raka płuc, zwłaszcza u palaczy. Badanie ATBC ( $\beta$ -tokoferol +  $\beta$ -karoten) przeprowadzono na grupie 29.133 palaczy płci męskiej w Finlandii. Podawano im przez 5–8 lat  $\beta$ -karoten (20mg/dzień) lub  $\beta$ -tokoferol (50mg/dzień), oba lub placebo w próbie losowej. Niespodziewanie dla badaczy w grupie przyjmującej  $\beta$ -karoten sam lub z  $\beta$ -tokoferolem stwierdzono 18% wzrost zapadalności na raka płuc i 8% wzrost śmiertelności ogółem. W grupie palaczy wypalających znaczne ilości papierosów wzrost był jeszcze większy i sięgał 28%. Efekt ten był dodatkowo zwiększony przez nadużywanie alkoholu – powyżej 1lg/dzień [7].

W 1996 roku rozpoczęto badanie CARET –  $\beta$ -karoten z retinolem, na grupie 18.314 Amerykanów – palaczy, byłych palaczy i pracowników narażonych na działanie azbestu. Podawano im kombinację 50mg  $\beta$ -karotenu i 25mg retinolu na dzień lub placebo. Badanie zakończono po dwóch latach, chociaż planowano je na cztery. W grupie przyjmującej  $\beta$ -karoten z retinolem stwierdzono wzrost o 28% zapadalności na raka płuc i 17% wzrost śmiertelności ogółem oraz aż o 46% wzrost śmiertelności z powodu raka płuc. Nie zaobserwowano wpływu przyjmowania  $\beta$ -karotenu u byłych palaczy i nie stwierdzono wpływu  $\beta$ -karotenu na występowanie innych nowotworów [1].

Wyniki badań ATBC i CARET były dużym zaskoczeniem dla wielu badaczy i spowodowały liczne komentarze. Podawanie wysokich dawek  $\beta$ -karotenu mogło na przykład ograniczyć absorpcję innych karotenoidów. Duża dawka  $\beta$ -karotenu zmniejsza absorpcję luteiny o 45%, a kantoksaniny o 34–38%. Badania te pokazały też, że  $\beta$ -karoten nie wpływa na rozwój późnych etapów karcynogenezy raka płuc, nie dają nam jednak odpowiedzi, czy  $\beta$ -karoten wpływa na początkowe etapy powstawania tego nowotworu. Uważa się także, że właśnie kombinacja  $\beta$ -karotenu z dymem papierosowym może przyspieszać rozwój raka płuc.

Dym papierosowy zawiera mieszaninę karcynogenów i ko-karcynogenów, włączając w to policykliczne węglowodory aromatyczne, 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo) butanon, związek z grupy NNK (*Nicotine-Derived Nitrosamine Ketone*), oraz reaktywne formy tlenu (ROS) [1]. Jest więc on wysoce utleniający i zdolny do degradacji karotenoidów, w tym także  $\beta$ -karotenu, stąd może powodować wystąpienie lokalnego efektu prooksydacyjnego w płucach palaczy. Stwierdzono, że  $\beta$ -karoten działa wydajnie jako antyoksydant tylko przy niskim ciśnieniu tlenu (rzędu 150mmHg) w tkankach.  $\beta$ -karoten może reagować z rodnikami dymu papierosowego poprzez utworzenie rodnikowych połączeń. Te połączenia rodnikowe mogą reagować z kolejnymi rodnikami, tworząc nierodnikowe produkty lub z tlenem – tworząc rodniki nadtlenkowe.

Pierwsze dwie reakcje to reakcje antyoksydacyjne



$\beta$ -karotenu, które pochłaniają wolne rodniki, zapobiegając uszkodzeniom oksydacyjnym. Zwiększenie ciśnienia tlenu (do 730mmHg) w komórkach nabłonkowych płuc powoduje szybką autooksydację  $\beta$ -karotenu. W wyniku reakcji dymu papierosowego z  $\beta$ -karotenem zaobserwowano powstawanie epoksydów  $\beta$ -karotenu, a także tworzenie trzech izomerycznych nitro- $\beta$ -karotenów. Powstające następnie rodniki nadtlenkowe mogą reagować z kolejnymi cząsteczkami  $\beta$ -karotenu, ale także z innymi składnikami komórki, w tym z DNA, co może prowadzić do wzrostu ilości uszkodzeń oksydacyjnych.

Dotychczas przeprowadzono 8 badań, a metaanaliza danych uzyskanych w tych badaniach objęła w sumie 180.702 osoby. Stwierdzono 1.852 zachorowania na raka płuc, co wskazuje na znaczący wzrost przypadków nowotworu u osób przyjmujących  $\beta$ -karoten (zwłaszcza w grupie przyjmującej co najmniej 20 mg  $\beta$ -karotenu na dzień, także w połączeniu z innymi przeciwutleniaczami) w porównaniu z grupą placebo [6].

Przeprowadzona metaanaliza danych wskazała również, że suplementacja beta-karotenem może zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu nie tylko płuc, ale także żołądka [8].

## $\beta$ -KAROTEN A CHOROBY UKŁADU KRWIONOŚNEGO

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) powodują śmierć większej ilości ludzi niż rak, przewlekle choroby dróg oddechowych, choroba Alzheimera i wypadki łącznie. Z ich powodu w USA w samym 2007 roku zmarło 421.918 kobiet. Choroby serca są główną przyczyną śmierci zarówno u kobiet, jak i mężczyzn powyżej 65 roku życia [1].

Rodnikowa teoria starzenia zakłada, że stres oksydacyjny jest jednym z głównych mechanizmów starzenia się i chorób związanych z wiekiem, w tym choroby wieńcowej. Badania na ludzkich tkankach potwierdziły rolę utleniania lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w miażdżycy, co prowadzi do hipotezy, że przeciwutleniacze, takie jak karotenoidy mogą być użyte jako niedrogie sposoby zapobiegania i ewentualnie leczenia choroby niedokrwiennej serca i innych chorób sercowo-naczyniowych [6].

W 1998 roku opublikowano wyniki badania MRFIT (*The Multiple Risk Factor Intervention Trial*), przeprowadzonego na grupie 734 mężczyzn, w którym stwierdzono, że nie ma istotnego związku między całkowitym stężeniem we krwi karotenoidów i późniejszym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej lub śmierci z powodu zawału mięśnia sercowego u osób palących i niepalących [1].

Ponieważ obok wspomnianego wyżej stresu oksydacyjnego, kluczowy dla rozwoju i progresji chorób sercowo-naczyniowych jest także rozwijający się stan zapalny, przeprowadzono przekrojowe badania MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), które wykazały co prawda, że większe spożycie owoców, produktów z pełnego ziarna zbóż oraz orzechów wiązało się z niższymi stężeniami markerów stanu zapalnego, jednakże nie stwierdziły korelacji między stężeniem beta-karotenu i witaminy E, a poziomem tych markerów w surowicy krwi [1].

W kilku tych badaniach epidemiologicznych stwierdzono pozytywny efekt diety bogatej w owoce i warzywa w ogóle, a w szczególności w karotenoidy na zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej [12]. Jednak randomizowane badania kliniczne, na przykład *US Preventive Services Task Force* [1] oraz badanie *Physicians' Health Study*, obejmujące 22.071 zdrowych męż-

czyzn lekarzy w wieku od 40 do 84 lat, którzy przyjmowali 50 mg beta-karotenu co drugi dzień przez okres do 13 lat [1, 5], nie potwierdziły korzyści przyjmowania stałych dodatkowych dawek  $\beta$ -karotenu w zapobieganiu rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Najbardziej niepokojące były wyniki przytoczonego już wcześniej badania CARET, gdzie stwierdzono, że przyjmowanie jednoczesne  $\beta$ -karotenu (30 mg/dzień) i witaminy A (25000 IU/dzień) spowodowało 26% wzrost śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w grupie palaczy, byłych palaczy i osób narażonych na wdychanie azbestu [1].

Choć przyczyna tej niezgodności między badaniami obserwacyjnymi i interwencyjnymi pozostaje nieznana, prawdopodobnym wyjaśnieniem jest fakt, że działanie  $\beta$ -karotenu w CUD zależy od dodatkowych czynników, które wywierają wpływ na serce. Stąd potrzeba dalszych badań, które mogą dostarczyć danych dotyczących wielu karotenoidów i innych antyutleniaczy, mierzonych jednocześnie w odniesieniu do ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [12].

Przewlekły proces zapalny, który charakteryzuje się nagromadzeniem aktywowanych limfocytów T i makrofagów wychwytyjących cholesterol, to główna przyczyna powstawania zmian miażdżycowych. Uważa się, że postęp choroby zależy od złożonej regulacji odpowiedzi immunologicznej, która kontroluje równowagę pomiędzy działaniami zapalnymi i przeciwzapalnymi. Stan zapalny wywołujący u ludzi miażdżycę nie jest do końca rozpoznany, ale kliniczne i doświadczalne dane dostarczyły mocnych dowodów na rolę czynników prozapalnych i oksydacyjnie zmodyfikowanych cząsteczek cholesterolu na rozwój miażdżycy. Odpowiednia obrona antyoksydacyjna ma zatem kluczową rolę w hamowaniu rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Bilans utleniaczy w stosunku do przeciwutleniaczy zależy od diety, ale także od endogennego poziomu takich związków jak karotenoidy.

Zwraca uwagę fakt, że zmienność ich stężenia we krwi zależy nie tylko od podaży. Również inne czynniki mają istotny wpływ na ich poziom, m. in. styl życia i czynniki metabolicznie zmienne, takie jak palenie tytoniu, stężenie cholesterolu i nadwaga, a także aktywność zapalna w ogóle [1].

Przypuszcza się, że wzrost aktywności zapalnej, poprzez produkcję reaktywnych form tlenu, może wyczerpywać zapasy karotenoidów. Wydawałoby się, że hipotezę tę potwierdza fakt, iż poziom  $\beta$ -karotenu był odwrotnie proporcjonalny do stężenia we krwi białka CRP, limfocytów T, CD3+, CD4+ i CD25+CD4+ oraz to, że w grupie mężczyzn w średnim wieku ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego obserwowano znaczne obniżenie jego stężenia w surowicy [1].

Przeprowadzone badania na modelach zwierzęcych wykazały ponadto, że po podaniu pojedynczej dawki  $\beta$ -karotenu zachodziło natychmiastowe wykorzystanie tej witaminy w limfocytach, ale nie w neutrofilach lub erytrocytach. Ponadto obserwowano wysokie stężenia tego związku w limfocytach nawet wtedy, gdy stężenie w surowicy spadało do bardzo niskiego poziomu. Możliwym wyjaśnieniem niskiego poziomu  $\beta$ -karotenu u pacjentów z chorobą niedokrwienia serca (CAD) jest wyczerpywanie się go z surowicy ze względu na zwiększone wchłanianie przy proliferacji komórek T, zwłaszcza że proliferacja limfocytów jest wrażliwa na stres oksydacyjny. W innych badaniach *in vitro* wykazano, że  $\beta$ -karoten zmniejszał uszkodzenia DNA w ludzkich limfocytach zarówno przed, jak i po napromieniowaniu gamma, wywołującym w nich uszkodzenia [16].



Dotychczas większość badań związku karotenoidów z chorobą wieńcową (CAD) koncentruje się na  $\beta$ -karotenie, który razem z likopenem i alfa-karotenem należy do karotenoidów węglowodorowych, podczas gdy luteina, zeaksantyna i  $\beta$ -kryptoksantyna są ich tlenowymi pochodnymi. Ostatnio w badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że stężenie krążącej luteiny, ale nie  $\beta$ -karotenu, było związane z grubością kompleksu intima-media tętnic szyjnych CIMT (*Carotid Intima-Media Thickness*). Ponadto to właśnie luteina hamowała stan zapalny, stres oksydacyjny i tworzenie zmian miażdżycowych w modelach eksperymentalnych [15].

Zgodnie z obserwacją, że u pacjentów z CAD występuje znacznie niższe stężenie utlenionych karotenoidów, tzn. luteiny,  $\beta$ -zeaksantyny i  $\beta$ -kryptoksantyny, podczas gdy stężenie karotenoidowych węglowodorów ( $\beta$ -karoten, beta-karoten i likopen) było tylko nieco niższe u chorych niż w grupie kontrolnej, w badaniach epidemiologicznych progresji miażdżycowej wykazano, że wzrost CIMT było istotnie związany z poziomem w osoczu luteiny,  $\beta$ -zeaksantyny i  $\beta$ -kryptoksantyny, ale nie  $\beta$ -karotenu [15].

### $\beta$ -KAROTEN A CHOROBY SKÓRY

Badania epidemiologiczne dostarczyły jednoznacznych dowodów na to, że dieta bogata w warzywa i owoce może poprawić stan skóry i zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka skóry. Na przykład wyższe spożycie owoców i warzyw obniżyło ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) aż o 54%.

W badaniu obserwacyjnym ludności Włoch stwierdzono, że spożycie dużych ilości (co najmniej trzy razy w tygodniu) ciemnozielonych warzyw obniża ryzyko rozwoju czerniaka skóry. W badaniu tym uwzględniono ewentualny wpływ płci, wieku, wykształcenia, koloru włosów, fototypu skóry, ilości znamion, obecności piegów i oparzeń słonecznych w dzieciństwie [2].

Powstaje w związku z tym pytanie, czy takie samo korzystne działanie przyniesie suplementacja  $\beta$ -karotenem, skoro wiadomo, że jest on skuteczny w gaszeniu wolnych rodników, zwłaszcza tlenu singletowego, ale także ponadtlenkowych anionów i rodników hydroksylowych i dlatego stosowany jest on w leczeniu takich chorób, jak słoneczna pokrzywka, protoporfiria erythropoetyczna, toczeń rumieniowaty, PMLE i inne fotodermatozy spowodowane promieniowaniem UV lub chorób, w których następuje pogorszenie stanu chorego po ekspozycji na światło słoneczne. Warto dodać, że  $\beta$ -karoten, jak i inne karotenoidy ma niski współczynnik ochrony przeciwświatłowej przed UVA i mniej niż SPF 4 przed UVB.

Chociaż w modelach zwierzęcych beta-karoten chronił przed rakiem skóry wywołanym substancjami chemicznymi i promieniowaniem UV, to po indukcji nowotworów zwierzętom, suplementacja beta-karotenem przyspieszyła proces rozwoju raka [5].

Niewiele jest także badań epidemiologicznych, które oceniałyby związek  $\beta$ -karotenu z ryzykiem rozwoju raka skóry, a te istniejące dostarczają sprzeczne wyniki [2]. W jednym z badań odnotowano, że spożycie  $\beta$ -karotenu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka podstawnomórkowego skóry BCC (*Basal-Cell Carcinoma*) [1], inne nie potwierdzają tej tezy. Brak jest jednoznacznych wyników metaanaliz na temat związku  $\beta$ -karotenu z rozwojem nie tylko BCC czy SCC, ale także czerniaka skóry.

W badaniu SUVIMAX (*Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants*) stwierdzono, że po doustnej suplementacji kombinacją przeciwutleniaczy (120 mg witaminy C, 30 mg witaminy E, 6 mg  $\beta$ -karotenu, 100 mg seleniu i 20 mg cynku) przez 7,5 roku nastąpiło zwiększenie częstości występowania czerniaka u kobiet, ale nie u mężczyzn [1]. Uzyskane wyniki były na tyle niepokojące, że przeprowadzono kolejne badania. W 2009 roku opublikowano pracę [1], w której w badaniu uczestniczyło 37.382 mężczyzn i 40.337 kobiet w wieku 50-76 lat, rekrutowanych z zachodniej części stanu Washington. Uczestnicy wypełniali 24-stronicowy kwestionariusz na temat stylu życia, stanu zdrowia, żywienia, stosowanych suplementów diety, cech osobowych i czynników ryzyka rozwoju raka. W ciągu sześciu lat prowadzenia badania zaobserwowano 461 przypadków rozwoju czerniaka. W tym prospektywnym badaniu nie znaleziono dowodów na związek między suplementacją przeciwutleniaczami a ryzykiem rozwoju czerniaka i, w odróżnieniu od wcześniejszych badań, wyniki te nie zależą od płci. Badacze sugerują, że taka rozbieżność wyników może być skutkiem błędów metodologicznych popełnionych we wcześniejszym badaniu, to jest braku szczegółowych informacji na temat poziomu u uczestników czynników ryzyka rozwoju czerniaka: ekspozycji na słońce we wczesnym wieku czy ilości znamion. Istotne znaczenie mogą mieć także dodatkowe czynniki takie jak przypadki czerniaka w rodzinie, kolor włosów między 10 a 20 rokiem życia, wrażliwość na słońce, obecność piegów i ilość oparzeń słonecznych przed 20 rokiem życia. Nie określono także w tym badaniu rzeczywistego poziomu antyoksydantów we krwi [19].

W badaniach modelowych wykazano, że  $\beta$ -karoten chroni kolagen przed utlenieniem proliny wywołanym promieniowaniem UV i na tej podstawie postulowano, że może on opóźnić postęp fotostarzenia się skóry. Jednakże u bezwłosych myszy suplementacja beta-karotenem nie była skuteczna w zapobieganiu zmianom kolagenu i nagromadzeniu nieprawidłowej elastyny wywołanym UVB. Warto podkreślić, że obecnie nie ma kontrolowanych badań wpływu beta-karotenu na proces starzenia się skóry [5].

### $\beta$ -KAROTEN A CHOROBY OCZU

$\beta$ -Karoten ma najwyższą aktywność prowitaminy A spośród znanych karotenoidów, a witamina A (retinol) jest niezbędna w organizmie w procesie widzenia, gdyż wchodzi w skład rodopsyny – światłoczułego barwnika siatkówki oka, powstającej w pręcikach po połączeniu witaminy A w formie aldehydu z białkiem opsyną [1]. Podobny proces odbywa się także w czopkach. Podczas fototransdukcji następuje utrata części retinalu, a więc jest potrzebny stały dopływ tej witaminy.

Wolne rodniki powstające zarówno w wyniku normalnych procesów fizjologicznych, jak i w wyniku patologicznych reakcji biochemicznych są jednym z ważniejszych czynników w rozwoju chorób oczu. Utleniacze, takie jak rodniki nadtlenkowe, nadtlenek wodoru czy lipidowe rodniki hydroksylowe mogą spowodować uszkodzenia, jeśli nie zostaną zneutralizowane przez antyutleniacze. Dobrze znane przeciwutleniacze, takie jak witamina C, E i beta-karoten, bez wyjątku gaszą wolne rodniki, przywracając biologiczną homeostazę i łagodząc oksydacyjne zniszczenia. Na tej podstawie uważa się powszechnie,



że zwiększenie poziomu antyoksydantów w diecie lub w wyniku dodatkowej suplementacji zmniejsza utlenianie i powinno mieć pozytywny wpływ na leczenie przebiegłych chorób oczu [1].

Jedną z chorób spowodowanych akumulacją wolnych rodników jest zaćma. Proces utraty systemów obrony antyoksydacyjnej może wywoływać zmiany w białkach soczewki oka (inaktywację enzymu, denaturację, agregację białek i ostatecznie rozpad błony komórkowej), co powoduje rozproszenie światła i klinicznie manifestuje się właśnie jako zaćma [21]. Jednakże badania AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) wskazały na brak korzystnego wpływu przyjmowania preparatu zawierającego witaminę E i C,  $\beta$ -karoten i cynk na zapobieganie i rozwój katarakty [1].

Suplementy diety zalecane w profilaktyce zwyrodnienia plamki związane z wiekiem AMD (*Age-related Macular Degeneration*) zawierają niekiedy w swoim składzie witaminę A lub  $\beta$ -karoten. Jednak stosowanie obu tych składników w profilaktyce AMD niesie ze sobą wiele kontrowersji i zastrzeżeń [1]. Pierwsze badania na ludziach udokładniające, że spożywanie co najmniej raz dziennie pokarmów o dużej zawartości  $\beta$ -karotenu chroni przed rozwojem zwyrodnienia plamki żółtej oka opublikowano w 1988 roku [1]. W badaniu AREDS u osób z zaawansowanym AMD przyjmowanie wysokich dawek kombinacji antyoksydantów (w tym  $\beta$ -karotenu oraz witaminy C i E oraz cynku) obniżyło ryzyko utraty wzroku o około 25%. Co ciekawe, w przypadku osób, które albo nie miały AMD albo miały AMD w początkowym stadium, suplementacja nie dostarczała mierzonych korzyści [1].

Jednakże  $\beta$ -karoten nie jest składnikiem barwnika plamki ocznej, a dodatkowo nadmiar witaminy A sprzyja tworzeniu i odkładaniu w lipofuscynie ocznej jej toksycznego dimeru – bis-retinoidu (A2E), dlatego korzystne działanie preparatu w badaniu AREDS mogły powodować inne składniki odżywcze niż  $\beta$ -karoten [23]. Tę hipotezę potwierdzają najnowsze badania, które wskazują, że za działanie ochronne odpowiedniej diety może odpowiadać luteina i zeaksantyna, które występują w tych samych owocach i warzywach co  $\beta$ -karoten [24].

Okazało się również, że spożycie szpinaku i brokułów (zawierających dużo luteiny oraz zeaksantyny) zamiast marchwi ( $\beta$ -karoten) obniża ryzyko rozwoju zaćmy [21].

## PODSUMOWANIE

Chociaż od odkrycia  $\beta$ -karotenu minęło ponad 100 lat, nie udało się jednoznacznie określić, dlaczego dieta bogata w warzywa i owoce, zawierająca karotenoidy, w tym  $\beta$ -karoten, zmniejsza ryzyko chorób.  $\beta$ -karoten dodawany jest powszechnie do wielu produktów spożywczych. Ponadto w ostatnich latach znacznie wzrosła ilość stosowanych suplementów diety, w skład których wchodzi  $\beta$ -karoten. Szacuje się, że 37 % suplementów witamin i składników mineralnych zawiera  $\beta$ -karoten, a na rynku pojawiają się wciąż nowe produkty [7]. Jednocześnie badania ATBC, CARET i SUVIMAX poddają w wątpliwość celowość przyjmowania znacznej ilości sztucznego  $\beta$ -karotenu poza dietą. Można spodziewać się, że w najbliższej przyszłości będzie to miało istotny wpływ na rozwój przemysłu spożywczego, kosmetycznego, farmaceutycznego, a także rynku suplementów diety.

## LITERATURA

1. N. I. Krinsky, E. J. Johnson: *Carotenoid actions and their relation to health and disease*, Molecular Aspects of Medicine 26, 2005, 459–516.
2. J.A. Evans, E.J. Johnson: *The role of phytonutrients in skin health*, Nutrients 2, 2010, 903–928
3. W. Mączka, K. Wińska:  *$\beta$ -Karoten – Przyjaciel czy wróg? Część I*, Postępy Kosmetologii, 4(2), 2011, 259–265.
4. B. Dias Ribeiro, D. Weingart Barreto, M.A. Zarur Coelho: *Technological Aspects of  $\beta$ -carotene production*, Food and Bioprocess Technology, 4, 2011, 693–701.
5. Ch. Bayerl, *Beta-carotene in dermatology: does it help?*, Acta Dermatoven APA 17(4), 2008, 160–166.
6. N. Druesne-Pecollo, P. Latino-Martel, T. Norat, E. Barrandon, S. Bertrais, P. Galan, S. Herberg: *Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials*, International Journal of Cancer 127, 2010, 172–184
7. P. Astorg: *Ford carotenoids and cancer prevention: an overview of current research*, Trends in Food Science and Technology, 8, 1997, 406–413.
8. R.J. Peto, J.D. Buckley, M.B. Sporn, *Can dietary  $\beta$ -carotene materially reduce human cancer rates?*, Nature, 290, 1981, 201–208.
9. H. Fritz, D. Kennedy, D. Fergusson, R. Fernandes, S. Doucette, K. Cooley, A. Seely, S. Saagar, R.Wong, D. Seely: *Vitamin A and retinoid derivatives for lung cancer: a systematic review and meta analysis*, PLoS 6(6), e21107.
10. N.yan Zandwijk: *Chemoprevention of lung cancer*, Lung Cancer, 34, 2001, 91–94.
11. M. B. Davis, C. S. Duvernoy: *How to stay heart healthy in 2011: considerations for the primary prevention of cardiovascular disease in women*, Women's Health, 7(4), 2011, 433–451.
12. W.-P. Koh, J.-M. Yuan, R. Wang, Y.-P. Lee, B.-L. Lee, M.C. Yu, C.-N. Ong: *Plasma carotenoids and risk of acute myocardial infarction in the Singapore Chinese Health Study*, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 21, 2011, 685–690.
13. M. C. C. de Oliveira Otto, A. Alonso, D.-H. Lee, G. L. Delclos, N. S. Jenny, R. Jiang, J. A. Lima, E. Symanski, D. R. Jacobs Jr, J. A. Nettleton: *Dietary Micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis*, Journal of Nutrition, 141, 2011, 1508–1515.
14. L. Badimon, G. Vilahur, T. Padro: *Nutraceuticals and atherosclerosis: human trias*, Cardiovascular Therapeutics, 28, 2010, 202–215.
15. C. Lidebjer, P. Leanderson, J. Ernerudh, L. Jonasson: *Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary artery disease*, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 17, 2007, 448–456.
16. L. Jonasson, A. Wikby, A. G. Olsson: *Low serum  $\beta$ -carotene reflects immune activation in patients with coronary artery disease*, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 13, 2003, 120–125.
17. M.M. Heinen, M.C. Hughes, T.I. Ibiebele, G.C. Marks, A.C. Green van der Pols: *Intake of antioxidants nutrients and the risk of skin cancer*, European Journal of Cancer, 43, 2007, 2707–2716.
18. S Herberg, K Ezzedine, C Guinot: *Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men*, Journal of Nutrition, 137(9), 2007, 2098–2105.
19. M.M. Asgard, S. S. Maruti, L. H. Kushi, E. White: *Antioxidant supplementation and risk of incident melanomas results of a large prospective cohort study*, Archives of Dermatology, 145, 2009, 879–882.
20. M. Rutkowski, T. Matuszewski, J. Kędziora, M. Paradowski, K. Klos, A. Zakrzewski: *Witaminy E, A i C jako antyoksydanty*, Polski Merkuriusz Lekarski, 29, 2010, 377–381.
21. E.R. Nosel: *Applied nutrition for ocular conditions*, Journal of Behavioral Optometry, 18, 2007, 115–120.
22. J.M. Seddon: *Multivitamin-multimineral supplements and eye disease: age-related macular degeneration and cataract*, The American Journal of Clinical Nutrition, 85, 2007, 304–307.
23. A. Wiktorowska-Owczarek, J. Z. Nowak, *Patogeneza i profilaktyka AMD: rola stresu oksydacyjnego i antyoksydantów*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 64, 2010, 333–343.
24. W. B. Szostak, D. Szostak-Węgierek, *Żywność w profilaktyce zwyrodnienia plamki żółtej*, Przegląd Lekarski, 65, 2008, 308–311.