

Naukowe podstawy stworzenia kompozycji NucleVital®Q10 Essence



NucleVital®Q10 Essence suplement diety to połączenie naturalnego oleju z wątroby dorszy alaskańskich poławianych w Morzu Beringa z kompozycją koenzymu Q10, karotenoidów, witamin i minerałów, genetycznie i fizjologicznie zgodnych tłuszczów budulcowych organizmu człowieka, w szczególności systemów ochrony DNA (antyoksydacyjnego i energetycznego), układu odpornościowego, mózgu, serca, tarczycy, błon śluzowych, mięśni, kości, oczu, skóry. Olej z wątroby dorszy alaskańskich w tym produkcie pochodzi z łowiska spełniającego standardy MSC w zakresie dobrze zarządzanego, zrównoważonego rybołówstwa. www.msc.org/pl, Morze Beringa.

Składniki: olej z wątroby dorszy alaskańskich, ekstrakt olejowy z *Blakeslea trispora*, ubiquinon, ekstrakt olejowy z mikroalg *Haematococcus pluvialis*, ekstrakt olejowy z aksamitki wzniesionej (*Tagetes erecta* L.), pikolinian cynku, drożdże selenowe, D- α -tokoferol, emulgator - krzemionka koloidalna, cholekalcyferol, pikolinian chromu, menachinon z Natto. Składniki otoczki: żelatyna, glicerol - nośnik, woda. Ilość netto: 82 g.

NucleVital®Q10 Essence* (sd) kompozycja tłuszczów budulcowych i minerałów zawarta w 2 kaps.

IZOPRENOID				WITAMINY TŁUSZCZOWE		
1.	koenzym Q10 (ubichinon)		100 mg	9.	witamina A (retinol)	270 μ g (900 IU, 34% RWS)
KAROTENOIDY				10.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	50 μ g (2000 IU, 1000% RWS)
2.	likopen		15 mg	11.	witamina E (D- α -tokoferol)	10 mg (83% RWS)
3.	luteina		10 mg	12.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	70 μ g (93% RWS)
4.	astaksantyna		5 mg	ZWIĄZKI MINERALNE		
5.	zeaksantyna		2 mg	13.	cynk	10 mg (100% RWS)
GRUPA OMEGA-3				14.	chrom	200 μ g (500% RWS)
6.	C20:5n3	EPA (eikozapentaenowy)	160 mg	15.	selen (L-selenometionina)	50 μ g (91% RWS)
7.	C22:5n3	DPA (dokozapentaenowy)	30 mg	*wartości oszacowane na podstawie analizy laboratoryjnej profilu lipidowego wykonanej w laboratorium wewnętrznym Politechniki Łódzkiej.		
8.	C22:6n3	DHA (dokozaheksaenowy)	150 mg			

Przełomowe badanie genetyczno-biochemiczne wykonane u kobiet stosujących **NucleVital®Q10** suplement diety (wersja podstawowa produktu) potwierdziło, że decydującą rolę w procesach ochrony DNA organizmu człowieka, odgrywają jego fizjologicznie działające systemy antyoksydacyjny i energetyczny. Do takiego działania bezwzględnie potrzebują odpowiednich ilości tłuszczów budulcowych.

W trwającym 3 miesiące badaniu naukowym wykazano, że codzienne stosowanie **6 kapsułek** produktu **NucleVital®Q10** opóźnia znacząco procesy starzenia u kobiet w wieku 35+. Wykazano m.in. wzrost aktywności tzw. genów młodości SIRT-1 o **15%** i SIRT-2 o **17%** oraz wzrost aktywności enzymów chroniących telomery DNA przed skracaniem o **31%**. Udowodniono także, że dzięki przyjmowaniu **NucleVital®Q10** organizm zwiększa poziom ochrony komórek przed działaniem wolnych rodników tlenowych m. in. dzięki wzrostowi aktywności enzymów zmiatających takich jak dysmutaza ponadtlenkowa SOD o **19%** i podniesieniu pojemności antyoksydacyjnej osocza o **36%**.

Badania wykazały również że stosowanie produktu miało korzystny wpływ na prawidłowy przepływ sygnałów między komórkami i poprawę m.in. sprawności umysłowej, co obserwowano poprzez zmianę poziomu neurotrofiny BDNF. Liczne badania pokazują korelację między stężeniem BDNF w surowicy krwi, a ryzykiem rozwoju zaburzeń neuropsychicznych czy chorób neurologicznych.

Zmiany w ekspresji tej neurotrofiny w ośrodkowym układzie nerwowym sprzyjają nasileniu objawów chorób takich jak depresja, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, anoreksja, bulimia, padaczka, autyzm, zespół Retta czy cukrzyca typu II. Co więcej choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Huntingtona czy Alzheimerera wiążą się z upośledzeniem przekazywania sygnałów przez BDNF.

Stosowanie preparatu **NucleVital®Q10** przez 84 dni spowodowało wzrost poziomu BDNF w grupie kobiet 35+ o **15%**, przewyższając aż o **25%** poziom tego białka odnotowany w grupie kontrolnej.

Enhanced Antioxidant Capacity and Anti-Ageing Biomarkers after Diet Micronutrient Supplementation. Aneta Balcerczyk, Agnieszka Gajewska, Ewa Macierzyńska-Piotrowska, Tomasz Pawelczyk, Grzegorz Bartosz, Janusz Szemraj, Molecules 2014, 19, 14794-14808; doi:10.3390/molecules190914794

Opierając się na najnowszych danych naukowych rozszerzyliśmy kompozycję produktu o kolejne niezbędne składniki odżywcze. Maksymalna ochrona organizmu to dla nas priorytet, dlatego wzbogaciliśmy produkt o witaminy rozpuszczalne w tłuszczach E i K₂ oraz minerały – cynk i chrom a także zgodnie z obowiązującymi danymi naukowymi podnieśliśmy poziom witaminy D₃ oraz zastosowaliśmy innowacyjną formę likopenu.

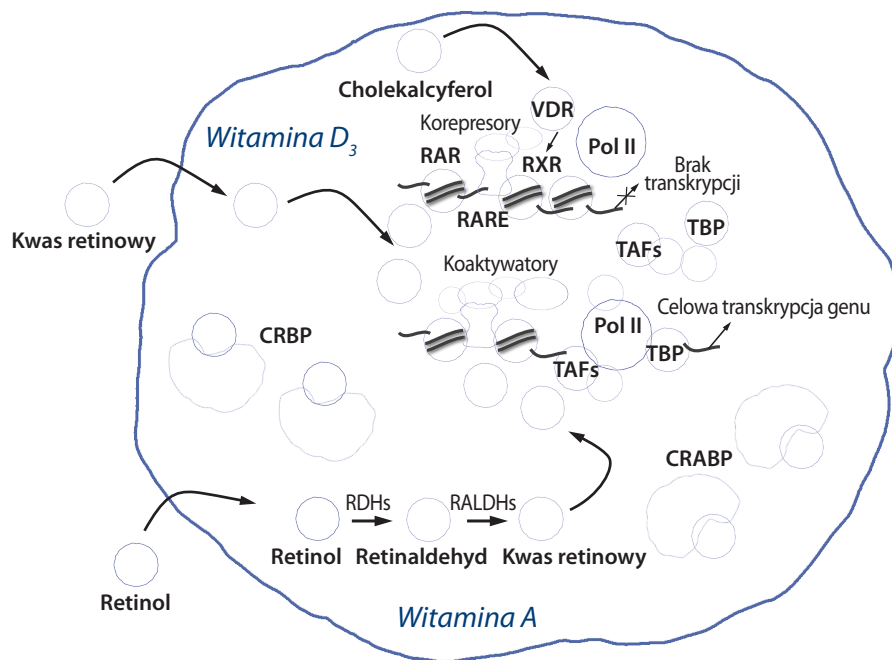
Witamina A (retinol)



Olej z wątrób dorszy

Witamina A zawarta w produkcie ma formę retinolu i pochodzi z oleju z wątroby dorszy pacyficznych (tran), poławiany Morze Beringa, obszar Alaski. Porcja w 1 kapsułce to około 270 µg (450 IU).

Retinoidy do których należy witamina A są aktywowane dzięki swoistym receptorom znajdującym się w jądrze komórkowym wszystkich komórek. Znane są dwie klasy receptorów dla retinoidów RXR i RAR. Retinoidy wiązane są swoiście z receptorem, następnie ligand receptor-retinoid przyłączany jest do rejonu promotorowego genu docelowego stymulując lub hamując w ten sposób syntezę jakiegoś określonego białka. Obecnie znanych jest ponad 300 genów aktywowanych przez retinoidy.



Schemat 1. Aktywność retinoidów.

Retinoidy odgrywają ważną rolę w dojrzewaniu i polaryzacji komórek macierzystych do komórek formujących linię czerwokrwinkową, granulocytarną, płytkową, monocytarną.

Komórki macierzyste to najbardziej pierwotne komórki, które tworzą struktury żywego organizmu. Charakteryzują je unikatowe cechy: zdolność do samoodnawiania, czyli nieskończonej liczby podziałów oraz możliwość różnicowania się w wyspecjalizowane typy komórek potomnych.

W procesie erythropoezy zachodzi stymulacja niedojrzałych komórek erytrocytarnych oraz wytworzenie synergistycznego kompleksu witaminy A z erytropoetyną i IGF-1 (insulino podobny czynnik wzrostu).

Witamina A odgrywa kluczową rolę w rozwoju i różnicowaniu białych krwinek, takich jak limfocyty oraz aktywacji limfocytów T i regulacji równowagi pomiędzy Th1/Th2. Niedobory witaminy A są przyczyną zmian zanikowych narządów limfatycznych, zaburzeń w funkcji limfocytów B oraz w produkcji przeciwciał odpornościowych.

Skóra oraz błony śluzowe są miejscem kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym i stale są narażone na atak ze strony drobnoustrojów. Jednym ze składników, który jest niezbędny do prawidłowej budowy skóry i błon śluzowych jest witamina A. Niedobór witaminy A upośledza odporność komórek śluzowych: powoduje utratę rzęsek w drogach oddechowych, utratę mikrokosmków w przewodzie pokarmowym, utratę mucyny i komórek kubkowych w układzie oddechowym, pokarmowym i moczowo-płciowym, nieprawidłową keratynizację komórek układu oddechowego, zmiany stężenia specyficznej do antygenów wydzielniczych immunoglobuliny IgA, utratę funkcji makrofagów/monocytów pęcherzykowych, zmniejszenie integralności błony śluzowej jelit.

Witamina A jest niezbędna do ekspresji zarówno mucyny jak i keratyny. Jej niedobór zwiększa m.in. podatność oczu na wirusa Herpes simplex i patogeny z rodziny Pseudomonas. Również produkcja laktoferyny, czyli wiążącej żelazo glikoproteiny zaangażowanej w budowanie odporności na drobnoustroje jest modulowana obecnością witaminy A. Niedoborowi witaminy A towarzyszą uszkodzenia rogówki objawiające się m.in. wysokim poziomem IL-1 i strukturalnymi nieprawidłowościami budowy. Dostarczanie organizmowi witaminy A jest zatem szczególnie ważne w okresie jesienno-zimowych zachorowań, aby błony śluzowe tworzyły najwyższej skuteczności bariery przed rozwojem infekcji.

Semba RD. Impact of vitamin A on immunity and infection in developing countries. In: Bendich A, Decklebaum RJ, eds. Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals. 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2001:329-346 Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. Nutr Rev. 1998;56(1 Pt 2):S38-48.

Maksymalny bezpieczny dzienny poziom witaminy A to 10000IU (3000 µg). Zapotrzebowanie na witaminę A jest zróżnicowane i zależy m.in. od wieku, płci oraz stanu fizjologicznego. Wzrost zapotrzebowania na witaminę A obserwuje się u osób z chorobami układu pokarmowego, podczas długotrwałego stresu i infekcji oraz przy stosowaniu diety zawierającej bardzo małe ilości tłuszczu (5-10 g/d). *Jarosz 2012.*

Normy dla populacji Polski na witaminę A zostały ustalone na poziomie EAR i RDA. Dla kobiet wynoszą odpowiednio: 500 µg oraz 700 µg równoważnika retinolu/osobę/dobę, dla mężczyzn - 630 µg i 900 µg równoważnika retinolu/osobę/dobę. *Jarosz 2017.*

W Polsce brakuje kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witamin, w tym witaminy A. Ostatnie takie prace pochodzą z lat: 2003 (*Szponar 2003*) oraz 2008 (*Wieloośrodkowe Ogólne Badania Stanu Zdrowia Ludności - WOBASZ*). *Sygnowska 2008.*

Witamina A w nadmiarze może mieć działanie toksyczne i teratogenne. Nadmiar tej witaminy w organizmie jest wynikiem zbyt wysokiego spożycia retinolu i jego pochodnych, np. palmitynianu retinylu. Najczęściej powodowany niewłaściwym stosowaniem suplementów diety bądź preparatów farmaceutycznych.

Najpoważniejszy niepożądany skutek przedawkowania retinolu to działanie teratogenne, wpływające bezpośrednio na procesy podziału i różnicowania komórek. Wskazuje się, że doustne retinoidy są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących. W przypadku terapii i po terapii retinoidami (okres karencji) sugeruje się zadbać o skuteczną antykoncepcję u kobiet w wieku rozrodczym. *EFSA 2015; Marona 2010; Van de Kerkhof 2006, Żaba 2006; Rothman 1995.*

Częste spożywanie retinolu w dawce 2 mg/kg preparatu olejowego powoduje hiperwitaminozę A, bez względu na wiek osoby spożywającej preparat. *Myłw 2003.*

Długotrwałe stosowanie retinolu w dawkach przewyższających 2000 µg /d (6667IU) prowadzi do spadku gęstości mineralnej kości, zwiększając tym samym ryzyko złamań osteoporotycznych, szczególnie u osób starszych (za *Bułhak-Jachymczyk 2008*).

Wyższe spożycie retinolu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc u mężczyzn, zwłaszcza w przypadku drobnokomórkowego raka. *Narita 2018.*

Przewlekłe przyjmowanie w wysokich dawkach suplementów diety zawierających witaminę A powodowało wystąpienie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. *Chisholm 2018.*

W przypadku witaminy A zarówno jej niedobór jak i nadmiar w trakcie rozwoju embrionalnego powoduje wrodzone wady wielu narządów i tkanek (centralny układ nerwowy, elementy twarzoczaszki, szczęka, zęby). Dawki > 6000 IU/d podawane kobiecie ciężarnej mogą powodować wady u płodu. *Stachurska 2011; Ross 2000.*

Olej z wątroby dorszy (tran, źródło witaminy A, wwkt EPA, DHA omega-3)



Olej z wątroby dorszy

Olej z wątroby dorszy (tran) to bogate źródło witaminy A oraz lipidów z grupy omega-3 takich jak EPA, DPA, DHA, ze względu na swój niepowtarzalny skład zyskał uznanie w walce o zdrowie organizmu ludzkiego zastępując po roku 1986 powszechnie znany do tej pory tran czyli tłuszcz z wieloryba.

Badania tranu

W badaniu klinicznym EPIC-Norfolk uczestniczyło 23 tys. ankietowanych, podzielonych na kilka grup żywieniowych. Między innymi wyszczególniono grupę niesuplementującą i grupę suplementującą tran. W powyższych grupach przeprowadzono długoterminowe obserwacje ogólnego stanu zdrowia. Badanie wykazało, że suplementacja tranu bardzo korzystnie wpływa na kondycję zdrowotną organizmu powodując 3-krotnie mniejsze prawdopodobieństwo zachorowania na większość chorób cywilizacyjnych związanych ze stylem życia, takich jak, nowotwory, zawał serca, osteoporoza, cukrzyca, RZS.

M.A.H. Lentjes, et.al. Cod Liver oil supplement consumption and health: cross-sectional results from the EPIC-Norfolk Cohort Study, *Nutrients* 2014,6,4320-4337



Wykres 1. Rezultaty badania EPIC-Norfolk Cohort Study z zastosowaniem tranu.

Choroby układu oddechowego i pokarmowego vs. przyjmowanie tranu.

Analiza badań retrospektywnych przeprowadzona od 1848 roku wykazała, że olej z wątroby dorsza może być skuteczną opcją żywienia w gruźlicy. Choroba ustabilizowała się u 18% uczestników, którzy otrzymali olej z wątroby dorsza, w porównaniu tylko z 6% stabilizacją w grupie kontrolnej.

W 2010 roku naukowcy z Uniwersytetu Stanowego Michigan, opublikowali badanie epidemiologiczne przeprowadzone na grupie 2,8 tys. dzieci w wieku 5-12 lat z Bogoty (Kolumbia). W badaniu oceniano m.in. poziom witaminy A (retinolu), który okazał się być związany z ryzykiem chorób układu pokarmowego i oddechowego. Im mniejsze było stężenie witaminy A, tym częściej u dzieci występowała biegunka i wymioty, a także kaszel i gorączka. Każdy wzrost stężenia retinolu we krwi o 10 µg/dl był związany ze spadkiem częstotliwości: biegunek i wymiotów o 18%, kaszlu i gorączki o 10%, wizyt u lekarza o 6%.

„Cod liver oil and tuberculosis” Malcolm Green. *BMJ* 2011; 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7505>. published 20 December 2011.

„Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β₂ Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease” Tian-Tian Wang, Basel Dabbas, David Laperriere, Ari J. Bitton, Hafid Soualhine, Luz E. Tavera-Mendoza, Serge Dionne, Marc J. Servant, Alain Bitton, Ernest G. Seidman, Sylvie Mader, Marcel A. Behr, and John H. White. *The Journal of Biological Chemistry*. doi: 10.1074/jbc.C109.071225. January 22, 2010.

Olej z wątroby dorsza, a przeżycie wśród pacjentek z rakiem płuca.

Badanie przeprowadzone przez naukowców w Norwegii dotyczyło sprawdzenia wpływu oleju z wątroby dorsza na przeżycie pacjentów po zdiagnozowaniu nowotworu. W badaniu wzięło udział 68 tys. norweskich kobiet ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową. Do badania zakwalifikowano osoby ze schorzeniami piersi, jelita grubego oraz płuca. Naukowcy wykazali, że stosowanie oleju z wątroby dorsza codziennie przez okres jednego roku przed diagnozą i w czasie terapii zmniejszało ryzyko zgonu u pacjentów z rakiem płuc, aż o 44%.

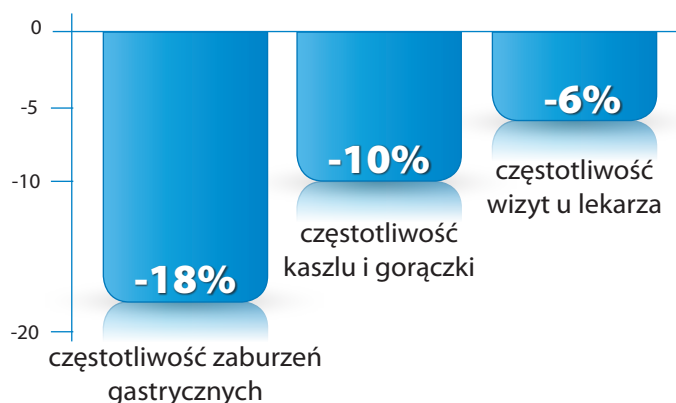
Skeie G. Braaten T. et all *Int. J. Cancer*: 125, 1155–1160 (2009)

Reumatoidalne zapalenie stawów vs. stosowanie tranu.

Badanie pilotażowe, z udziałem 30 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku od 19 do 60 lat, w którym każdy pacjent otrzymał 1,5 g tranu, w postaci 5 kapsułek 300 mg dwa razy dziennie, kontynuowano przez okres 24 tygodni. Zawartość każdej kapsułki: nnkt eikozapentaenowy (EPA) 20 mg i nnkt dokozahexaenowy (DHA) 30 mg, witamina A -284 IU, witamina D₃ - 28,4 IU. Całkowita dawka każdego dnia (10 kapsułek) była EPA 200 mg, DHA 300 mg, witamina A - 2840 IU, witamina D₃-284 IU. Witaminy chroniły przed uszkodzeniem wątroby przez metotreksat, stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Dodatkowo, pacjenci przyjmowali 50 mg diklofenaku sodu, w postaci pojedynczej dawki dziennej. Średnie

dzienne zapotrzebowanie NSAID dla każdego pacjenta rejestrowano i porównywano przez okres 24 tygodni. Ponadto, ocenę bólu pacjentów dokonywano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) w różnych tygodniach wraz z oceną „subiektywnej reakcji” na ból. Wykazano, że podawanie tranu w okresie 24 tygodni spowodowało statystycznie znaczący spadek średniej skali bólu VAS z $80,4 \pm 6,4$ na początku badania do $67,3 \pm 5,3$ po zakończeniu, co wiązało się z mniejszym zapotrzebowaniem na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Powyższe badanie wykazuje, iż same leki to za mało, dlatego nieodłącznym składnikiem leczenia powinno być żywienie.

J. Clin. Diagn. Res. 2013 July; 7(7): 1347—1351.



Wykres 2. Rezultaty wzrostu stężenia retinolu we krwi o 10 µg/dl.

Witamina D₃ (cholekalcyferol)



Lanolina owcza

Witamina D₃ w produkcie w formie olejowej pochodzi z lanoliny owczej. Porcja w 1 kapsułce to 25 µg (1000 IU).

Witamina D vs. układ odpornościowy

Witamina D jest znana jako regulator metabolizmu wapnia i fosforanów. Pełni ona kluczową rolę nie tylko w utrzymywaniu zdrowia układu kostnego, ale także jest hormonem o charakterze immunomodulującym. Receptor dla witaminy D (VDR) występuje w wielu rodzajach komórek odpornościowych: limfocytach, monocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Badania eksperymentalne wykazały, że witamina D wykorzystywana jest przez organizm w procesach budowania odporności wrodzonej i nabytej, jej dostarczenie powoduje zmiany w częstości występowania i progresji chorób związanych z układem immunologicznym. Dane kliniczne i epidemiologiczne łączą witaminę D z występowaniem i zjadliwością wielu schorzeń: łuszczycy, stwardnienia rozsianego, RZS, cukrzycy typu I i chorób infekcyjnych.

Organizm ludzki czerpie witaminę D z diety, suplementacji i wewnętrznych procesów jej syntezy pod wpływem ekspozycji skóry na światło słoneczne. Występują dwie główne formy witaminy D: ergokalcyferol (D₂) i cholekalcyferol (D₃).

Witamina D₂ powstaje z ergosterolu i znaleźć ją można głównie w drożdżach, suszonych na słońcu grzybach i roślinach. Witamina D₃ syntetyzowana jest endogennie z 7-dehydrocholesterolu w skórze i naturalnie w wysokich stężeniach występuje w oleju z wątroby dorsza, oraz rybach oleistych.

Po dostaniu się do krwiobiegu, witamina D metabolizowana jest przez enzym D-25-hydrolazę (CYP2R1) w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D]. Związek ten jest następnie dalej metabolizowany za pomocą enzymu 1α-hydrolazy 25-hydroksywitaminy D (CYP27B1) do swojej aktywnej formy, czyli 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)2D, kalcytriol]. Fizjologiczne funkcjonowanie kalcytriolu polega na

łączeniu się z receptorem witaminy D w jądrze komórkowym, gdzie wpływa na wzmocnienie lub osłabienie ekspresji wielu genów. Głównym miejscem syntezy kalcytriolu są nerki, jednak enzym CYP27B1 występuje w wielu innych tkankach, gdzie produkowany kalcytriol wykazuje wpływ autokrynowy i parakrynowy. Kalcytriol wykorzystywany jest do regulacji gospodarki wapnia i fosforanów poprzez oddziaływanie na funkcjonowanie jelita cienkiego, nerek i kości. W trakcie procesu mineralizacji kości wykorzystywany do zwiększenia wchłaniania wapnia i fosforanów w jelitach, oraz resorpcji wapnia w kanalikach nerkowych. Wzrost poziomu kalcytriolu zwiększa również ekspresję osteokalcyny, czyli głównego białka kostnego nie będącego kolagenem, i stymuluje resorpcję kostną zależną od czynnika RANK. Równocześnie, w wyniku negatywnego sprzężenia zwrotnego, poziom kalcytriolu hamuje produkcję parathormonu, co prowadzi do redukcji resorpcji kostnej, zwiększonego wydalania wapnia z moczem i stymulacji produkcji czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), skutkującego zwiększeniem wydalania fosforanów w nerkach.

Witamina D a odporność wrodzona

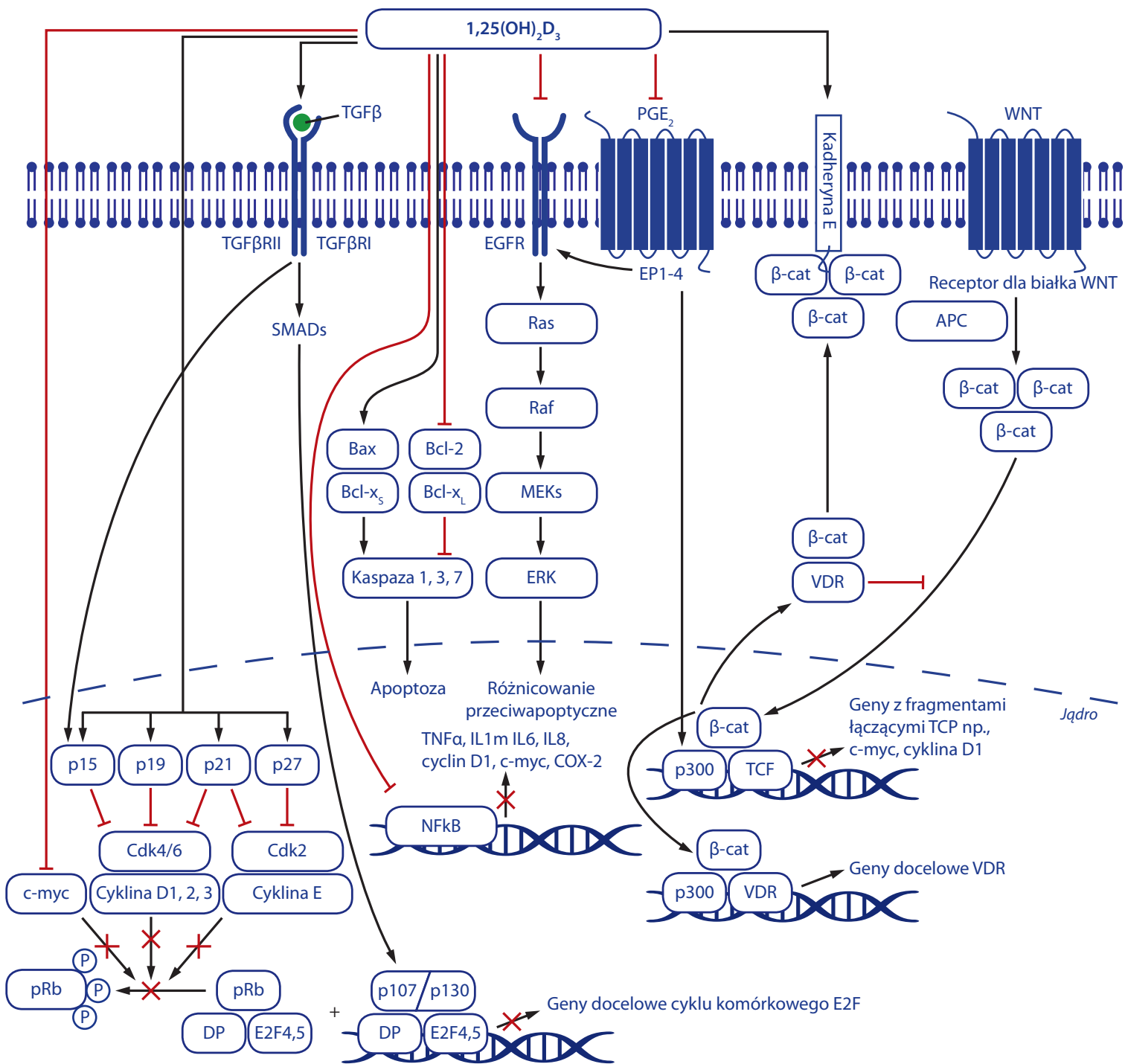
Pierwsze wzmianki o wpływie witaminy D na odporność wrodzoną pochodzą już z XIX wieku. W epoce przed wynalezieniem antybiotyków gruźlicę leczono tranem bogatym w witaminę D i ekspozycją na słońce. Wyjaśnienie działania takiej terapii pojawiło się jednak później: w czasie infekcji, aktywowane monocyty i makrofagi pod wpływem prozapalnych cytokin, takich jak IFN- γ , wykazują zwiększoną ekspresję enzymu CYP27B1, który konwertuje 25(OH)D do kalcytriolu. Kalcytriol następnie oddziałuje auto- i parakrynowo poprzez sygnalizację VDR-RXR, co prowadzi do produkcji katelicydyny LL-37. Ponadto, uwolnienie kalcytriolu wpływa na funkcjonowanie limfocytów, a efektem ubocznym jego niekontrolowanej produkcji jest wzrost stężenia wapnia we krwi na drodze jego zwiększonego wchłaniania w jelitach, szczególnie u osób z 25(OH)D na poziomie co najmniej 30 ng/ml. Może to tłumaczyć dlaczego u osób z zaburzeniami takimi jak sarkoidoza, w okresie letnim pojawia się hiperkalcemia.

Komórki prezentujące antygen i komórki NK

Kalcytriol wpływa na modulację różnicowania się i funkcjonowanie komórek prezentujących antygen poprzez sprawianie, że stają się „mniej dojrzałe” i bardziej tolerogeniczne, co charakteryzuje się zmniejszoną ilością kompleksu MHC II i cząsteczek kostymulujących na ich powierzchni. To z kolei prowadzi do ograniczenia prezentacji antygeny i zmniejszenia produkcji prozapalnej interleukiny 12, przy jednoczesnym zwiększeniu produkcji przeciwzapalnej interleukiny 10. Wzrost poziomu kalcytriolu ogranicza również produkcję interleukin 2, 6 i 17 na drodze blokowania ekspresji receptorów toll-podobnych (ang. toll-like receptors, TLR) w monocytach. Badania eksperymentalne wskazują również na wpływ kalcytriolu na różnicowanie i funkcjonowanie komórek NK, ale ich wyniki są niespójne.

Funkcjonowanie śródbłonna i przepuszczalność naczyń

Badania eksperymentalne dowiodły, że witamina D i jej metabolity modulują funkcjonowanie komórek śródbłonna na drodze kilku genetycznych i pozagenetycznych ścieżek sygnałowych. Witamina D, która normalnie występuje we krwi w stężeniach 100-krotnie wyższych od kalcytriolu, jest od niego 10-krotnie skuteczniejsza w stabilizowaniu śródbłonna naczyniowego. W porównaniu do 25(OH)D różnica to ponad tysiąc razy. Wykazano już, że kalcytriol jest regulatorem transkrypcji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, jednak w czasie badań nad wpływem podawania witaminy D na uwalnianie NO, reakcja ta była również wywoływana na drodze pozagenetycznej. Dodatkowo, kalcytriol promuje powstawanie połączeń komórkowych w śródbłonna i hamuje powstawanie włókien stresowych, co przekłada się na zapobieganie powstawaniu przerw międzykomórkowych i łagodzi uszkodzenia śródbłonna.



Wykres 2. Wpływ witaminy D₃ na komórki nowotworowe.

Nabłonek jelitowy

Liczne badania wykazały, że witamina D jest niezbędna w utrzymaniu integralności jelit i homeostazy jelitowej między gospodarzem a mikroflorą jelitową. Wykazano, że sygnalizacja przez witaminę D zwiększa żywotność komórek nabłonka jelitowego i łagodzi uszkodzenia nabłonka jelitowego spowodowane przez bakteryjny lipopolisacharyd. Witamina D wykorzystywana jest do wzmocnienia bariery śluzowej poprzez zwiększenie ekspresji wewnątrzkomórkowych białek rozpoznających patogen i białek nabłonkowych połączeń błonowych. Ponadto zwiększony poziom kalcytriolu indukuje produkcję i wydzielanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych przez komórki nabłonka jelitowego, komórki Panetha i limfocyty śród nabłonkowe. Skutkuje to ograniczeniem translokacji bakterii jelitowych do śródmiąższu i utrzymaniem homeostazy jelitowej, które, jak się uważa, biorą udział w patogenezie wielu chorób auto-zapalnych i metabolicznych.

Witamina D a odporność nabyta

Limfocyty T w przeciwieństwie do monocytów krążących we krwi, nie wykazują ekspresji VDR. Pojawia się ona dopiero po ich aktywowaniu. Co więcej, aktywowane limfocyty T posiadają enzym CYP27B1 konwertujący 25(OH)D do kalcytriolu. Ogólnie rzecz biorąc, kalcytriol produkowany lokalnie przez monocyty/makrofagi wywołuje radykalną zmianę w procesach immunologicznych z profilu prozapalnego na profil tolerogeniczny. Wykorzystywany jest do bezpośredniego hamowania proliferacji limfocytów T, modulacji ich różnicowania i produkcji cytokin.

Kalcytriol wykorzystywany jest do bezpośredniego stymulowania różnicowania się komórek T regulatorowych, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, poprzez interakcję z komórkami prezentującymi antygen, co skutkuje supresją stanu zapalnego. Uważa się, że jest to mechanizm tłumaczący rolę witaminy D w chorobach autoimmunologicznych. Wykazano, że zmniejszony stosunek komórek CD4 do CD8, który jest wskaźnikiem zwiększonej odpowiedzi immunologicznej, był związany z niskimi poziomami 25(OH)D we krwi. Suplementacja witaminą D powodowała zwiększenie CD4/CD8 i związanej z nim immunosupresji.

Limfocyty B podobnie do limfocytów T, wykazują ekspresję VDR jedynie po aktywacji. Kalcytriol wykorzystywany jest do hamowania powstawania komórek plazmatycznych i indukcji apoptozy aktywowanych komórek B i plazmatycznych. Ponadto, do hamowania aktywacji komórek B i wzrostu produkcji przeciwzapalnych cytokin (IL-10, CCR10). Efektem jest również zmniejszenie się ilości komórek B różnicujących do komórek plazmatycznych. Uważa się, że poprzez kontrolowanie aktywności komórek B i ich różnicowania, kalcytriol wykorzystywany jest do redukcji liczby autoprzeciwciał w chorobach autoimmunologicznych.

Witamina D w chorobach związanych z układem immunologicznym

Łuszczyca

Za objawami w łuszczycy stoi nadmierna proliferacja keratynocytów w skórze. Dowiedziono, że kalcytriol wykorzystywany jest do zahamowania ich podziałów, oraz indukcji ich ostatecznego zróżnicowania do form dojrzałych. W terapii łuszczycy stosowano z powodzeniem powierzchniowo zarówno kalcytriol jak i jego analogi. U chorych często obserwuje się niedobory witaminy D – prawdopodobnie na skutek unikania ekspozycji na słońce. W przypadku suplementacji, wyniki badań są rozbieżne. Część badań wskazywało na ograniczenie objawów choroby przy suplementacji (60000 IU/2 tyg. D₂ i 35000 IU/dzień D₃). Roczne badanie przy suplementacji 100000 IU/msc. natomiast, nie wykazało różnicy względem placebo.

Cukrzyca typu I

Postuluje się, że w wysoki odsetek osób chorujących na cukrzycę typu I w krajach takich jak Finlandia związany jest z niską produkcją witaminy D z powodu niskiej ekspozycji na światło słoneczne. W badaniach wykazano, że podanie kalcytriolu hamuje działanie limfocytów Th1, co prowadzi do osłabienia procesów autoimmunologicznych w trzustce. Dodatkowo, kalcytriol wpływając na VDR, wzmacnia wydzielanie insuliny przez komórki β. W fińskim badaniu, podawano **2000 IU/dzień dzieciom w pierwszym roku ich życia. Spowodowało to 88% spadek ryzyka wystąpienia u nich cukrzycy typu I.** Ogólnie rzecz biorąc, przyjmowanie witaminy D może pomóc kontrolować aktywność chorobową, ale jej podawanie nie przynosi skutków terapeutycznych w istniejącej już chorobie.

Stwardnienie rozsiane

W krajach o wyższej szerokości geograficznej obserwuje się również wyższą zachorowalność na stwardnienie rozsiane. Eksperymentowano ze stosowaniem bardzo wysokich dawek witaminy D w terapii MS (1000/kg/dzień) w pojedynczych przypadkach. Strategia taka spowodowała poprawę objawów neurologicznych. Niestety, stosowanie tak dużych ilości witaminy D wiąże się ze ścisłym kontrolowaniem diety i eliminacją jakichkolwiek pokarmów zawierających wapń. Jak dotąd, nie przeprowadzono badania klinicznego, które by potwierdzało skuteczność i bezpieczeństwo takiego podejścia u większej grupy pacjentów. **Suplementacja**

mniejszymi dawkami (do 14000 IU/dzień) prawdopodobnie pomaga ograniczyć postęp choroby, jednak i tutaj niewiele jest dowodów. Wiadomo natomiast, że dostateczne spożycie witaminy D i odpowiednie stężenie 25(OH)D we krwi pomaga ograniczyć ryzyko wystąpienia MS.

Choroba zapalna jelit

Wiadomo, że pacjenci chorzy na choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel diseases, IBD) mają skłonności do niedoborów witaminy D, ponieważ w ich jelitach nie tworzy się dostateczna ilość miceli i chylomikronów umożliwiających jej wchłanianie. Pojawiają się jednak dowody na to, że zależność pomiędzy niedoborami witaminy D i IBD jest dwukierunkowa. Z tych właśnie powodów, zaleca się, aby pacjenci z IBD przyjmowali około 2-3-krotnie większą dawkę witaminy D aby utrzymać normatywne stężenie 25(OH)D we krwi. Odpowiednia suplementacja jest nie tylko ważna w ograniczaniu ryzyka wystąpienia osteoporozy, ale i polepszaniu statusu chorego poprzez działanie immunomodulujące.

RZS

Istnieją przekonujące dowody na to, że zwiększenie spożycia witaminy D w celu utrzymania poziomu 25(OH)D w surowicy w preferowanym zakresie 40–60 ng/ml może zmniejszyć ryzyko wystąpienia RZS. Jednak wciąż nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy suplementacja witaminą D w jakiegokolwiek formie może poprawić wyniki chorego na RZS.

Gruźlica

Witamina D jest niezbędna w odpowiedzi zapalnej organizmu na gruźlicę. Niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju aktywnej infekcji gruźliczej. Jednak to, czy suplementacja witaminą D może poprawić wyniki leczenia gruźlicy, wciąż pozostaje do wyjaśnienia ze względu na różnice w wynikach w badaniach klinicznych. Niektóre z nich wykazały wpływ witaminy D na poprawę wyników leczenia, takich jak współczynnik konwersji z rozmazu, współczynnik konwersji z posiewów, czas do konwersji posiewu płwociny oraz poprawę wyników klinicznych i radiograficznych, podczas gdy inne nie wykazały takich zmian.

Sepsa i choroby krytyczne

Na podstawie aktualnych dowodów widoczne jest, że krytycznie chorzy pacjenci są bardzo narażeni na niedobór witaminy D i dlatego powinni być poddawani badaniom przesiewowym i leczeniu. Co ciekawe, niektóre badania wykazały potencjalną poprawę wyników leczenia szpitalnego w tej grupie pacjentów, jednak suplementacja witaminą D w szpitalu nadal nie jest powszechnie akceptowana, biorąc pod uwagę niespójne wyniki badań klinicznych.

Infekcje wirusowe dróg oddechowych i COVID-19

Okresowe wzrosty zachorowań na grypę pojawiają się zazwyczaj w okresie zimowym na wyższych szerokościach geograficznych, jednak są sporadyczne w regionach tropikalnych. Jedną z hipotez tłumaczących taki stan rzeczy jest występowanie sezonowych wahań stężenia 25(OH)D we krwi ludzi. Hipotezę tą wspierają wyniki badań wskazujących na mniejsze prawdopodobieństwo infekcji u osób z 25(OH)D powyżej 38 ng/ml. Wirusy układu oddechowego dostają się do nabłonka dróg oddechowych przez specyficzne receptory i powodują uszkodzenia komórek i tkanek oraz wyzwalają wrodzone i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne, które następnie powodują wystąpienie stanów zapalnych dróg oddechowych i ogólnoustrojowych, a w ciężkich przypadkach zagrażającą życiu sepsę lub zespół ostrej niewydolności oddechowej. Kalcytriol wykorzystywany jest przez organizm do stymulacji procesów antywirusowych i immunomodulujących poprzez opisane wcześniej mechanizmy stymulacji produkcji katelicydyn, modulacji ekspresji receptorów toll-podobnych i funkcjonowania komórek NK, a także poprzez hamowanie uwalniania prozapalnych cytokin. Oprócz roli immunomodulującej i przeciwwirusowej, 1,25(OH)2D wpływa specyficznie jako modulator szlaku renina-angiotensyna i obniża w ten sposób ekspresję enzymu konwertującego angiotensynę-2, który działa jako receptor, który pośredniczy w zakażeniu przez SARS-CoV-2. Dlatego też

sugeruje się, że suplementacja witaminą D może zmniejszyć ryzyko i nasilenie infekcji COVID-19. Chociaż skuteczność witaminy D jest wciąż niejasna, wyniki trwających badań klinicznych są nadal w toku, wskazane jest utrzymywanie odpowiedniego spożycia witaminy D w celu uzyskania pożądanego poziomu 40–60 ng/ml 25(OH)D w celu zminimalizowania ryzyka i ciężkości zakażenia COVID-19. Udokumentowano, że na całym świecie średnio około 40% dzieci i dorosłych ma w krwiobiegu poziom 25(OH)D poniżej 20 ng/ml i około 60% poniżej 30 ng/ml. Zatem pacjenci zgłaszający się do szpitala z COVID-19 prawdopodobnie mają lekki lub silny niedobór witaminy D. Dlatego rozsądne jest, aby w ramach standardowej opieki podawać co najmniej jedną dawkę 50000 IU witaminy D wszystkim pacjentom z COVID-19 tak szybko, jak to możliwe. Pacjenci zaintubowani i karmieni przez sondę powinni otrzymać płynną postać witaminy D.

Odpowiedź indywidualna na witaminę D

Pomimo obiecujących danych eksperymentalnych wskazujących na immunomodulujący wpływ witaminy D, poparty obserwowanym związkiem między niskim poziomem 25(OH)D w surowicy, a wieloma chorobami immunologicznymi, istnieje znaczna rozbieżność w wynikach między badaniami klinicznymi mającymi na celu określenie wpływu witaminy D na leczenie i profilaktykę większości zaburzeń. Można to wytłumaczyć różnicami w dawkowaniu, postaci (witamina D lub 1,25 (OH)₂D lub inne metabolity i analogi), drogą podania (doustnie, wstrzyknięcie), charakterystyką pacjentów, w tym ich wyjściowym stężeniem 25(OH)D. Jedną z głównych kwestii, która może osłabiać wyniki randomizowanych badań klinicznych, jest to, że wiele z nich nie było w pełni kontrolowanych, ponieważ osoby z grupy kontrolnej nadal mogły przyjmować pewną ilość witaminy D, zwykle 600 lub 800 IU dziennie. Wykazano, że **nawet 600 IU witaminy D dziennie może mieć istotny wpływ na ekspresję genów w komórkach odpornościowych**. Równie istotny, jeśli nie bardziej, jest fakt, że niektóre osoby mogą osiągnąć większe korzyści z przyjmowania witaminy D niż inne. Udokumentowano wysokie różnice w ekspresji genów pomiędzy osobami w odpowiedzi na witaminę D. W badaniu gdzie podawano uczestnikom 3200 IU dziennie, jedynie u połowy z nich zaobserwowano istotne zmiany ekspresji genów w komórkach jednojądrzastych krwi. W nowszym badaniu klinicznym, zdrowi dorośli, którzy otrzymali tę samą dawkę witaminy D i podnieśli we krwi poziom 25(OH)D w tym samym stopniu, wykazywali wyraźne różnice w poziomie ekspresji tych samych genów. 60% zdrowych dorosłych z niedoborem witaminy D, którzy otrzymywali **10000 IU dziennie przez 6 miesięcy, wykazywało silną odpowiedź w zakresie ekspresji genów w porównaniu z pozostałymi 40%**, którzy mieli odpowiedzi od minimalnych do umiarkowanych, mimo że osoby te podniosły poziom 25(OH)D w tym samym zakresie 60–90 ng/ml. Ponadto zaobserwowano również różne wzorce profilu metabolomicznego w surowicy między podmiotami z silnymi i minimalnymi odpowiedziami w ekspresji genów. Jest zatem możliwe, że wpływ suplementacji witaminy D na wyniki zdrowotne na poziomie populacji jest osłabiony ze względu na możliwość, że niektóre osoby mogą skorzystać z witaminy D inaczej niż inne. Może to pomóc wyjaśnić zerowe wyniki zgłaszane przez niektóre duże badania kliniczne mające na celu zbadanie wpływu suplementacji witaminą D na parametry pozaszkieletowe.

Witamina A i D są względem siebie antagonistyczne. Witamina A neutralizuje toksyczny wpływ witaminy D. Witaminy A i D są wykorzystywane przez organizm we wchłanianiu cynku, który z kolei umożliwia wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Witaminy A, D i K₂ wykorzystywane są przez organizm w synergii, aby budować mocne kości i zęby, promować wzrost, chronić przed zwapnieniem tkanek miękkich i wspierać funkcje układu odpornościowego.

Za maksymalny tolerowalny poziom witaminy D uznaje się 4000IU, badania wykazują jednak możliwość stosowania wyższych dziennych dawek.

Literatura:

1. <https://marinex.com.pl/witamina-d-i-jej-wplyw-na-uklad-odpornosciowy-czlowieka/>
2. Clark, I. and Bassett, C.A.L. The amelioration of hypervitaminosis D in rats with vitamin A. J. Exp. Med. 115(1): 147-156 (1962).
3. Masterjohn, C. Nutritional Adjuncts to the Fat-Soluble Vitamins. The westernA. price foundation for wise traditions in food, farming and health arts. Accessed from: <http://www.westonaprice.org/health-topics/abcs-of-nutrition/nutritional-adjuncts-to-the-fat-soluble-vitamins> (2013).

Witamina K (menachinon - 7)

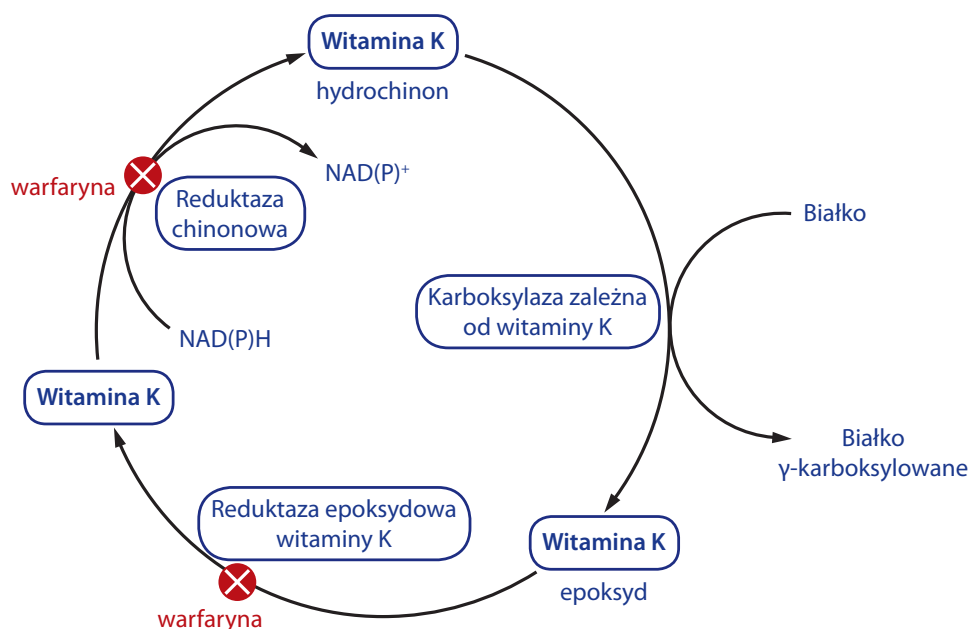


Natto fermentowane
Bacillus subtilis (laseczka sienna)

Witamina K w produkcie ma postać menachinonu – 7 pochodzi z fermentacji mikrobiologicznej natto z udziałem *Bacillus subtilis*. Zastosowanie długołańcuchowej formy menachinonu (MK-7) w suplemencie podyktowane jest jego dłuższym okresem półtrwania w surowicy w porównaniu do witaminy K₁. Porcja w 1 kapsułce to 35 µg.

Witamina K₁ jest szybciej wchłaniana i dystrybuowana do tkanek, co wiąże się z jej powierzchniowym wbudowywaniem się w strukturę transportujących ją lipoprotein, w porównaniu do K₂MK7, która wbudowuje się głębiej. Korzystniejsze jest jednak, gdy obieg witaminy jest dłuższy i jest wolniej uwalniana z krwi do tkanek, dzięki temu może zostać optymalnie wykorzystana.

Termin „witamina K” określa grupę egzogennych związków chemicznych o zbliżonej budowie, które są niezbędne dla potranslacyjnej karboksylacji reszt kwasu glutaminowego uprzednio wbudowanych do łańcucha polipeptydowego. Karboksylacja zachodzi w pozycji gamma i prowadzi do wytworzenia reszt gamma-karboksyglutaminianu. Opisano około 16 białek, w których zachodzi opisana modyfikacja potranslacyjna zależna od witaminy K, przy czym połowa tych białek to białka uczestniczące w procesie krzepnięcia krwi.



Schemat 3. Cykl witaminy K – cykl reakcji zachodzących w wątrobie, który prowadzi do regeneracji zredukowanej witaminy K w organizmie.

W przyrodzie występują dwie podgrupy witamin K, określanymi jako postacie naturalne: witamina K₁ i grupa witamin K₂. Wszystkie witaminy K posiadają wspólny pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonu. Różnice pomiędzy naturalnymi witaminami K dotyczą reszt izoprenoidowych przyłączonych do wspomnianego pierścienia w pozycji C3.

Witamina K₁, czyli fitomenandion lub fitochinon, zawiera przyłączony łańcuch reszt złożony z jednej nienasyconej i trzech nasyconych reszt izoprenoidowych. Łańcuch ten jest określany jako łańcuch fitylowy. Witamina K₁ jest substancją jednorodną.

Witamina K₂ jest grupą zbliżonych związków, w których do tego samego pierścienia 2-metylo-1,4-naftochinonu w pozycji C3 przyłączony jest łańcuch złożony wyłącznie z nasyconych reszt izoprenoidowych. Liczba tych reszt w łańcuchu może wynosić od 4 do 10. Witamina K₂ jest nazywana menachinonem i oznaczana literami MK uzupełnionymi o liczbę oznaczającą liczbę reszt izoprenoidowych tworzących łańcuch boczny.

Używane jest również określenie „witamina K₃”. Oznacza ono niewystępującą w przyrodzie, a uzyskaną syntetycznie prowitaminę. Chemicznie jest to pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonu pozbawiony łańcucha bocznego. Witamina K₃ nazywana jest również menadionem.

Witaminy K₁ i K₂ są lipofilne, natomiast syntetyczna prowitamina K₃ jest rozpuszczalna w wodzie. Ze względu na możliwość toksycznego oddziaływania witaminy K₃ z glutationem zaprzestano podawania prowitaminy w paszach dla zwierząt gospodarczych.

Występująca w roślinach zielonych witamina K₁ jest stereoizomerem, który bierze udział w fotosyntezie. Jest on akceptorem elektronów w pierwszym etapie fotosyntezy. Ważna funkcja witaminy K₁ w roślinach wydaje się być całkowicie odmienna i niezależna od funkcji tej witaminy w organizmach zwierząt. W organizmach zwierząt witamina K bierze udział w procesie karboksylacji niektórych reszt kwasu glutaminowego tworzących łańcuchy polipeptydowe białek. Część tak wytworzonych potranslacyjnie fragmentów białek jest określana jako „domeny Gla” i bierze udział w wiązaniu jonów wapnia. Białka zawierające domeny Gla są określane jako białka Gla.

Witamina K jako kofaktor nie ulega zużyciu podczas procesu potranslacyjnej gamma-karboksylacji wybranych reszt kwasu glutaminowego w łańcuchu polipeptydowym.

W pierwszym etapie przemian, katalizowanym przez karboksylazę dochodzi do wytworzenia grupy karboksylowej w pozycji gamma w reszcie kwasu glutaminowego. Enzym katalizujący jest zależny od witaminy K i wykorzystując tlen i dwutlenek węgla, oprócz karboksylacji dochodzi do przekształcenia zredukowanej witaminy K do postaci 2,3-epoksydu. Postać 2,3-epoksydu ulega przekształceniu do postaci chinonowej w wyniku działania reduktazy 2,3-epoksydowej, a następnie reduktaza witaminy K przekształca postać chinonową do wyjściowej postaci aktywnej witaminy K. Tym samym witamina K jako kofaktor ulega regeneracji. Sprawia to, że ta sama cząsteczka witaminy K może służyć kilka tysięcy razy w procesie karboksylacji.

Na uwagę zasługuje fakt, że warfaryna hamuje dwa etapy regeneracji witaminy K. Tym samym dostarczenie egzogennej witaminy K zmniejsza zapotrzebowanie na „regenerowaną” witaminę K i przeciwdziała hamującemu działaniu warfaryny. Trzeba jednak pamiętać, że wydajność cyklu odtwarzającego aktywną witaminę K jest bardzo duża. Zablokowanie tego cyklu przez warfarynę powoduje znaczące zmniejszenie odtwarzanej czynnej biologicznie witaminy K, wytwarzając tym samym stan *de facto* niedoboru witaminy K, dający się jedynie skompensować podażą bardzo dużych jej dawek.

Niedobór witaminy K powoduje pojawienie się w organizmie niepełnowartościowych białek, czyli białek, które nie posiadają karboksylowanych reszt kwasu glutaminowego. Białka te określane są jako „białko indukowane niedoborem witaminy K” (PIVKA, *proteins induced by vitamin K absence*, w skrócie). Mogą to być wszystkie białka ulegające opisanym powyżej przemianom. Być może w przyszłości oznaczenie białek indukowanych niedoborem witaminy K będzie stosowanym w praktyce klinicznej testem laboratoryjnym wykrywającym niedobór witaminy K bardziej czułym niż jednorazowy pomiar stężenia tej witaminy.

Przekształcenia witaminy K dotyczą przemian witaminy K₁, czyli fitochinonu, w witaminę K₂ o formie MK-4, czyli zawierającą w łańcuchu bocznym cztery reszty izoprenoidowe. Proces ten zachodzi między innymi w jądrach, trzustce i ścianie tętnic. Biochemiczna natura tych przemian nie jest jasna, ale wiadomo, że nie zachodzą one przy udziale bakterii.

Proces transformacji witaminy K₁ w witaminę K₂ jest hamowany przez statyny. Jest to o tyle ciekawa obserwacja, ponieważ statyny są lekami, które jednocześnie wykazują korzystny wpływ na metabolizm kości w innym mechanizmie. Uważa się, że ponad 90% witaminy K₁ ulega przekształceniu do witaminy K₂ w postaci MK-4. Nie jest wykluczone, że produktem przejściowym przekształcenia witaminy K₁ do witaminy K₂ jest menadion, czyli syntetyczna witamina K₃. To może tłumaczyć dużą aktywność biologiczną egzogennej witaminy K₃. Na podkreślenie zasługuje fakt, że z witaminy K₁ w organizmie człowieka powstaje prawie wyłącznie postać MK-4 witaminy K₂, która jest znacznie mniej aktywna niż postać MK-7, czyli witamina K₂ zawierająca w łańcuchu

bocznym siedem reszt izoprenoidowych. Przypomnieć należy, że witamina K₂ posiada znacznie dłuższy okres półtrwania i lepszą biodostępność niż witamina K₁.

Bakterie znajdujące się w przewodzie pokarmowym syntetyzują różne rodzaje witaminy K₂ posiadające od 4 do 10 grup izoprenoidowych w łańcuchu bocznym, a niektóre obserwacje sugerują syntezę postaci witaminy K₂ o nawet dłuższym łańcuchu bocznym. Mimo heterogenności witaminy K₂, uważa się, że istotne są przede wszystkim formy MK-4 i MK-7. Forma zawierająca cztery grupy izoprenoidowe, czyli MK-4, jest nazywana menatetranonem.

Niewiele wiadomo o możliwych różnicach funkcji fizjologicznych poszczególnych rodzajów witaminy K₂. Jak wspomniano, postać MK-7 jest bardziej aktywna niż postać MK-4 i dlatego suplementacja witaminą w postaci MK-4 musi być dokonywana w znacznie większych dawkach. Nie jest wiadomo, czy formy o różnej długości łańcucha bocznego mają swoiste działania czy też są tylko formą prekursorową do utworzenia aktywnej formy MK-4. Poza tym uważa się, że tworzone przez bakterie w jelicie grubym różne strukturalnie formy witaminy K₂ są prawie niewchłaniane z przewodu pokarmowego do ustroju człowieka wobec braku kwasów żółciowych w jelicie grubym.

Bezpośrednie mechanizmy molekularne wpływu witaminy K na metabolizm kostny to stymulowanie osteoblastogenezy oraz hamowanie dojrzewania i różnicowania osteoklastów. Proces pobudzania namnażania się komórek kościotwórczych zależy od wpływu witaminy K na czynnik jądrowy NF-kB. Poza tym sugeruje się oddziaływanie witaminy K na indukcję czynnika jądrowego SXR, odpowiedzialnego za ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w proliferacji komórek. Hamowanie aktywacji osteoklastów zachodzi również na drodze bezpośredniego oddziaływania pomiędzy witaminą K a czynnikiem NF-kB.

Witamina K przez długi czas była uważana za witaminę wyłącznie uczestniczącą w procesie krzepnięcia. Jej rola w tym procesie doprowadziła do wykrycia witaminy, jemu zawdzięcza swą nazwę („witamina krzepnięcia”), a także znalazła swoje pierwsze zastosowanie kliniczne.

Witamina K jest niezbędna do karboksylacji reszt kwasu glutaminowego w cząsteczkach siedmiu białek uczestniczących w procesie krzepnięcia krwi. Są to protrombina, osoczowe czynniki krzepnięcia VII, prokonwertyna, IX, czynnik Christmаса zwany też czynnikiem przeciwhemofilowym.

Udział białek zależnych od witaminy K w kalcyfikacji ściany naczyniowej i rozwoju uszkodzeń zastawek serca skierował uwagę na możliwą rolę tej witaminy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W warunkach prawidłowych nie dochodzi do odkładania związków wapnia w ścianie naczyniowej. Proces kalcyfikacji ściany naczyniowej dotyczy przede wszystkim tętnic. Wyróżnia się odkładanie złogów wapniowych w śródbłonku oraz tak zwaną sklerozę Mönckeberga, w której wapnieniu ulega błona środkowa naczynia.

Badania przeprowadzone u ludzi dotyczyły szerokiego zakresu problemów kardiologicznych łączących spożycie witaminy K ze zmianami w układzie krążenia i konsekwencjami klinicznymi tych zmian. Pierwsza grupa badań to prace epidemiologiczne wskazujące na występowanie niedoboru witaminy K u pacjentów z chorobami serca. Van Ballegooijen i Beulens zestawili badania analizujące zależność pomiędzy witaminą K a następstwami chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano korelacje pomiędzy stężeniem niekarboksylovanego białka macierzy Gla a niekorzystnymi zmianami w sercu stwierdzanymi ultrasonokardiograficznie. Dalmeijer i wsp. opisali duże stężenia niekarboksylovanego białka macierzy Gla jako wskaźnika nasilonej kalcyfikacji tętnic wieńcowych. Podobną zależność wykazano dla tętnic szyjnych. Szczególnie cenne są badania długoterminowe i badania prospektywne.

Wspomnieć należy o trwającym 10 lat *Rotterdam Study*. Badanie objęło 4807 osób i wykazało, że **spożycie witaminy K₂ w dawce dziennej powyżej 32 µg zmniejsza o połowę zagrożenie zwapnieniem tętnic i zmniejsza o 50% ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych.**

Poza tym w grupie spożywającej witaminę K₂ powyżej wspomnianej dawki dziennej stwierdzono zmniejszenie całkowitej śmiertelności (nie zależnie od przyczyny) o 25%, nie stwierdzono powyższego w grupie spożywającej witaminę K₁.

Jest to zgodne z ogłoszonym wcześniej badaniem kohortowym znanym jako PROSPECT Study (*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*). W grupie 16 057 kobiet bez cech chorób sercowo-naczyniowych na początku badania, a obserwowanych przez 5 lat, wykazano, że spożycie witaminy K₂ (szczególnie form MK-7, MK-8 i MK-9) chronię przed rozwojem chorób narządu krążenia. Takiego wpływu nie stwierdzono podczas obserwacji spożycia witaminy K₁. Wspomnieć należy, że w opisanym badaniu **wykazano, iż zwiększenie dziennego spożycia witaminy K₂ o 10 µg powoduje w dłuższej perspektywie zmniejszenie śmiertelności aż o 9%**.

W dwóch badaniach interwencyjnych łączne podanie witaminy K i D zmniejszyło kalcyfikację ściany naczyniowej w porównaniu z grupami otrzymującymi tylko suplementację pojedynczą witaminą. Możliwym wyjaśnieniem tego korzystnego synergizmu jest wykazanie, że promotor genu kodującego białko macierzy Gla posiada fragment reagujący z witaminą D.

Kurnatowska i wsp. badali wpływ podawania witaminy D lub witaminy D i K₂ na kalcyfikację naczyń i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u niedializowanych chorych na przewlekłą niewydolność nerek. **Wykazano, że dodanie 90 µg dziennie witaminy K₂ w formie MK-7 przez 9 miesięcy istotnie zmniejsza pogrubienie błony ściany tętnicy szyjnej (*intima-media complex*) w porównaniu z chorymi otrzymującymi tylko witaminę D.**

Działanie witaminy K w układzie nerwowym łączy się z kilkoma procesami metabolicznymi. Oprócz najlepiej poznanej roli omawianej witaminy w karboksylacji reszt kwasu glutaminowego w pozycji gamma, witamina K uczestniczy w syntezie sfingolipidów, a także w procesach chroniących komórki ośrodkowego układu nerwowego przed stresem oksydacyjnym i skutkami zapalenia miejscowego. Odbiciem klinicznym tych procesów jest udział niedoboru witaminy K w rozwoju upośledzenia procesów poznawczych i niektórych chorób układu nerwowego. Wykazano, że witamina K₂ jest aktywatorem syntetazy 3-ketodihydrosfingozyny. Enzym ten jest uważany za katalizator początkowych etapów wytwarzania sfingolipidów. Sfingolipidy, takie jak ceramidy, sfingomielin, cerebrozydy, sulfatydy i gangliozydy są uważane za substancje biorące udział w większości istotnych procesów dotyczących komórek ośrodkowego układu nerwowego. Ich zaburzenia stwierdza się w chorobach neurodegeneracyjnych.

Badania wykazały, że przyjmowanie witaminy K wraz z witaminą D przynosi lepsze efekty w zwiększeniu się gęstości kości oraz zmniejszeniu się stężenia niekarboksylowanej osteokalcyny w porównaniu z przyjmowaniem tych witamin osobno. Osteokalcyna może być pośrednim markerem stanu budulcowego kości. Jest ważne, aby dbać o zdrowie kości, a szczególnie w grupie kobiet w okresie postmenopauzalnym.

Witamina K może również obniżyć ryzyko zachorowalności na cukrzycę typu drugiego. Głównie poprzez poprawianie wrażliwości komórek na insulinę oraz mechanizmy przeciwzapalne i metabolizm lipidów.

Potencjalny efekt zwiększenia wrażliwości na insulinę może być podyktowany procesem karboksylacji przez wit. K dekarboksylowanej osteokalcyny. W formie ukraboksylowanej, osteokalcyna zwiększa ekspresję adiponektyny. Ta natomiast posiada dwa główne receptory, z którymi się wiąże: AdipoR1 (ulega ekspresji głównie w mięśniach) oraz AdipoR2 (ulega ekspresji głównie w wątrobie). Adiponektyna wiążąc się z receptorem w komórkach mięśniowych, zwiększa fosforylację (aktywuje) AMPK, p38-MAPK oraz PPAR-alfa. Te z kolei odpowiedzialne są za kaskadę procesów, prowadzących do oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zwiększenia wchłaniania glukozy do komórki. Wiązanie się adiponektyny z AdipoR2 powoduje aktywację tych samych czynników, natomiast efekt ich aktywacji prowadzi w hepatocytach do obniżenia aktywności enzymów odpowiedzialnych za glukoneogenezę, a więc zahamowanie endogennej produkcji glukozy.

Współczesny konsumpcjonizm predysponuje do nadmiaru składników pokarmowych w diecie, a to z kolei może prowadzić do wytworzenia w organizmie efektu „utajonego mikrozapalenia”. Wiąże się to ze zwiększeniem

ekspresji czynników prozapalnych takich jak: interleukina 1-beta, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów alfa czy wielu innych chemokin bądź adipocytokin. Te z kolei mogą nasilać oporność komórek na insulinę. Witamina K może być wykorzystywana do hamowania szeregu procesów molekularnych prowadzących do ekspresji ww. czynników, głównie tych, które dodatkowo wpływają na czynnik transkrypcyjny NF-kB.

Według medycznych rekomendacji, ilość witaminy K dla osób dorosłych powinna oscylować pomiędzy 35 a 120 µg. Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się – nie ustalono takiego poziomu z powodu niskiego ryzyka.

Literatura:

1. www.journals.viamedica.pl/varia_medica 353 Eugeniusz Józef Kucharz i wsp., Rola witaminy K2 w metabolizmie kości i innych procesach patofizjologicznych.
2. Schurgers, L. J., & Vermeer, C. (2002). Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. www.bba-direct.com
3. Li, Y., Chen, J. peng, Duan, L., & Li, S. (2018). Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 136, pp. 39–51). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.020>
4. Kuang, X., Liu, C., Guo, X., Li, K., Deng, Q., & Li, D. (2020). The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food and Function*, 11(4), 3280–3297. <https://doi.org/10.1039/c9fo03063h>
5. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>

Witamina E (D-alfa-tokoferol)



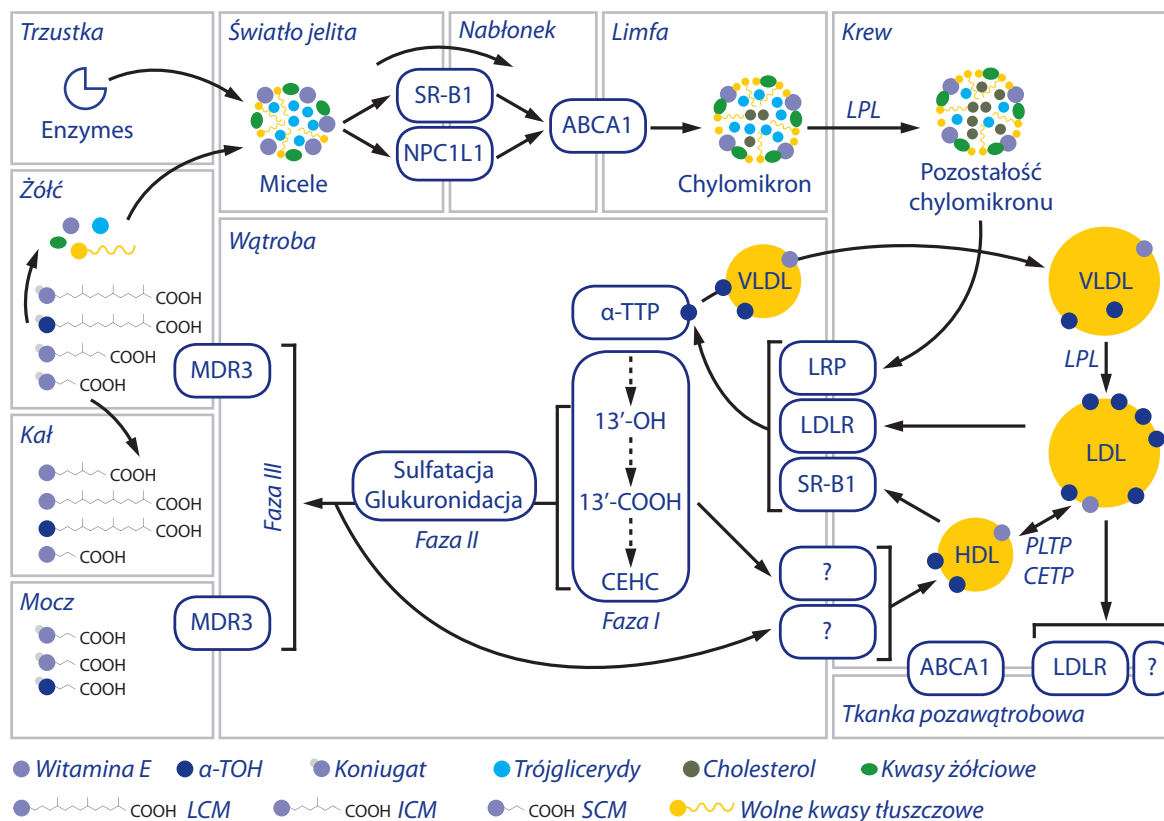
Ślonecznik zwyczajny

Witamina E w produkcie ma postać D-alfa-tokoferolu, uzyskana ze słonecznika zwyczajnego w postaci olejowej. W 1 kapsułce produktu zastosowano 5 mg witaminy E.

Jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczach i antyoksydantem. Uważa się, że może brać udział w redukowaniu peroksydacji lipidów w ustroju, gdzie utlenione lipidy mają duży potencjał generowania stresu oksydacyjnego. Prowadzić on może do progresji miażdżycy i pojawienia się innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Większość badań sugeruje, że witamina E, przyjmowana pojedynczo, nie ma znaczącego efektu prozdrowotnego, natomiast duże nadzieje pokłada się w synergii z innymi związkami biologicznie czynnymi.

W kosuplementacji 268 mg witaminy E z 1000 mg ALA omega-3, zaobserwowano poprawienie się parametrów glikemii u pacjentek z cukrzycą ciążową, głównie obniżenie FPG (glukoza w surowicy na czczo) o 13,3 mg/dl, HOMA-IR (współczynnik insulinooporności) o 2,2. Parametry stresu oksydacyjnego również uległy zmianie, podwyższeniu uległa całkowita pojemność antyoksydacyjna (TAC) do 220 mmol/l - im wyższa wartość tym lepsza zdolność organizmu do walki ze stresem oksydacyjnym, a obniżeniu poziom dialdehydu malonowego (MDA) o 0,7 umol/l – parametru peroksydacji lipidów. Dzięki zastosowaniu tego połączenia, poziom triglicerydów również uległ obniżeniu o 23,7 mg/dl.

Najnowsze opublikowane badanie kliniczne wpływu witaminy E na serce i naczynia krwionośne kobiet obejmowało prawie 40 000 zdrowych kobiet w wieku ≥ 45 lat, które zostały losowo przydzielone do otrzymywania 600 IU naturalnej witaminy E (402 mg) na przemian lub placebo i które były obserwowane przez średnio 10 lat. Badacze nie stwierdzili istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie zawałów serca niezakończonych zgonem, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych) lub śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy grupami. Badanie wykazało jednak dwa pozytywne i znaczące wyniki dla kobiet przyjmujących witaminę E: miały one 24% spadek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a osoby w wieku ≥ 65 lat miały 26% spadek zawału serca bez skutku śmiertelnego i 49% spadek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.



Schemat 4. Pryswajanie, transport i metabolizm witaminy E.

American Cancer Society przeprowadziło badanie epidemiologiczne badające związek między stosowaniem suplementów witaminy C i witaminy E a śmiertelnością z powodu raka pęcherza moczowego. Spośród prawie miliona dorosłych obserwowanych w latach 1982-1998, dorośli, którzy przyjmowali witaminę E przez 10 lat lub dłużej, mieli zmniejszone ryzyko zgonu z powodu raka pęcherza moczowego; suplementacja witaminą C nie zapewniała żadnej ochrony.

Mózg ma wysoki wskaźnik zużycia tlenu i wysoki poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych neuronów. Naukowcy postawili hipotezę, że jeśli skumulowane uszkodzenie neuronów przez wolne rodniki z czasem przyczynia się do pogorszenia funkcji poznawczych i chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, to spożycie wystarczającej ilości lub suplementacja przeciwutleniaczy (takich jak witamina E) może zapewnić pewną ochronę.

Hipoteza ta została poparta wynikami badania klinicznego z udziałem 341 pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, którzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania placebo, witaminy E (2000 j.m./dobę dl-alfa-tokoferolu), inhibitora monoaminooksydazy (selegiliny) lub witaminy E i selegiliny. W ciągu 2 lat leczenia witaminą E i selegiliną, osobno lub razem, znacznie opóźniło się pogorszenie stanu funkcjonalnego w porównaniu z placebo.

Suplementacja 800IU (536mg) witaminy E stanowi ważny czynnik w obronie przed stresem oksydacyjnym i uszkodzeniem mięśni.

Przyjmowanie suplementów witaminy E może zwiększać ryzyko krwawienia, szczególnie u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna lub u pacjentów z niedoborem witaminy K, dlatego wskazane jest stosowanie tych witamin w odpowiedniej proporcji razem.

Podawanie witaminy E pomaga zwiększyć magazynowanie witaminy A w wątrobie.

Za optymalną dawkę dzienną witaminy E uznaje się 15 mg, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn. Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się 1000 mg.

Literatura:

1. Shah S, Shiekh Y, Lawrence JA, Ezekwueme F, Alam M, Kunwar S, Gordon DK. A Systematic Review of Effects of Vitamin E on the Cardiovascular System. *Cureus*. 2021 Jun 12;13(6):e15616. doi: 10.7759/cureus.15616. PMID: 34277234; PMCID: PMC8275884.
2. Shah, S., Shiekh, Y., Lawrence, J. A., Ezekwueme, F., Alam, M., Kunwar, S., & Gordon, D. K. (2021). A Systematic Review of Effects of Vitamin E on the Cardiovascular System. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.15616>
3. Taghizadeh, M., Jamilian, M., Mazloomi, M., Sanami, M., & Asemi, Z. (2016). A randomized-controlled clinical trial investigating the effect of omega-3 fatty acids and Vitamin E co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.017>,
4. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
5. Lee I-M, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:56-65.
6. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, Connell CJ, McCullough ML, Jonas CR, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1002-10.
7. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
8. Luciano A. Silva, Cleber A. Pinho, Paulo C. L. Silveira, Talita Tuon, Claudio T. De Souza, Felipe Dal-Pizzol, Ricardo A. Pinho. Vitamin E supplementation decreases muscular and oxidative damage but not inflammatory response induced by eccentric contraction. *The Journal of Physiological Sciences* volume 60, pages 51–57 (2010)
9. Pastori, D., Carnevale, R., Cangemi, R., Saliola, M., Nocella, C., Bartimoccia, S., Vicario, T., Farcomeni, A., Violi, F. and Pignatelli, P. Vitamin E serum levels and bleeding risk in patients receiving oral anticoagulant therapy: a retrospective cohort study. *Journal of the American Heart Association*. 2(6): e000364 (2013).
10. Swaminathan, M. Principles of Nutrition and dietetics. Interrelationship between nutrients. The Bangalore printing and publishing Co., Ltd. 443-448 (1997).

Koenzym Q10

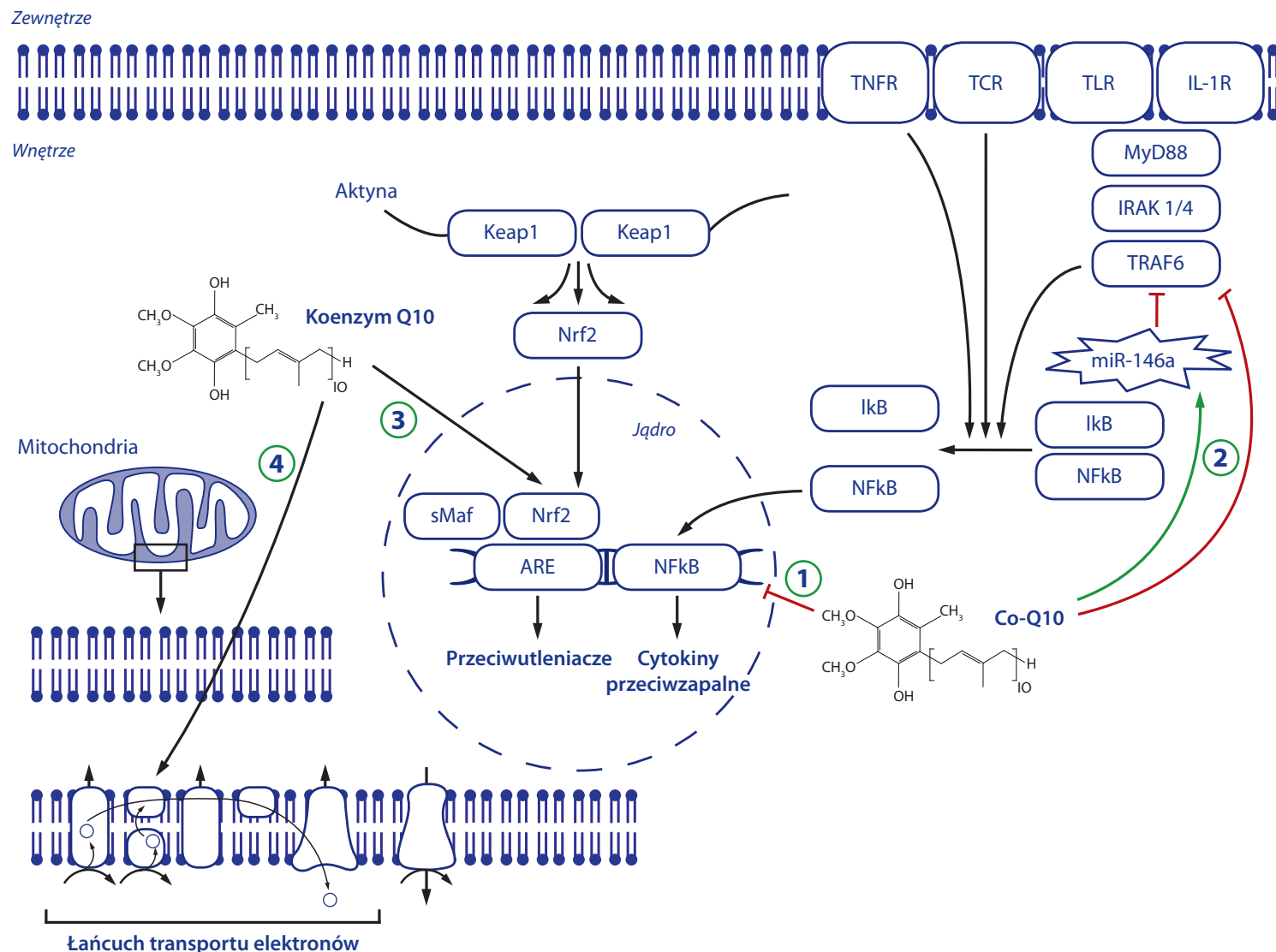


Bakterie purpurowe
(*Rhodospirillum rubrum*)

Koenzym Q10 w produkcji uzyskano z fermentacji *Rhodospirillum rubrum*. Uzyskany koenzym ma postać ubichinonu. W 1 kapsułce produktu zastosowano 50 mg koenzymu Q10.

Koenzym Q10 (ubichinon) to związek organiczny rozpuszczalny w tłuszczach, niezbędny w prawidłowym oddychaniu komórkowym i produkcji ATP. Istotny antyoksydant w organizmie. Wykorzystywany do hamowania peroksydacji lipidów błonowych (mitochondrialnych i komórkowych), ochrony białek oraz DNA przed stresem oksydacyjnym. Jako jedyny lipofilny antyoksydant jest syntetyzowany w organizmie człowieka. Będąc składową oddychania komórkowego, jego największe stężenie jest obecne w narządach o wysokiej aktywności metabolicznej, tj. sercu, wątrobie, mięśniach czy nerkach. Wiele schorzeń, w których istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny, może powodować obniżenie fizjologicznego stężenia koenzymu Q10. Do tych jednostek można zaliczyć m.in. infekcje, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroby neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera, Parkinsona), nowotwory. Spadek ten może prowadzić do zaburzeń metabolizmu komórkowego oraz mechanizmów obronnych komórki, co może przekładać się na upośledzenie funkcjonowania organizmu dotkniętego chorobą. Dlatego badania sugerują, że zasadne może być suplementowanie ubichinonu w celu wyrównania jego stężenia w organizmie.

Jak wskazują badania, forma w jakiej zostanie przyjęty koenzym Q10 nie ma znaczenia, gdyż podczas wchłaniania w jelitach, zostaje on przekształcony do formy zredukowanej (ubichinolu).



Schemat 5. Wpływ koenzymu Q10 na biomarkery stresu zapalnego i stresu oksydacyjnego.

Skróty: TNFR - receptor TNF; TLR - receptor Toll-podobny; TCR - receptor limfocytów T; Keap 1, białko wiążące Nrf2; Nrf2 - kluczowy czynnik transkrypcyjny organizmu; NF-kB - czynnik jądrowy-Kappa-B; IKB - białko inhibitorowe I-kappa-B; miR-146a - mikroRNA-146a; MYD88 - białko zakodowane przez gen nazywany myeloid differentiation primary response 88 (pierwotna odpowiedź na różnicowanie szpiku 88); IRAK4 - kinaza związana z receptorem interleukiny-1 4; TRAF6 - czynnik związany z receptorem TNF 6.

Koenzym Q10 wykorzystywany jest w regeneracji witaminy E z jej zredukowanej formy, co predysponuje go do włączania do produktów zawierających witaminę E. Jako, że jest on rozpuszczalny w tłuszczach, lepiej przyjmować go właśnie w połączeniu z nimi, gdyż biodostępność w fazie wodnej jest dość niska.

Maksymalna, dobrze tolerowana dawka przez osoby poddane badaniom wynosiła 1200 mg. Korzystne efekty obserwowano już przy dawce wynoszącej 60 mg. Większa ilość ubichinonu (>300 mg) powinna być przyjmowana w dawkach podzielonych, gdyż wchłanianie w jelitach jest ograniczone prawdopodobnie przez kompetycyjność z innymi związkami oraz wysycenie lipoprotein transportujących ubichinon.

Badania kliniczne wskazują, że zarówno sam ubichinon jak i w połączeniu z witaminą E i selenometioniną przynosi korzyści dla parametrów wątroby oraz profilu lipidowego. Korzystniejsze parametry obserwowano u pacjentów, u których interwencja trwała dłużej. W badaniu Curcio, A et al. (2020) zaobserwowano, że u pacjentów po 12 tygodniach suplementacji 120 mg of witaminy C, 40 mg of witaminy E, 20 mg of koenzymu Q10 i 83 µg selenu parametry wątroby takie jak: ALT, AST, ALP, GGT istotnie zmniejszyły się kolejno o 55%, 58,5%, 31% i 62%. Natomiast parametry lipidowe takie jak cholesterol całkowity, LDL-C, trójglicerydy spadły kolejno

o: 16%, 19% i 30%. Nastąpił natomiast wzrost frakcji HDL o 12%. Zmiany te były istotnie znaczące w porównaniu do grupy kontrolnej, u której zastosowano tylko modyfikację diety bez suplementacji. Sugerowano, że również przedłużenie czasu trwania interwencji może mieć lepszy wpływ na parametry biochemiczne.

Literatura:

1. Arenas-Jal, M., Suñé-Negre, J. M., & García-Montoya, E. (2020). Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. In *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* (Vol. 19, Issue 2, pp. 574–594). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12539>
2. Pravst, I., Žmitek, K., & Žmitek, J. (2010). Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(4), 269–280. <https://doi.org/10.1080/10408390902773037>
3. Curcio, A., Romano, A., Cuzzo, S., di Nicola, A., Grassi, O., Schiaroli, D., Nocera, G. F., & Pironti, M. (2020). Silymarin in combination with vitamin C, vitamin E, coenzyme q10 and selenomethionine to improve liver enzymes and blood lipid profile in NAFLD patients. *Medicina (Lithuania)*, 56(10), 1–9. <https://doi.org/10.3390/medicina56100544>
4. Ardekani, A., Tabrizi, R., Maleki, E., Bagheri Lankarani, K., Heydari, S. T., Moradinazar, M., & Akbari, M. (2023). Effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles and liver enzymes of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Food Science and Nutrition* (Vol. 11, Issue 6, pp. 2580–2588). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3315>

Likopen



Pleśń (*Blakeslea trispora*)

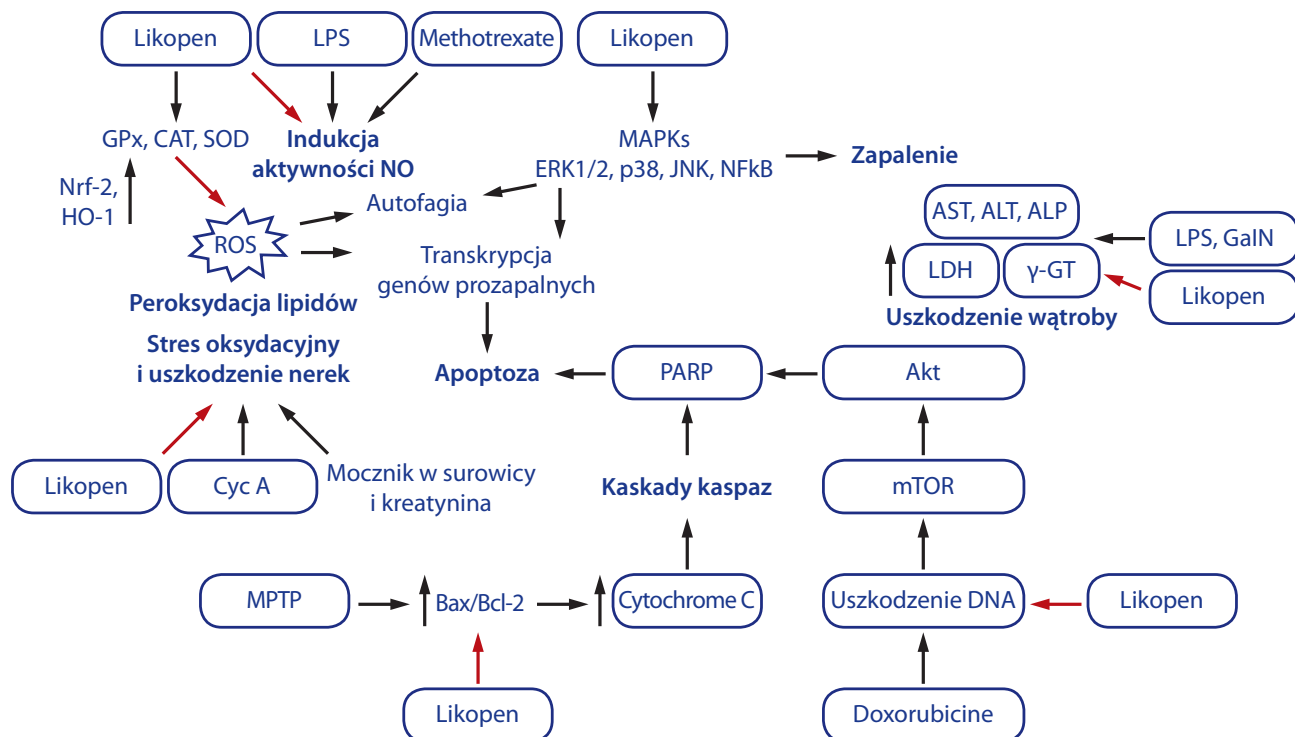
Likopen pochodzi z *Blakeslea trispora*, który jest pleśnią. Gatunek ten został dobrze przebadany pod kątem jego zdolności do wytwarzania karotenoidów, w szczególności β -karotenu i likopenu. Panel EFSA uważa, że likopen z *B. trispora* jest równoważny pod względem odżywczym do likopenu z pomidora. Do chwili obecnej nie przeprowadzono długoterminowych badań żywieniowych likopenu ekstrahowanego z mikroorganizmu *B. trispora*. Badania przeprowadzane przez producenta w toku nad produktem CaroRite (zawiera m.in. ekstrakt *B. trispora*) w kierunku wpływu na zdrowie psychiczne, stres oksydacyjny i jakość życia osób zdrowych. Zastosowany składnik jest innowacją zastosowaną w produkcji. Zastosowano 7,5 mg likopenu w 1 kapsułce.

Likopen jest czerwonym barwnikiem z rodziny karotenoidów powszechnie występującym w przyrodzie. Jego największe ilości możemy znaleźć w pomidorach i przetworach pomidorowych, owocach papai oraz w czerwonych grejpfrutach. Zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego i spożywczego tą substancją znacząco wzrosło w ciągu ostatnich kilku lat. Jest to efektem prac i badań naukowych, które udowodniły, że organizm człowieka wykorzystując likopen może poprawiać swoje funkcje.

Przede wszystkim zwrócono uwagę na wykorzystanie likopenu jako silnego przeciwutleniacza, pod tym względem jest drugim najsilniejszym karotenoidem zaraz po astaksantynie. Substancja ta nie tylko skutecznie zmiata wolne rodniki tlenowe dzięki czemu chroni komórki organizmu przed ich szkodliwym działaniem, ale również wykorzystywany jest do regenerowania innych przeciwutleniaczy takich jak luteina i zeaksantyna.

Wysoki poziom likopenu we krwi stanowi ogólne zabezpieczenie dobrego stanu zdrowia. Naukowcy w wielu analizach i badaniach zaobserwowali silny związek między ilością spożywanego likopenu, jego zawartością w osoczu i tkankach a prawidłową pracą organizmu, szczególnie w zakresie funkcjonowania układu krążenia.

Nieodpowiednia dieta, szybkie tempo życia, stres, zanieczyszczenie środowiska, w którym żyjemy - to wszystko osłabia naturalne mechanizmy ochronne. Brakuje nam przeciwutleniaczy (obrońców) przez co stajemy się bardziej narażeni i podatni na działanie szkodliwych czynników takich jak wolne rodniki tlenowe. Te uszkadzając białka i tłuszcze oraz powodując mutacje DNA, przyczyniają się do rozwoju schorzeń m.in. układu krążenia, a także do zmian nowotworowych. Jedyną szansą na przywrócenie naturalnej równowagi organizmu są przeciwutleniacze pochodzenia roślinnego, takie jak likopen. Jak pokazują wyniki badań naukowych suplementacja diety likopenem prowadzi do zachowania dobrego stanu zdrowia i chroni organizm przed rozwojem chorób.



Schemat 6. Udział likopenu w przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych reakcjach organizmu.

Koreańscy naukowcy udowodnili, że u osób z wysokim stężeniem likopenu obserwuje się ok. 5% redukcję wskaźnika sztywnienia tętnic, które jest zwiastunem wczesnych zmian miażdżycowych. Ten mechanizm likopenu związany jest z ograniczaniem niekorzystnego utlenienia lipoprotein LDL (złego cholesterol), które mogą powodować powstawanie patologicznych zmian struktury naczyń krwionośnych, takich jak blaszka miażdżycowa.

Potwierdzenie tych danych przynosi również badanie, w którym to zaledwie tygodniowa suplementacja diety 75 mg likopenu dziennie obniżyła o ponad 30% stopień utlenienia LDL.

Najnowsze w tym zakresie badanie Brytyjczyków pokazało, że przyjmowanie likopenu w ilości 27 mg dziennie w postaci soku pomidorowego (400 ml) przez 3 tygodnie spowodowało spadek poziomu cholesterolu całkowitego (TC) o 6% a frakcji LDL o 13%⁶. Podobny efekt obniżenia frakcji LDL o 14% zaobserwowali izraelscy naukowcy, podając zdrowym ochotnikom 60 mg czystego likopenu dziennie przez 3 miesiące.

Wyjaśnienie tego zjawiska przynoszą eksperymenty *in vitro*, w których to udowodniono,

że likopen reguluje pracę enzymu odpowiedzialnego za wewnętrzną syntezę cholesterolu a także wpływa na zwiększone wychwytywanie frakcji LDL przez komórki (w tym przypadku makrofagi układu odpornościowego).

Działanie likopenu można porównać więc w tym przypadku z działaniem leków obniżających cholesterol - statyn. Jednak w odróżnieniu od statyn, które są sztucznymi substancjami chemicznymi obcymi dla organizmu, likopen jest jak najbardziej naturalnym i niezbędnym składnikiem zdolnym precyzyjnie regulować szlaki metaboliczne.

Realnym odzwierciedleniem przedstawionych wyżej faktów są wyniki badań epidemiologicznych populacji Finlandii, w których to stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy stężeniem likopenu w osoczu a ryzykiem wystąpienia objawów ostrego zespołu wieńcowego oraz udaru mózgu.

Okazało się, iż u osób z minimalną zawartością likopenu ponad 3 razy częściej niż u innych odnotowywano występowanie tych zdarzeń.

W badaniu na 40 000 amerykańskich kobiet udowodniono, że grupa kobiet spożywająca najwięcej **likopenu (10 mg +/- 6 mg) w postaci przetworów pomidorowych miała o 50% niższe ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej** niż kobiety spożywające niewiele likopenu.

W badaniu klinicznym kobiet i mężczyzn o średniej wieku 40 lat wykazano, że przyjmowanie już **6 mg likopenu dziennie w towarzystwie innych antyoksydantów takich jak luteina, witamina E oraz selen w ciągu 12 tygodni efektywnie poprawiło wygląd skóry oraz jej parametry takie jak gęstość (+ 7%), grubość (+14%) oraz obniżyło jej szorstkość (-37%) w odniesieniu do stanu wyjściowego.**

Zespół profesora Lademana zbadał zawartość likopenu w skórze ponad 100 kobiet w wieku ok. 45 lat. Okazało się, że skóra tych, u których stwierdzono najwyższe stężenia tego związku była znacznie gładziej i miała mniej zmarszczek w porównaniu do skóry kobiet z niską zawartością likopenu. Badacze tłumaczą zaobserwowane zjawiska tym, iż substancja ta, będąca silnym przeciwutleniaczem, zmiata wolne rodniki chroniąc komórki skóry oraz włókna kolagenowe przed mikrouszkodzeniami, których to efektem na poziomie zewnętrznym są bruzdy i zmarszczki.

Wyniki badań pokazują, że likopen może być również traktowany jako substancja o ochronnym wpływie przeciwnowotworowym. Udowodnione zostało m.in., że likopen odgrywa szczególną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu prostaty i ma niewątpliwą udział w pomniejszaniu niekorzystnego wpływu wolnych rodników na zapoczątkowywanie i rozwój zmian nowotworowych tego gruczołu. Literatura medyczna donosi o ponad 5 badaniach potwierdzających zależność między wysokim poziomem likopenu we krwi a mniejszym ryzykiem rozwoju nowotworu gruczołu krokowego.

Likopen jako silny antyoksydant chroni skórę przed niszczącym wpływem wolnych rodników. Badania pokazują, że likopen może być ważnym składnikiem terapii przeciwnowotworowej. U osób spożywających średnio 18 mg likopenu dziennie przez 6 lat ryzyko zachorowania na raka prostaty spada o prawie 20% w odniesieniu do tych, u których codzienne spożycie wynosiło jedynie 3 mg. Jest to szczególnie istotne, ponieważ rak gruczołu krokowego jest u polskich mężczyzn drugim pod względem częstości występowania nowotworem.

Udowodniono że podwyższony poziom likopenu w osoczu uzyskany dzięki spożywaniu **16 mg likopenu dziennie przez 2 tygodnie, zmienia ekspresję genów w nowotworowych komórkach gruczołu krokowego.** Wyniki badań ujawniły zmniejszenie ekspresji genów białek zaangażowanych pośrednio lub bezpośrednio w syntezę DNA, wzrost i podział komórki (cyklina-D1, Nrf-2) oraz podwyższenie ekspresji genów białek i działanie apoptotyczne (Bax). Efektem takiej modulacji ekspresji genów komórki nowotworowej jak przypuszczają badacze może być zahamowanie jej wzrostu i podziału oraz uruchomienie procesu naturalnej śmierci (apoptozy).

Wykorzystanie likopenu w ochronie przeciwnowotworowej organizmu również liczne eksperymenty *in vitro*. Naukowcy z Tajwanu udowodnili m.in. że likopen dostarczany razem z kwasem EPA omega-3 hamuje o ponad 70% wzrost ludzkich komórek nowotworowych jelita grubego. Efekt ten najprawdopodobniej wynika z faktu, iż oba związki hamują enzym (kinazę Akt) odpowiedzialny za przekazywanie sygnału wzrostu komórek rakowych.

Jak do tej pory nie zostały niestety stworzone oficjalne rekomendacje dotyczące spożycia tego karotenoidu. Dzienna podaż likopenu zawartego w konsumowanych produktach spożywczych wynosi w Polsce średnio 6,5 mg. Jednak jak pokazują wyniki badań ilość ta wydaje się być zbyt niska, aby w pełni zaobserwować wymierne korzyści jego działania. Dlatego realne efekty wzbogacenia zasobów organizmu w ten składnik można uzyskać jedynie stosując suplementację odpowiednio wysoką dawką naturalnego likopenu, która **według zaleceń naukowców powinna wynosić min. 15 mg dziennie.**

Szczególnie o jego poziom powinni dbać palacze, gdyż jak udowodniono u nałogowych palaczy poziom likopenu w osoczu jest około 20% niższy niż u niepalących. Efekt ten jest wynikiem dostarczanych w dymie reaktywnych form azotu, które wnikać z płuc do krwi powodują degradację nie tylko cząsteczek likopenu ale również innych karotenoidów.

Likopen dostarczony w pokarmie, dietetycznych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego lub suplementach diety wchłaniany jest w jelicie cienkim. Ze względu na jego tłuszczową naturę,

obecność innych tłuszczów w spożywanym pokarmie poprawia jego wchłanianie. Dlatego jako bazę produktu użyto oleju z wątrób dorszy pacyficznych.

Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się – nie ustalono, bezpiecznie stosowane ilości to nawet 75 -120 mg.

Literatura:

1. Kim OY, Yoe HY, Kim HJ, Park JY, Kim JY, Lee SH, Lee JH, Lee KP, Jang Y, Lee JH. Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2010 Feb;208(2):581-6.
2. Graham DL, Carail M, Caris-Veyrat C, Lowe GM. Cigarette smoke and human plasma lycopene depletion. *Food Chem Toxicol*. 2010 Aug-Sep;48(8-9):2413-20.
3. Bronkowska M, Biernat J. Evaluation of lycopene intake in daily food rations of women from the Lower Silesia region
4. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, Béjot M, Maurette JM. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(4):224-31.
5. Darvin M, Patzelt A, Gehse S, Schanzer S, Benderoth C, Sterry W, Lademann J. Cutaneous concentration of lycopene correlates significantly with the roughness of the skin. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008 Aug;69(3):943-7.
6. Silaste ML, Alfthan G, Aro A, Kesäniemi YA, Hökkö S. Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. *Br J Nutr*. 2007 Dec;98(6):1251-- - Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Apr 28;233(3):658-62.
7. Rissanen TH, Voutilainen S, Nyssönen K, Lakka TA, Sivenius J, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum lycopene concentration is associated with an excess incidence of acute coronary events and stroke the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr*. 2001 Jun;85(6):749-54.
8. Tang FY, Cho HJ, Pai MH, Chen YH. Concomitant supplementation of lycopene and eicosapentaenoic acid inhibits the proliferation of human colon cancer cells. *J Nutr Biochem*. 2009 Jun;20(6):426-34.
9. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED, Hayes RB. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jan;15(1):92-8.
10. Kong KW, Khoo HE, Prasad KN, Ismail A, Tan CP, Rajab NF. Revealing the power of the natural red pigment lycopene *Molecules*. 2010 Feb 23;15(2):959-87.
11. HD Sesso, JE Buring, EP Norkus, JM Gaziano Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 79, No. 1, 47-53, January 2004
12. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, Rambeau M, Lyan B, Minet-Quinard R, Lobaccaro JM, Vasson MP, Georgé S, Mazur A, Rock E. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1716-24.

Luteina i Zeaksantyna



Aksamitka wzniesiona

Luteina i zeaksantyna (Bio-Gen Extracts, LuteGen) - Lute-gen to sztanarowy produkt indyjskiego producenta BIO-GEN. Jest to ekstrakt z aksamitki wzniesionej standaryzowany na 20% luteiny oraz 4% zeaksantyny, dostępny również w postaci olejowej.

Producent bardzo skupia się na ciągłym rozwoju tego ekstraktu i regularnie wzbogaca informacje o nim: <https://www.bio-gen.in/product/lute-gen/>

Aktualnie producent pracuje nad serią badań klinicznych dla surowca. Dotyczą one pozytywnego wpływu na wzrok oraz kwestie poznawcze.

W produkcie zastosowano w 1 kapsułce 5 mg luteiny i 1 mg zeaksantyny.

Luteina jest naturalnie występującym w przyrodzie żółto-pomarańczowym barwnikiem należącym do grupy karotenoidów. Szczególnie obficie występującym w takich roślinach jak szpinak, jarmuż, brokuł, aksamitka czy kukurydza. Luteinie obecnej w tkankach roślinnych towarzyszy zazwyczaj siostrzany barwnik - zeaksantyna. Luteina obecna w roślinach występuje w dwóch postaciach: wolnej i zestryfikowanej kwasem palmitynowym. Obie postaci tego związku wydają się być na równi przyswajalne przez ludzki organizm. Wyniki niektórych badań wskazują nawet formę zestryfikowaną jako lepiej przyswajalną. Jednak ze względu na to, że czynną

formą luteiny w organizmie jest forma nieestryfikowana, która stanowi ponad 95% luteiny zawartej w osoczu, estry luteiny dostarczone w pożywieniu muszą zostać przekształcone w formę wolną a proces ten odbywa się pod wpływem enzymów jelita cienkiego. O biodostępności i stopniu przyswajalności luteiny i zeaksantyny zawartej w spożywanych pokarmach nie tyle decyduje ich forma chemiczna co stopień przetworzenia pokarmu, aktywność odpowiednich enzymów trawiennych zdolnych do uwalniania luteiny z tkanek roślinnych oraz obecność innych związków tłuszczowych w pokarmie.

Rozdrabnianie, siekanie czy gotowanie niszczące struktury komórek roślinnych zdecydowanie poprawia biodostępność większości karotenoidów. Jednak, jak dowodzą badania najwyższa biodostępność luteiny obserwowana jest przy podawaniu jej w postaci preparatów i przewyższa ona nawet dwukrotnie stopień przyswajalności z tkanek roślinnych.

Luteina i zeaksantyna wchłanianie są w jelicie na drodze prostej dyfuzji skąd następnie jako składnik chylomikronów z krwią trafiają do wątroby. Tam włączane są w struktury lipoprotein LDL i HDL i pod tą postacią rozprawdane po organizmie.

Dane amerykańskich i europejskich instytutów żywienia wskazują, że ilość luteiny dostarczanej organizmowi w diecie wynosi odpowiednio 1,7 mg dziennie w populacji amerykańskiej i 2,2 mg w populacji europejskiej. Są to wartości zdecydowanie poniżej poziomu, który gwarantuje efekty tego karotenoidu.

Najlepszym i najszerzej wykorzystywanym naturalnym źródłem do produkcji wysokiej klasy preparatów zawierających luteinę i zeaksantynę jest aksamitka. Roślina ta posiada wysokie stężenie łatwo przyswajalnych zestryfikowanych form tych substancji.

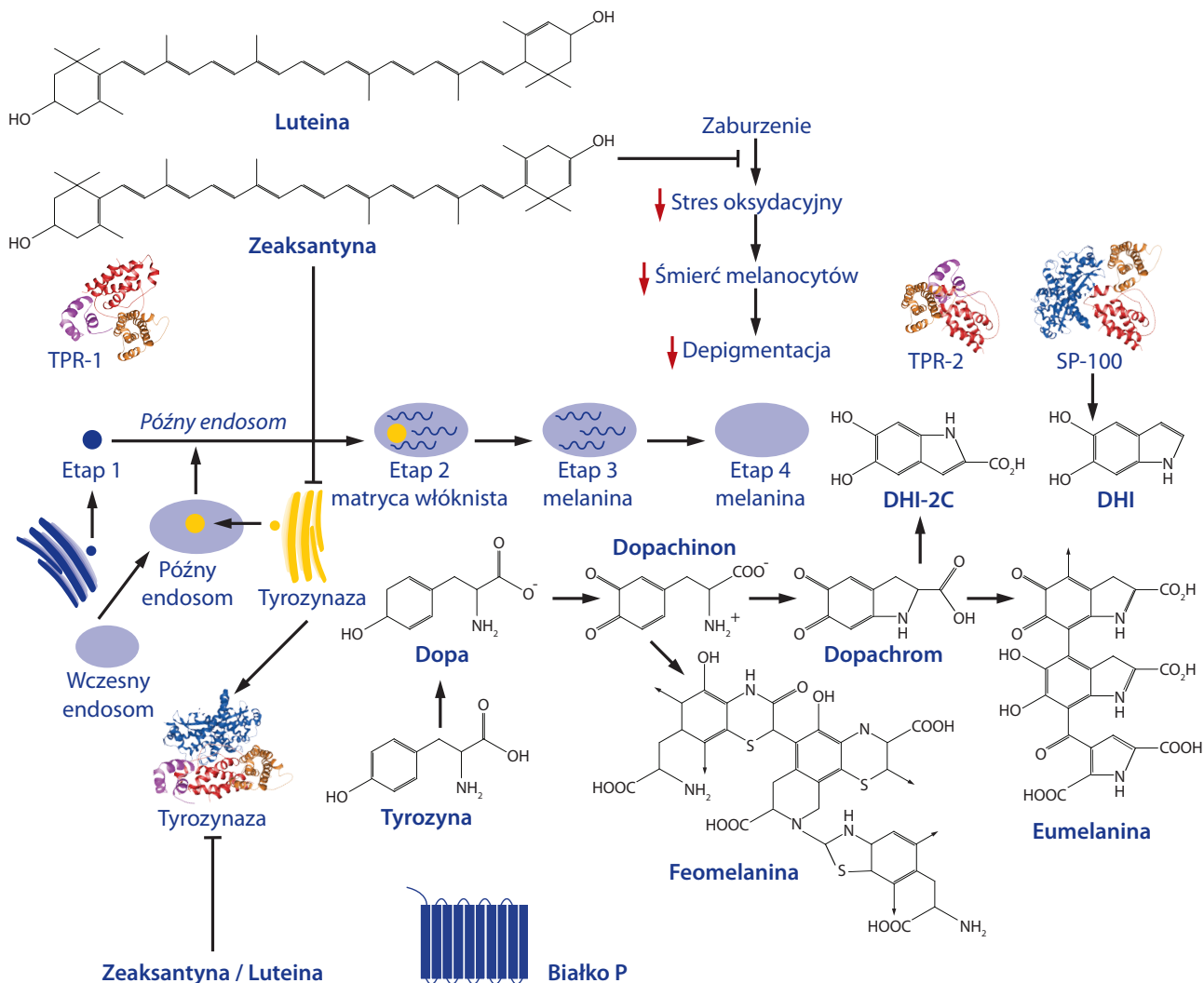
W suplementacji diety luteiną i zeaksantyną istotne wydaje się być także zachowanie odpowiednich proporcji tych składników. Normalny stosunek ilości tych karotenoidów w osoczu wynosi 5:1. Biorąc pod uwagę ich praktycznie identyczną przyswajalność, można wnioskować, że idealny stosunek tych związków w preparacie powinien wynosić ok. 5:1.

W świetle badań naukowych, luteina i zeaksantyna znacznie lepiej wbudowywane są w docelowe struktury organizmu, kiedy dostarczane są razem z kwasami omega-3.

Jak wykazały badania, luteina i zeaksantyna koncentrują się przede wszystkim w obrębie tkanek narządu wzroku pełniąc tutaj funkcję ochronną. Największe ich stężenie odnotowano w strukturze siatkówki oka określanej mianem plamki żółtej, która odpowiada za widzenie i odpowiednią ostrość wzroku. Żółty kolor zawdzięcza właśnie wysokiemu stężeniu tych karotenoidów, które również zostały wykryte w komórkach budujących soczewkę oka. Luteina jest w stanie pochłaniać niebieskie światło widzialne i dzięki temu chroni struktury oka przed niebezpiecznymi dawkami promieniowania widzialnego i UV. Ponadto oba barwniki charakteryzują się silnymi właściwościami przeciwutleniającymi. Wykorzystywane są przez organizm do niszczenia powstających pod wpływem promieniowania UV wolnych rodników, na których to działanie szczególnie narażone są fotoreceptory, zawierające duże ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3.

Jak wskazują wyniki wielu badań spożywanie pokarmów bogatych w luteinę i zeaksantynę a także suplementacja diety preparatami zawierającymi te związki mają bezpośrednie przełożenie na stężenie ich w osoczu krwi a także ich zagęszczenie w obrębie plamki żółtej. W badaniach klinicznych przyjmowanie już przez 4 tygodnie 10 mg luteiny ze szpinaku i kukurydzy znacząco podwyższyło jej stężenie w osoczu i zawartość w plamce żółtej.

Dieta uboga w te składniki doprowadza do spadku ich ilości w tkankach oka i może być jednym z czynników rozwoju chorób związanych z zaburzeniami procesu widzenia takimi jak zwyrodnieniowe zapalenie plamki żółtej (AMD; Age-related Macular Degeneration) czy zaćma (katarakta). AMD jest najczęstszą przyczyną częściowej lub całkowitej utraty wzroku u osób po 65 roku życia i związane jest z niszczeniem przez wolne rodniki elementów światłoczułych w plamce żółtej. Najczęściej objawia się widzeniem zniekształconych linii prostych, rozmyciem krawędzi oglądanych przedmiotów, czy trudnościami w rozpoznawaniu kolorów.



Schemat 7. Rola zeaksantyny i luteiny w hamowaniu zaczerwienień skóry i chorób skóry głowy.

Czynnikami ryzyka rozwoju tej choroby oprócz deficytu luteiny w diecie i wieku jest częsta ekspozycja oczu na silne promienie słoneczne a także substancje zawarte w tytoniu i dymie papierosowym.

Jak udowodniono w badaniach epidemiologicznych, **regularne przyjmowanie luteiny w ilości co najmniej 6 mg dziennie obniżyło ryzyko wystąpienia AMD o 57% w porównaniu do diet zawierających jedynie 0,5 mg.** Wyniki wielu dalszych badań klinicznych potwierdziły silną zależność przyjmowania luteiny (co najmniej 5 mg dziennie) i obniżenia ryzyka rozwoju AMD. U pacjentów ze zdiagnozowanym AMD spożywanie przez okres 18 miesięcy 15 mg luteiny dziennie skutkowało znaczną poprawą ostrości widzenia.

Innym przykładem choroby oczu, której to ryzyko wystąpienia obniża się znacząco wraz z suplementacją diety luteiną i zeaksantyną jest zaćma. Badania potwierdziły, że spożywanie **14 mg luteiny dziennie w stosunku do 1,5 mg redukuje o około 35% możliwość wystąpienia zaćmy.** Co ważne u pacjentów już dotkniętych tym schorzeniem, u których suplementowano dietę 15 mg luteiny i 100 mg witaminy E dziennie przez okres 2 lat, odnotowano znaczną poprawę jakości widzenia i wrażliwości oka na światło w porównaniu do pacjentów przyjmujących jedynie witaminę E.

Badania japońskich naukowców wykazały również korzystny wpływ spożywania **5 mg luteiny i 1 mg zeaksantyny dziennie na ograniczenie występowania tzw. efektu zmęczonych oczu** będącego najczęściej następstwem długotrwałego wpatrywania się w ekran monitora komputerowego.

Za maksymalny tolerowalny poziom luteiny uznaje się 20 – 40 mg.

Literatura:

1. Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett.* 2004 Apr 15;150(1):57-83.
2. Bowen PE, Herbst-Espinosa SM, Hussain EA, Stacewicz-Sapuntzakis M. Esterification does not impair lutein bioavailability in humans. *J Nutr.* 2002 Dec;132(12):3668-73.
3. Roberts RL, Green J, Lewis B. Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. *Clin Dermatol.* 2009 Mar-Apr;27(2):195-201.
4. Johnson EJ. The role of carotenoids in human health. *Nutr Clin Care.* 2002 Mar-Apr;5(2):56-65.
5. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 1994 Nov. 9;272(18):1413-20.
6. Massacesi, A.L., Faletra, R., Gerosa, F., Staurengi, G., Orzalesi, N.,. The effect of oral supplementation of macular carotenoids (lutein and zeaxanthin) on the prevention of age-related macular degeneration: a 18 months of follow up study. *Assoc. Res. Vision Ophthalmol* 2001. 42, S234.
7. Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in US women. *Am J Clin Nutr.* 1999 Oct;70(4):509-16.
8. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M. Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-y double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrition.* 2003 Jan;19(1):21-4.
9. Yagi A, Fujimoto K, Michihiro K, Goh B, Tsi D, Nagai H. The effect of lutein supplementation on visual fatigue: a psychophysiological analysis. *Appl Ergon.* 2009 Nov;40(6):1047-54. Epub 2009 Jun 21.
10. Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1521-9.

Astaksantyna



Algi (*Haematococcus pluvialis*)

Astaksantyna w produkcie pochodzi z alg *Haematococcus pluvialis* zawieszona jest w oliwie z oliwek. W 1 kapsułce produktu umieszczono 2,5 mg astaksantyny.

Astaksantyna to niepodważalnie jeden z najsilniejszych nowoodkrytych bioaktywnych składników diety, niezbędnych dla zachowania zdrowia. Regularne zaopatrywanie organizmu w astaksantynę, pozwala mu skutecznie obniżyć poziom niekorzystnych procesów utleniania i degradacji ważnych elementów komórkowych, zmniejszyć stany zapalne i obniżyć poziom trójglicerydów, a także właściwie wyregulować odpowiedź immunologiczną. Astaksantyna wykorzystywana jest przez organizm do przeciwdziałania procesom starzenia i związanym z nimi zmianom (zmarszczki, wysuszenie skóry, pęgi, plamy starcze, degradacja kolagenu), wzmacniania ochrony

przeciwko promieniowaniu UV, zmniejszania stanów zapalnych, zwiększania siły mięśni i przyspieszania ich regeneracji, przeciwdziałania nowotworom, wzmacniania ochrony przeciw wrzodom żołądka wywołanym przez *Helicobacter pylori*, wzmacniania poziomu ochrony wątroby, serca, oczu, stawów i prostaty. Zdolność wybranych przeciwutleniaczy do wygaszania reaktywnych form tlenu.

Astaksantyna to najsilniejszy naturalny przeciwutleniacz jaki możemy dostarczyć do naszego organizmu. Jako przeciwutleniacz jest 14 razy silniejsza niż witamina E, 54 razy silniejsza niż β -karoten, 65 razy silniejsza niż witamina C.

Przeciwutleniacze chronią przed utlenianiem czyli niszczeniem struktur organizmu i przez to spowalniają procesy starzenia. Astaksantyna jest substancją naturalnie występującą w przyrodzie o barwie różowej (ksantofil), zaliczaną do grupy karotenoidów. Na skalę przemysłową astaksantynę izoluje się z glonów *Haematococcus pluvialis*. Duża ilość tego barwnika zawarta jest również w krewetkach, krylu i mięsie łososia nadając im charakterystyczne różowe zabarwienie. Struktura astaksantyny jest bardzo podobna do struktury innych karotenoidów takich jak β -karoten, luteina, zeaksantyna dlatego wykazuje wiele funkcji metabolicznych i fizjologicznych dla nich charakterystycznych. Jednak obecność grup hydroksylowych i ketonowych przy każdym z pierścieni w cząsteczce astaksantyny nadaje jej polarność i związane z tym unikatowe właściwości takie jak zdolność do estryfikacji, powinowactwo do fosfolipidów oraz wyższa aktywność antyoksydacyjna.

Dzięki tej unikalnej strukturze i bardzo wysokiej skuteczności przeciwutleniającej astaksantyna wykorzystywana jest do skutecznej ochrony fosfolipidów błon komórkowych oraz innych lipidów organizmu przed uszkodzeniami powodowanymi przez wolne rodniki. Jej wyższa od innych substancji skuteczność wynika z faktu iż jest wbudowywana w poprzek błony komórkowej chroniąc jej strukturę z obydwu stron.

Astaksantyna dość łatwo ulega utlenieniu, dlatego w naturze jest spotykana w połączeniu z białkami np. w mięśniach lub w formie estryfikowanej jednym lub dwoma kwasami tłuszczowymi, które stabilizują jej strukturę. W glonie *Haeatocooccus pluvialis*, astaksantyna dominuje w formie monoestrowej.

Astaksantyna, podobnie jak inne karotenoidy, jest substancją lipofilną, której absorpcja w jelicie jest procesem stosunkowo powolnym. Wchłanianie karotenoidów jest uzależnione od ilości tłuszczu w posiłku, które zwiększają ich rozpuszczalność. Dzięki obecności tłuszczu oraz żółci produkowanej przez wątrobę, następuje łatwiejsze tworzenie micelli w przewodzie pokarmowym, dzięki którym astaksantyna staje się lepiej przyswajalna. Co potwierdza potrzebę zastosowania oleju jako nośnika.

Karotenoidy niepolarne (β -karoten) są rozpuszczalne we frakcji trójglicerydowej, natomiast karotenoidy polarne (astaksantyna) we frakcji fosfolipidowej dostarczanego pokarmu. Dlatego dla przyswajalności astaksantyny ważne jest aby dostarczana była ona w towarzystwie fosfolipidów poprzez co wzrasta intensywność procesu jej wchłaniania.

Karotenoidy są wchłaniane poprzez bierną dyfuzję do komórek jelita a ich transport we krwi odbywa się poprzez lipoproteiny osocza. Przeważanie, transport oraz metabolizm karotenoidów zależy od ich struktury. Wolne karotenoidy wchłonięte w jelicie są włączane w chylomikrony (CM) i transportowane poprzez limfę i krew do wątroby, gdzie są stopniowo wbudowywane w strukturę lipoprotein i ponownie kierowane do układu krążenia. Karotenoidy polarne takie jak astaksantyna są dystrybuowane pomiędzy frakcjami lipoprotein inaczej niż niepolarne karoteny takie jak β -karoten. Astaksantyna jest w równej mierze rozprowadzana pomiędzy lipoproteiny LDL a HDL. Prawdopodobnie wiąże się to z jej preferencją do rozpuszczalności na powierzchni fosfolipidów. Dzięki temu chroni zarówno LDL jak i HDL przed niekorzystnym miażdżycogennym procesem utleniania jak i jest wydajniej rozprowadzana po całym organizmie. Astaksantyna kumulowana jest głównie w osoczu, mięśniach, tkankach jelita oraz w wątrobie.

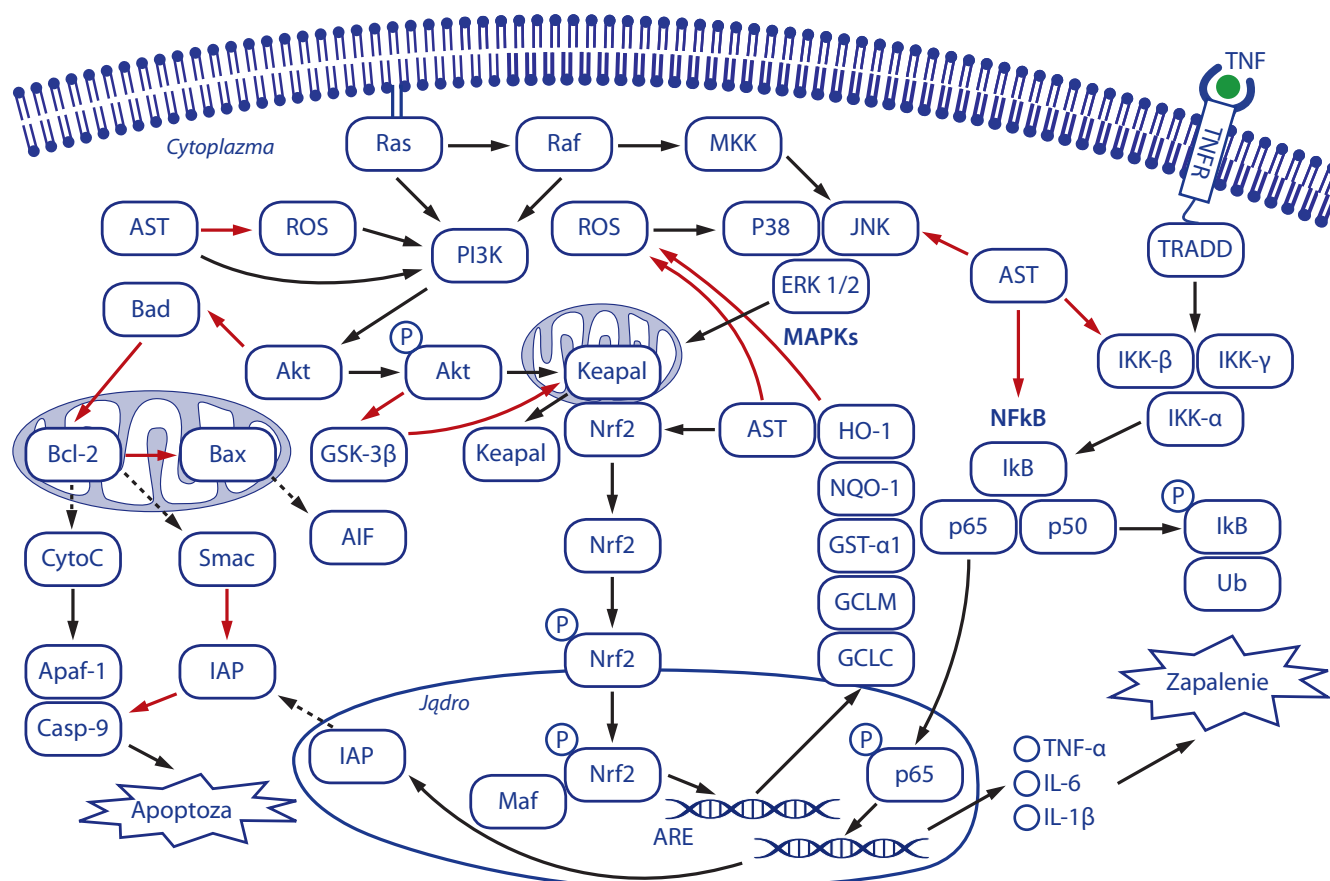
Od wielu lat naukowcy i lekarze zachęcają do wzbogacania diety w składniki o charakterze przeciwutleniający takie jak witamina E, A, koenzym Q10 czy likopen. Wyniki badań rzeczywiście potwierdzają prozdrowotne korzyści wynikające z przyjmowania tego typu substancji. Odkrycie astaksantyny i poznanie jej właściwości antyoksydacyjnych otwiera jednak nowy rozdział w obszarze stosowania naturalnych antyoksydantów.

Naukowcy od kilku lat prowadzą już badania kliniczne z zastosowaniem astaksantyny. Wyniki jakie otrzymują bezspornie pokazują jak cenna dla zdrowia organizmu może być suplementacja diety odpowiednią ilością tej substancji.

Badacze z „School of Food Science” Uniwersytetu Washington przeprowadzili badanie celem, którego było określenie wpływu diety zawierającej astaksantynę na regulację odpowiedzi immunologicznej (odpornościowej), poziomu uszkodzeń DNA i stanu zapalnego u młodych, zdrowych kobiet (średnia wieku 21,5 lat). Uczestniczki badania podzielone na grupy przyjmowały **0 mg, 2 mg lub 8 mg astaksantyny codziennie przez 8 tygodni**. Wzrost poziomu astaksantyny w osoczu zależny od dawki zaobserwowano zarówno po 4 jak i 8 tygodniach suplementacji. Dzięki wzrostowi ilości astaksantyny w organizmie **zaobserwowano zmniejszenie liczby uszkodzeń DNA już po 4 tygodniach stosowania**. Jak obserwowano na podstawie markera uszkodzeń DNA, ich ilość w obydwu grupach przyjmujących astaksantynę zmniejszyła się **średnio o 42%**. Redukcja ilości uszkodzeń DNA jak powszechnie wiadomo jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia poważnych mutacji w materiale genetycznym mogących prowadzić do rozwoju nowotworów.

Pomiar ilości białka CRP we krwi jest powszechnym testem na obecność stanów zapalnych. Wysoki poziom tego białka świadczy również o zwiększonym ryzyku chorób układu krążenia. Wyniki pomiaru tego parametru w osoczu krwi pacjentów **po 8 tygodniach stosowania 2 mg astaksantyny dziennie wykazały aż 50% spadek wartości CRP** w stosunku do wartości początkowych. Oznacza to, że potencjał przeciwzapalny organizmu wzrósł znacząco.

Jak pokazały wyniki badania, **astaksantyna stymulowała również limfoproliferację, czyli rozrost limfocytów układu odpornościowego**. Podnosiła całkowitą ilość limfocytów T i B, ale nie wpływała na wzrost ilości populacji limfocytów Th, Tc i komórek NK. Za to zwiększała poziom aktywności cytotoksycznej komórek NK. To oznacza znakomity wzrost obrony organizmu szczególnie przed bakteriami i wirusami, ale również przed rozwojem procesów nowotworowych.



Schemat 8. Antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwapoptotyczne właściwości astaksantyny.

Silny wpływ astaksantyny na regulację odpowiedzi immunologicznej organizmu został również potwierdzony w próbie tuberkulinowej. Osoby spożywające 2 mg astaksantyny wykazały wyraźniejszą odpowiedź organizmu na próbę tuberkulinową od tych, które nie suplementowały astaksantyny, co oznaczało ich lepszą odporność przeciwgruźliczą.

Astaksantyna okazała się niezbędna w łagodzeniu objawów choroby refluksowej przełyku u pacjentów z żołądkową infekcją *Helicobacter pylori*. Wykazało to badanie przeprowadzone przez międzynarodowy zespół naukowców z Europy. Pacjenci cierpiący na niestrawność, u których odnotowano również istnienie zakażenia bakteryjnego *Helicobacter pylori*, przez **okres 4 tygodni przyjmowali 40 mg astaksantyny dziennie** w postaci kapsułek. Jednym z najbardziej widocznych efektów terapii było znaczne, bo aż **45% zmniejszenie objawów refluksu mierzonych wg międzynarodowej skali GSRS** (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Zmniejszeniu objawów refluksu towarzyszyła również poprawa ogólnego samopoczucia. Naukowcy przypuszczają, że korzystny wpływ astaksantyny wynika przede wszystkim za zmniejszaniem stresu oksydacyjnego wywołwanego m.in. przez obecność bakterii. Nadmierny stres oksydacyjny i związany z nim rozwój stanów zapalnych może być jedną z przyczyn nasilenia objawów refluksu.

Najnowsze badanie kliniczne przeprowadzone w 2010 roku w Japonii pokazało, że astaksantyna jest również niezwykle skuteczną substancją wykorzystywaną przez organizm w kierunku obniżania stężenia trójglicerydów u pacjentów z podwyższonym ich poziomem. U osób przyjmujących od **18 mg astaksantyny dziennie już po 12 tygodniach zaobserwowano ponad 25% spadek stężenia trójglicerydów**. Spadkowi temu towarzyszył również korzystny około **15% wzrost ilości dobrego cholesterolu (HDL)**. Otrzymane wyniki wskazują bezspornie, że astaksantyna może być traktowana jako naturalna substancja wykorzystywana przeciwmiażdżycowo.

Silne antyoksydacyjne właściwości astaksantyny, jak pokazują badania, mogą być także wykorzystane w celu spowalniania postępujących, wraz z wiekiem, procesów starzenia się skóry a także wzmocnienia ochrony skóry przed promieniowaniem UV.

Wolne rodniki tlenowe powstające w organizmie są jedną z głównych przyczyn procesu starzenia się i powstawania strukturalnych oraz funkcjonalnych zaburzeń na wielu poziomach pracy organizmu. Wolne rodniki uszkadzając m.in. materiał genetyczny komórek oraz włókna kolagenowe skóry, doprowadzają do utraty jej elastyczności, powstawania zmian o charakterze bruzd i zmarszczek oraz wysuszenia skóry powodowanego pogorszeniem zdolności do wiązania wody i zatrzymywania jej w naskórku. Naturalne substancje o charakterze antyoksydantów, takie jak astaksantyna, są w stanie neutralizować reaktywne formy tlenu i tym samym spowalniają powstawanie i progresję wyżej opisanych zmian.

Jak wykazano doświadczalnie, u kobiet (średnia wieku 38 lat), które **przez okres 6 tygodni przyjmowały 6 mg astaksantyny dziennie** nastąpiła wyraźna poprawa parametrów skóry twarzy mierzona obrazowymi badaniami dermatologicznymi. Zaobserwowano m.in. redukcję głębokości zmarszczek, wzrost elastyczności skóry oraz polepszenie stopnia jej nawilżenia.

W badaniu finansowanym przez firmę Cyanotech Corporation wykazano również, że astaksantyna wykorzystywana jest do podnoszenia ochrony przeciwslonecznej skóry. Skórę osób biorących udział w eksperymencie poddano testom określającym minimalną dawkę rumieniową czyli, ilość promieni UV jaka wywołuje zaczerwienienie skóry, świadczące o oparzeniu. Następnie, osobom tym podawano po **4 mg astaksantyny dziennie przez 2 tygodnie** i ponownie wykonano testy. Okazało się, że u badanych osób **zwiększyła się odporność na oparzenia słoneczne**. Wielkość dawki promieni UV konieczna do wywołania zaczerwienienia skóry zwiększyła się o 25% co oznacza, że zaledwie w ciągu 2 tygodni odporność skóry na promienie UV wzrosła o 25%. Stało się tak ponieważ astaksantyna to silny przeciwutleniacz, który bierze udział w neutralizacji wolnych rodników powstających pod wpływem UV, które odpowiedzialne są za niszczenie struktur skóry i powstanie zaczerwienienia. Naukowcy przewidują, że wprowadzanie na stałe tej ilości karotenoidu do diety jest w stanie nawet kilkunastokrotnie zwiększyć potencjał ochronny skóry.

Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się 50 mg astaksantyny.

Selen



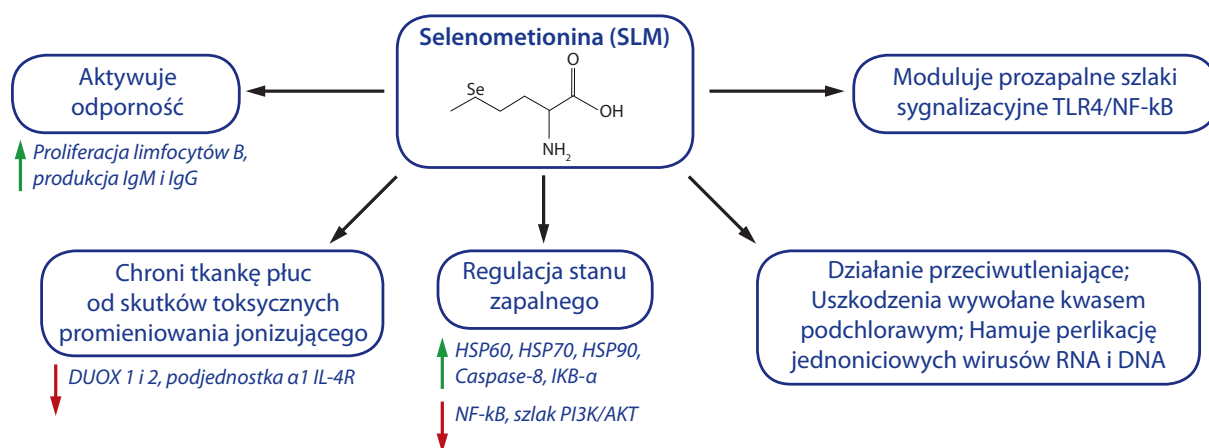
Selen zastosowano w produkcie w postaci drożdży selenowych *Saccharomyces cerevisiae* będących źródłem L-selenometioniny. W 1 kapsułce produktu zastosowano 25 µg selenu.

Selen to jeden z pierwiastków zaliczanych do grupy tzw. mikroelementów czyli substancji, których śladowe ilości są niezbędne do prawidłowej pracy organizmu. Podobnie jak inne ważne pierwiastki, takie jak żelazo miedź czy mangan sam selen w czystej postaci nie pełni prawie żadnej fizjologicznej roli. Jednak, gdy występuje w formie związanej z aminokwasami śmiało możemy nazwać go elementem budulcowym organizmu. To właśnie ten pierwiastek stanowi część składową dwóch niezwykle ważnych dla życia aminokwasów: selenocysteiny i selenometioniny.

Aminokwasy te, a szczególnie selenocysteina, są kluczowym i niezastąpionym składnikiem wielu istotnych dla funkcjonowania organizmu białek enzymatycznych.

Według danych pochodzących z analizy ludzkiego genomu aż 25 białek produkowanych w organizmie wymaga wbudowania do nich selenu. Spośród białek zawierających w swej strukturze selen (tzw. selenoprotein) do najważniejszych zaliczyć można peroksydazę glutationową (GPx), reduktazę tioredoksynową (TXNRD), dejonidazę jodotyroninową (DIO) oraz selenoproteinę P (SeP). Enzymy te występują w wielu typach komórek i zaangażowane są głównie w procesy obrony organizmu przed działaniem wolnych rodników, wytwarzania hormonów tarczycy a pośrednio również w syntezę DNA, przebieg procesów zapalnych czy regulację szlaku apoptozy (śmierci komórki).

Przy braku selenu w organizmie lub jego poważnych niedoborach, enzymy wymagające selenu nie mogą zostać wyprodukowane lub też są wytwarzane, ale ich funkcja jest upośledzona. Niedobór selenu może przejawiać się zaburzeniami na różnych poziomach funkcjonowania organizmu. Rola selenu w organizmie człowieka jest przedmiotem badań naukowych prowadzonych od wielu lat. Selen wykorzystywany jest w procesach funkcjonalnych serca i układu krążenia, jest nieodzowny w profilaktyce przeciwnowotworowej i utrzymywaniu męskiej płodności. **Dawkę 70 µg selenu dziennie uznaje się jako niezbędną do zachowania zdrowia choć jak pokazują wyniki badań naukowych ostatnich lat może być ona zbyt niska dla osiągnięcia pełni korzyści zdrowotnych.** Deficyty selenu, występujące w organizmach większości Polaków, można skutecznie niwelować, stosując suplementację łatwo przyswajalną formą selenu w postaci L-selenometioniny.



Schemat 9. Rola selenometioniny w aktywacji systemu odpornościowego.

Z danych medycznych publikowanych już od wielu lat wynika, że istnieje odwrotna zależność między poziomem selenu we krwi, a progresją rozwoju miażdżycy i częstością incydentów wieńcowych. Obserwacje kliniczne prowadzone w Danii wykazały m.in. że osoby ze stężeniem selenu w surowicy mniejszym od 79 µg/l mają podwyższone nawet o 70% ryzyko wystąpienia zawału serca. Długotrwałe deficyty selenu przyczyniają się również do rozwoju kardiomiopatii serca polegającej na powstawaniu licznych obszarów martwiczych mięśnia sercowego z następującym po nich włóknieniem. Doprowadza to do niewydolności krążenia, zaburzeń rytmu pracy serca i upośledzenia jego kurczliwości.

Niedobory selenu są szczególnie niebezpieczne dla osób palących, gdyż jak udowodniono selen wiąże i neutralizuje toksyny organiczne i metale ciężkie zawarte w tytoniu. Przy deficycie selenu związki te mogą swobodnie atakować i upośledzać komórki śródbłonna naczyniowego.

Ochronny wpływ selenu w stosunku do układu sercowo-naczyniowego wynika bezpośrednio ze zwiększenia aktywności enzymu: peroksydazy glutationowej. Enzym ten uczestniczy w neutralizacji reaktywnych form tlenu przez co chroni m.in. lipoproteiny LDL przed niekorzystnym utlenieniem. Dodatkowo, hamując fosfolipazę A2 ogranicza produkcję prozapalnych prostaglandyn i cytokin przez co zmniejsza progresję zmian zapalnych w obrębie mięśnia sercowego i ściany naczyń krwionośnych.

Badania nad ustaleniem wpływu selenu na częstość występowania różnych nowotworów trwają już od lat 70. Ich wyniki pokazują faktyczne istnienie takiej odwrotnej zależności. U osób, u których wykrywa się choroby nowotworowe, a szczególnie dotyczy to mężczyzn, poziom selenu jest w osoczu nawet o 23% niższy niż u zdrowych osób.

Według danych naukowych ryzyko rozwoju choroby nowotworowej, a szczególnie nowotworów prostaty u osób z niskim poziomem selenu (poniżej 115 µg/l) może być nawet o 70% wyższe w stosunku do osób, u których stężenie selenu w osoczu wynosi 154 µg/l. Również interwencyjne badania kliniczne z zastosowaniem suplementacji diety selenem potwierdzają jego ochronny wpływ przeciwnowotworowy.

W badaniu trwającym 8 lat i obejmującym ponad 20 tys. uczestników wykazano, że **spożywanie selenu w ilości ok. 150 µg dziennie zmniejsza o 35% ryzyko rozwoju raka wątroby**. W innym eksperymencie przeprowadzonym na grupie prawie 30 tys. osób wykazano, że **przyjmowanie codziennie 140 µg selenu wraz z witaminą E i A przez okres ponad 5 lat o ponad 20% zmniejszyło ryzyko wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego i o 10% obniżyło całkowitą śmiertelność powodowaną przez nowotwory**.

Jednym z poważnych problemów medycznych dotyczących mężczyzn po 40 roku życia jest łagodny przerost gruczołu prostaty bez obecności zmian nowotworowych. Stanowi temu towarzyszą dolegliwości takie jak bolesne problemy z oddawaniem moczu, konieczność częstego wstawania w nocy, czy słaby strumień moczu. Suplementacja diety selenem może być stosowana w celu zapobiegania tym zmianom.

Jak pokazują wyniki analizy dokonanej przez zespół amerykańskich naukowców, na populacji ponad 2400 mężczyzn powyżej 60 roku życia, wysoki poziom selenu w osoczu (powyżej 126 µg/l) był związany z nawet o 50% rzadszym występowaniem niekorzystnych objawów przerostu prostaty w odniesieniu do mężczyzn z niższą zawartością tego pierwiastka.

Przeciwnowotworowe mechanizmy z wykorzystaniem selenu opierają się przede wszystkim na zwiększaniu aktywności mechanizmów antyoksydacyjnych, wzmaganiu zdolności naprawczych DNA, polepszaniu zdolności do detoksyfikacji organizmu z rakotwórczych związków oraz wzmacnianiu aktywności komórek układu immunologicznego. Wszystkie te wielotorowe działania organizmu wydają się mieć wpływ na ograniczanie przekształcania się zdrowych komórek w nowotworowe.

Kolejnym obszarem zdrowia, w którym ważną rolę odgrywa selen jest płodność. Ze względu na coraz bardziej zanieczyszczone środowisko, złą dietę bazującą na wysoko przetworzonych produktach i stres związany z szybkim tempem życia, w ostatnich latach obserwuje się pogorszenie jakości męskiego nasienia i wynikające z tego zaburzenia płodności.

Męskie gruczoły rozrodcze, w których produkowane jest nasienie są miejscem akumulacji dużych ilości selenu. Jest on tam niezbędny ze względu na obecność kluczowej dla przebiegu procesu dojrzewania plemników selenoproteiny – PHGPx. W pierwszej fazie dojrzewania białko to pełni rolę ochronną i regulacyjną zaś w dojrzałych plemnikach staje się materiałem budulcowym osłonek mitochondrialnych zapewniając im odpowiednią żywotność i ruchliwość. Utrzymywanie odpowiedniej aktywności tego białka dzięki suplementacji diety selenem jest więc nieodzowne w celu zachowania odpowiedniej kondycji nasienia.

Badania prowadzone pod koniec lat 90 w Wielkiej Brytanii wykazały, że **u mężczyzn z obniżoną płodnością na skutek spadku ruchliwości plemników, którym podawano przez okres 3 miesięcy 200 µg selenu dziennie odnotowano wyraźną poprawę tego parametru**. Podobne wyniki uzyskiwano również w innych badaniach.

Grupa naukowców pod kierunkiem profesora Venezia udowodniła, że **suplementacja diety witaminą E i selenem w ilości 225 µg dziennie przez 6 miesięcy u mężczyzn mających problemy z płodnością spowodowała zmniejszenie poziomu stresu oksydacyjnego w nasieniu oraz znaczny wzrost odsetka normalnych plemników i polepszenie ich żywotności i ruchliwości**.

Selen może być dostarczony do organizmu jedynie poprzez dietę. Pewne ilości tego pierwiastka znajdziemy w roślinach takich jak groch, fasola, brukselka, cebula czy czosnek, ale również w produktach zwierzęcych takich jak mięso wołowe i wieprzowe, żółtko jaj czy ryby i owoce morza. Najważniejszą kwestią decydującą o zawartości selenu w danym produkcie żywnościowym jest jego pochodzenie, a konkretnie obszar geograficzny i rodzaj gleby, na której był wyprodukowany. Jest tak ponieważ selen jako minerał występuje jedynie w glebie i tylko stąd może być pobrany przez rośliny, wbudowany w struktury swoich organów i przekazany dalej organizmom zwierzęcym konsumującym ich tkanki.

Do obszarów najbogatszych w zasoby tego minerału należą Wenezuela, Kanada, USA czy Japonia i dlatego rośliny i zwierzęta pochodzące z tamtych rejonów są bardzo bogate w selen. Niestety większość obszaru Europy, w tym i Polska, posiada gleby ubogie w selen co przekłada się również na niską zawartość tego pierwiastka w płodach rolnych.

Spożycie selenu podobnie jak jego zawartość w glebie różni się w zależności od rejonu geograficznego. Najwięcej selenu spożywają Wenezuelczycy, ok. 300 µg dziennie, a najmniej Włosi, bo niecałe 40 µg dziennie. W Polsce spożycie selenu jest tylko nieznacznie wyższe niż u Włochów i wynosi ok. 45 - 50 µg. Ilość ta nie pokrywa niestety pełnego zapotrzebowania organizmu na ten minerał.

Dzienne zapotrzebowanie organizmu na selen jest elementem szeroko zakrojonej dyskusji prowadzonej przez naukowców od wielu lat. **W latach 90 przyjęto, że minimalna ilość selenu dostarczanego dziennie do organizmu powinna wynosić około 70 µg. Biorąc jednak pod uwagę fakt wysokiego spożycia selenu (200 - 300 µg) w krajach bogatych w jego zasoby oraz płynące z niego korzyści zdrowotne jak również wyniki badań klinicznych, wydaje się, że zapotrzebowanie na ten pierwiastek jest większe niż sądzono dotychczas i wynosi ok. 150 - 200 µg dziennie.**

Selen wchłaniany jest w jelicie cienkim i rozprowadzany po całym organizmie zarówno przez erytrocyty, jak i osocze krwi. Poziom selenu w osoczu jest ogólnie przyjętym wskaźnikiem jego zawartości w organizmie, jednak jak pokazują badania nie zawsze koreluje on bezpośrednio z zawartością selenu w innych tkankach. Przyczyną tego jest prawdopodobnie względnie powolne tempo przenikania selenu z krwi do pozostałych tkanek.

Dość często zasoby selenu w organizmie ocenia się poprzez pomiar jego zawartości we włosach lub paznokciach. Dzięki temu można uzyskać informacje dotyczące kształtowania się poziomu tego pierwiastka w okresie nawet do roku czasu wstecz. Jak do tej pory nie udało się dokładnie określić wartości referencyjnych dotyczących norm stężenia tego pierwiastka w osoczu. Naukowcy sugerują jednak, że optymalne dla utrzymania zdrowia jest stężenie selenu w granicach pomiędzy 100 a 200 µg/l.

Nie bez znaczenia dla przyswajalności selenu zarówno z produktów spożywczych, dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego, jak i suplementów diety jest jego forma chemiczna. Może on bowiem występować w formie selenków, selenianów lub wspomnianych już wyżej aminokwasów selenocysteiny i selenometioniny. Jak potwierdzają wyniki badań klinicznych to właśnie selen w postaci selenometioniny i selenocysteiny stanowi najlepiej przyswajalną dla człowieka (wchłanianość na poziomie 95%) formę tego pierwiastka. **Dlatego też najwyższej jakości preparaty takie jak NucleVital®Q10 Essence zawierają selen w formie L-selenometioniny izolowanej z czosnku hodowanego na podłożu wzbogacanym w selen. Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się 400 µg.**

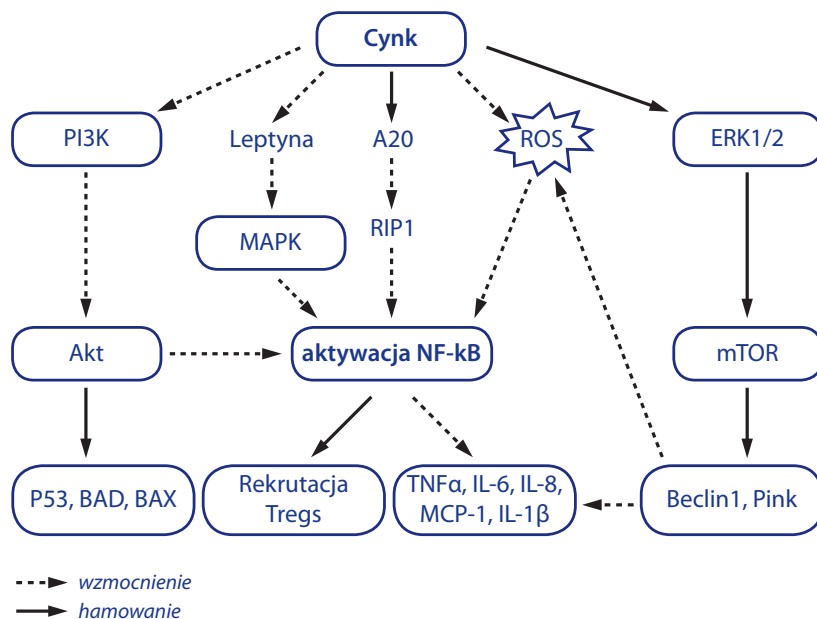
Cynk



Pikolinian cynku

Cynk zastosowano w produkcie w postaci pikolinianu cynku. W 1 kapsułce produktu zastosowano 5 mg cynku.

To mikroelement niezbędny w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Organizm angażuje go do szeregu procesów enzymatycznych, regulacji pracy kanałów błonowych, zwiększania syntezy glutationu i metalotionein, a tym samym utrzymania równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w organizmie. Dzięki swojemu szerokiemu spektrum zastosowania przez organizm, jego odpowiedni poziom, może mieć wpływ na prewencję chorób metabolicznych, układu sercowo-naczyniowego czy infekcyjnych.



Schemat 10. Szlaki sygnałowe modulowane przez cynk.

Jak wykazuje metaanaliza przeprowadzona przez Nazari M. et al. (2023) suplementacja cynkiem **poniżej 30 mg** dziennie, skutecznie obniżyła **poziom trójglicerydów o średnio 6,8 mg/dl**, **cholesterolu całkowitego o 11,2 mg/dl** u pacjentów z dyslipidemią. Suplementacja cynku przyczyniała się do obniżenia również poziomu substancji zaangażowanych w indukcję stanu zapalnego CRP, IL-6, TNF- α , MDA, NO, które mają duży wpływ na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie cynku poprawiło również wrażliwość komórek na insulinę i tolerancję glukozy obniżając **poziom FBG (poziom glukozy na czczo) o średnio 6,5 mg/dl**, **%HbA1c (procent hemoglobiny glikowanej) o 0,33**, **HOMA-IR (wskaźnik insulinooporności) o 0,55**. Dla utrzymania lepszej kondycji organizmu uznaje się, że im niższe wartości tych parametrów, tym lepiej szczególnie w podejrzeniu schorzeń sercowo-naczyniowych. Jednocześnie, wykorzystywany w procesach obniżenia poziomu mediatorów stanu zapalnego, inhibicji replikacji wirusów powodujących przeziębienie, może wpływać na skrócenie czasu infekcji nawet do dwóch dni.

Badania kliniczne potwierdziły korzyści płynące z suplementacji cynku w połączeniu z niektórymi przeciwutleniaczami w celu spowolnienia postępu AMD. Badanie Age-Related Eye Disease Study (AREDS) było badaniem klinicznym z udziałem 4 757 uczestników w wieku od 50 do 80 lat z wysokim ryzykiem zaawansowanego AMD (tj. mieli średniozaawansowane AMD lub zaawansowane AMD w jednym oku i dobre widzenie w drugim oku). Badanie AREDS wykazało, że uczestnicy, którzy przyjmowali codziennie suplement zawierający 80 mg cynku w postaci tlenku cynku, 15 mg (7500 mcg RAE) beta-karotenu, 180 mg (400 IU) witaminy E w postaci octanu dl-alfa-tokoferylu, 500 mg witaminy C i 2 mg miedzi przez 5 lat, mieli o 25% niższe ryzyko wystąpienia zaawansowanego AMD niż osoby przyjmujące placebo.

Optymalna dawka suplementacyjna dla dorosłych, biorąc po uwagę ujednoczenie dla obu płci, może wynosić 10 mg. Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się 40 mg. Zastosowanie pikolinianu cynku, daje lepszy efekt pod kątem wchłaniania cynku z przewodu pokarmowego i jego dystrybucji w organizmie.

Literatura:

1. Nazari, M., Ashtary-Larky, D., Nikbaf-Shandiz, M., Goudarzi, K., Bagheri, R., Dolatshahi, S., Omran, H. S., Amirani, N., Ghanavati, M., & Asbaghi, O. (2023). Zinc supplementation and cardiovascular disease risk factors: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis. In *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (Vol. 79). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127244>
2. Science, M., Johnstone, J., Roth, D. E., Guyatt, G., & Loeb, M. (2012). Zinc for the treatment of the common cold: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, 184(10). <https://doi.org/10.1503/cmaj.111990>
3. Hemilä, H. (2011). Zinc Lozenges May Shorten the Duration of Colds: A Systematic Review. In *The Open Respiratory Medicine Journal* (Vol. 5).
4. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
5. Barrie, S. A., Wright, J. v, Pizzorno, J. E., Kutter, E., & Barron, P. C. (1987). Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans*. In *Agents and Actions* (Vol. 21, Issue 2).
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

Chrom



Pikolinian chromu

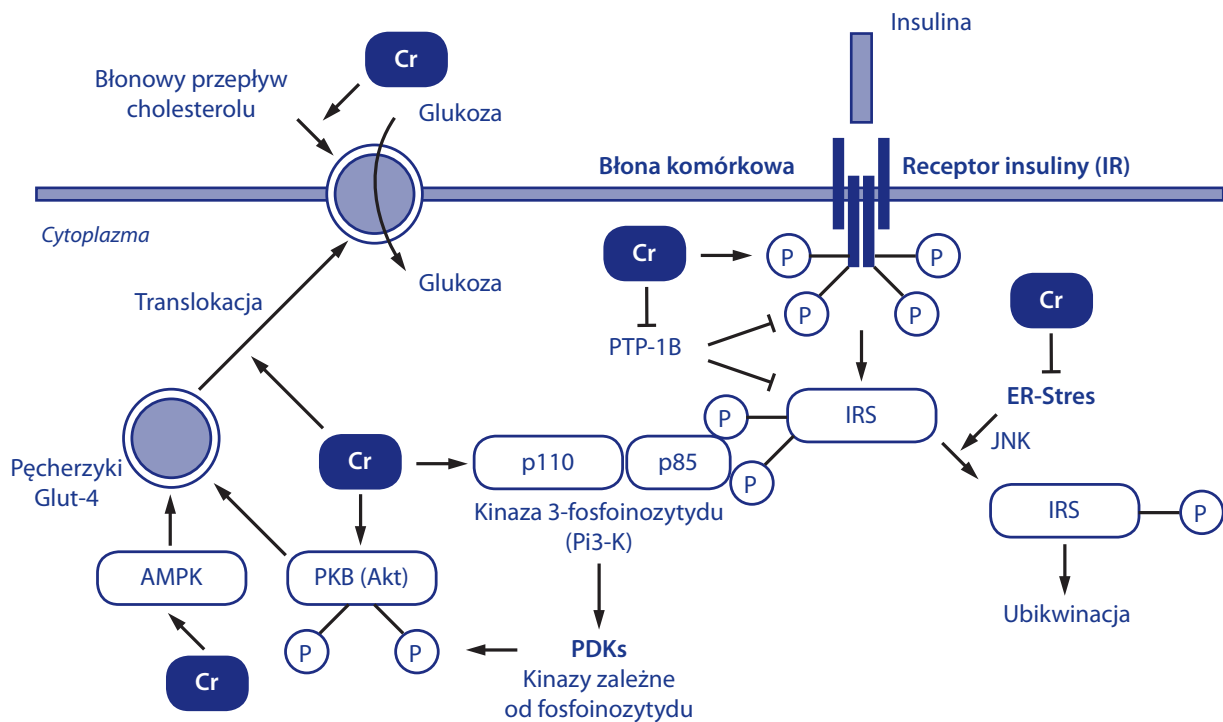
Chrom zastosowano w produkcie w postaci pikolinianu chromu. W 1 kapsułce produktu zastosowano 100 µg chromu.

Jest mikroelementem zaangażowanym przez organizm do przemian makroskładników pokarmowych - głównie węglowodanów. Jak wskazują badania, jego molekularna funkcja opiera się na wiązaniu do chromoduliny, która poprzez wiązanie do receptora insulinowego stymuluje jego aktywność kinazową. W ten sposób chrom może pośrednio modulować ścieżkę molekularną kinazy białkowej Akt, która w końcowym efekcie powoduje translokację pęcherzyków cytoplazmatycznych zawierających Glut-4 (transporter glukozy) z cytoplazmy na powierzchnię błony komórkowej, a tym samym zwiększenie wchłaniania glukozy do komórki. Akt może również modulować glikogenogenezę w hepatocytach.

W badaniach przeprowadzonych przez Fatemeh I. et al. (2019), zaobserwowano, że przyjmowanie **pikolinianu chromu w dawce 500 µg dziennie obniżyło u pacjentów z cukrzycą typu drugiego HOMA-IR (wskaźnik insulinooporności) o 0,47 (z 3,59 do 3,12)**. Natomiast w połączeniu z jednoczesną suplementacją witaminą D₃ 50000 IU/tydzień zaobserwowano obniżenie się poziomu czynnika martwicy nowotworów (TNF-α) **w surowicy o 3,06 pg/ml (z 5,93 do 2,87 pg/ml), a także wskaźnika insulinooporności o 0,18 (z 3,61 do 3,43)**. Uznaje się, że im wskaźnik HOMA-IR jest bliższy 1, a nawet poniżej tej wartości, mamy do czynienia z mniejszą opornością komórek na insulinę. Czynniki martwicy nowotworów jako cytokiny prozapalne mają również swój udział w powikłaniach cukrzycy, więc im mniejsza jego wartość, tym lepiej dla organizmu. Wskazuje to na możliwe pozytywne synergistyczne wpływy tych substancji zarówno przeciwzapalne jak i poprawiające gospodarkę glukozy w organizmie.

W 8-tygodniowym badaniu, 1000 µg/dzień chromu (w postaci pikolinianu chromu) zmniejszyło spożycie pokarmu, głód i apetyt u zdrowych kobiet z nadwagą.

W trwającym 8 tygodni badaniu 113 osób z depresją otrzymywało 600 µg/dzień chromu w postaci pikolinianu chromu lub placebo. Naukowcy odkryli, że suplementacja pikolinianem chromu zmniejszyła apetyt i łaknienie w porównaniu do placebo. Dodatkowo, w niewielkim badaniu zaobserwowano możliwe korzyści u osób cierpiących na zaburzenia objadania się. W szczególności dawki od 600 do 1000 µg/dzień mogły prowadzić do zmniejszenia częstotliwości epizodów objadania się i objawów depresji.



Schemat 11. Domniemane mechanizmy, dzięki którym chrom zwiększa komórkowy wychwyt glukozy.

Wykazano, że chrom zwiększa aktywność kinazy IR- β , zwiększa aktywność dalszych efektorów sygnalizacji insuliny PI3K i Akt oraz nasila translokację Glut4 na powierzchnię komórki. Chrom reguluje również w dół PTP-1B, negatywny regulator sygnalizacji insuliny, i łagodzi stres ER w komórkach, ratując IRS przed fosforylacją seryny za pośrednictwem JNK i późniejszą ubikwitinacją. Przejściowa regulacja w górę AMPK przez chrom prowadzi do zwiększonego wychwytu glukozy. Chrom pośredniczy w wpływie cholesterolu z błon, powodując translokację Glut4 i wychwyt glukozy.

W większości badań z użyciem związków chromu, dawka zastosowana wahała się pomiędzy 200 a 1000 μg /dzień. Za maksymalny tolerowalny poziom uznaje się 1000 μg /dzień. Dodatkowo pikolinian chromu jest 3-krotnie lepiej biodostępny w porównaniu z innymi solami.

Literatura:

- Hua, Y., Clark, S., Ren, J., & Sreejayan, N. (2012). Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 23, Issue 4, pp. 313–319). <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.11.001>
- Imanparast, F., Javaheri, J., Kamankesh, F., Rafiei, F., Salehi, A., Mollaaliakbari, Z., Rezaei, F., Rahimi, A., & Abbasi, E. (2019). The effects of chromium and vitamin D3 co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0113>
- Costello RB, Dwyer JT, Merkel JM. Chromium supplements in health and disease. In: Vincent JB, ed. *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)*. Cambridge, MA: Elsevier; 2019:219-59.
- Anderson RA, Cefalu WT. Chromium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements 2nd ed*. New York, NY Informa Healthcare; 2010.
- Stephen D Anton, Christopher D Morrison, William T Cefalu, Corby K Martin, Sandra Coulon, Paula Geiselman, Hongmei Han, Christy L White, Donald A Williamson Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technol Ther*.2008 Oct;10(5):405-12. doi: 10.1089/dia.2007.0292.
- Dochetry, John P. MD; Sack, David A. MD; Roffman, Mark PhD; Finch, Manley; Komorowski, James R. MS A Double-Blind, Placebo-Controlled, Exploratory Trial of Chromium Picolinate in Atypical Depression: Effect on Carbohydrate Craving *ournal of Psychiatric Practice* 11(5):p 302-314, September 2005.
- Kimberly A. Brownley, Ph.D., Ann Von Holle, M.S., Robert M. Hamer, Ph.D., Maria La Via, M.D., and Cynthia M. Bulik, Ph.D. A Double-blind, Randomized Pilot Trial of Chromium Picolinate for Binge Eating Disorder: Results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) Study. *J Psychosom Res*. 2013 Jul; 75(1): 36–42.

Ze względu na maksymalne dopuszczalne normy spożycia poszczególnych składników, nie zaleca się przekraczania 8 kapsułek dziennie **NucleVital®Q10 Essence**.

Optymalne dawkowanie, oparte na wynikach badań naukowych poszczególnych substancji zamieszczono w tabeli poniżej:

Dawkowanie w oparciu o wyniki badań naukowych nad stosowaniem poszczególnych składników razem bądź osobno u ludzi. Suplement diety **NucleVital®Q10 Essence** należy stosować profilaktycznie lub wg. wskazań specjalisty w następujący sposób:

WALKA Z CHOROBA - równoległe z terapią leczniczą dla zwiększenia naturalnej obrony organizmu, zwiększenia skuteczności terapii, ograniczenia skutków ubocznych	5-6, max. 8 kapsułek dziennie do 3 miesięcy
REGENERACJA - w stanach zaburzeń wydolności organizmu dla przywrócenia wewnętrznej równowagi organizmu, umożliwienia prawidłowego zachodzenia procesów regeneracji	3-4 kapsułki dziennie min. 3 miesiące
PROFILAKTYKA - w zapobieganiu niedoborom fizjologicznych substancji budulcowych, w celu zapewnienia prawidłowego funkcjonowania organizmu, a w szczególności systemu immunologicznego, antyoksydacyjnego i energetycznego, dla optymalnej ochrony DNA oraz błon komórkowych	2 kapsułki dziennie min. 3 miesiące

Biologiczne efekty jakie uzyskuje organizm po otrzymaniu składników **NucleVital®Q10 Essence**.

EFEKT BIOLOGICZNY		
Substancja	Mechanizm	
PRZECIWSTRZENIOWY		
1.	koenzym Q10 (ubichinon)	↑ kolagen typu I, IV, VII, elastyna, HSP47 – skóra
2.	likopen	↑ SIRT1 ↓ zapalenie ↑ ochrona wzroku ↑ ochrona skóry
3.	luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↓ MMP-1 → rozpad kolagenu ↑ SIRT1 ↓ zapalenie ↑ ochrona wzroku
4.	witamina A (retinol)	↑ CRABP2, RBP1 → HFSC → ↑ mieszki włosowe ↓ NFκB (stan zapalny) - skóra
5.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↓ stres oksydacyjny, zapalenie ↓ skracanie telomerów ↓ uszkodzenia DNA ↓ AGE/RAGE, NLRP3 ↑ defensyny, IL-1β
6.	witamina E (D-α-tokoferol)	↓ utlenianie lipidów (skóra)
7.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↑ MGP → ↓ degradacja elastyny
8.	selen (L-selenometionina)	↓ stres oksydacyjny

EFEKT BIOLOGICZNY		
Substancja	Mechanizm	
PRZECIWNOWOTWOROWY		
1.	likopen	<p>↓ przebieżność IGF-R, MAPK, Ras, PI3K/Akt</p> <p>↓ stres oksydacyjny, zapalenie</p> <p>↓ MMP-9 + ↑ nm23-H1 → hamowanie metastazy</p> <p>↑ komunikacja przez połączenia szczelinowe</p>
2.	luteina, astaksantyna, zeaksantyna	<p>regulacja szlaku PI3/Akt</p> <p>↓ stres oksydacyjny, zapalenie</p> <p>↓ MNP-2</p>
3.	astaksantyna	<p>↓ Stat-3, ERK, NFκB</p> <p>↑ Nrf-2, JNK, p38, PPARγ</p>
4.	witamina A (retinol)	<p>↓ miR-141-3p, miR-200a-3p, and miR-200c-3p</p> <p>↑ RAR/RXR → RARE → ↑ HDAC → ↓ Ekspresja genów</p> <p>↓ KLF4, SOX2, CD44, ALDH → zahamowanie różnicowania CSCs (komórki macierzyste nowotworu)</p>
5.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	<p>↑ Nrf2, SOD1/2, G6PD, TXNRD1</p> <p>↑ p53, PCNA, ATM, RAD50, GADD45α, 53BP1 → naprawa DNA</p> <p>↑ Bax, Bak, Bad, GOS2, DAP-3, FADD, kaspaza 3, PTEN → apoptoza</p>
		<p>↑ IGFBP3, p21, p27</p> <p>↓ Wnt/β-kenina, telomeraza</p> <p>↑ TGFβ</p> <p>} ↓ różnicowanie, proliferacja</p>
		<p>↑ BECN1</p> <p>↑ DDIT4/REDD1 → ↓ mTORC1</p> <p>} ↑ autofagia</p>
6.	witamina E (D-α-tokoferol)	<p>↑ PPAR, kaspaza 3</p> <p>↑ Bax/Bcl-2</p> <p>↑ p53, kaspaza 9</p> <p>↓ HIF-1</p> <p>↓ IL-6, IL-8 → ↓ VEGF</p> <p>↓ MMP-9</p>
7.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	<p>↓ HIF-1α, Rho, MMP, STAT3, NFκB, HDGF, Cx43</p> <p>↑ PKA, ERK, p21, p53, Cx32</p>
8.	cynk	↓ PI3K/AKT
9.	selen (L-selenometionina)	<p>↑ p53, Beklina 1, LC3</p> <p>↓ p62</p>

EFEKT BIOLOGICZNY		
Substancja	Mechanizm	
KARDIOPROTEKCYJNY		
1.	koenzym Q10 (ubichinon)	↓ stres oksydacyjny, zapalenie, utlenianie lipidów
2.	likopen	↑ Nrf-2, ARE, SOD, Cat, GPx ↓ peroksydacja lipidów, oxLDL, NO
3.	luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↑ Nrf2, miR-200a ↓ CK-MB, cTnT, kaspazy 6 i 9, NFκB, IL-1β, IL-6, TNF-α
4.	witamina A (retinol)	↑ Radh2 → proliferacja kardiomiocytów
5.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↓ stan zapalny ↑ VDR → ↑ RAAS (kardiomiocyty, endotelium) ↓ LDH, cTnT, IL-6
6.	witamina E (D-α-tokoferol)	↓ oxLDL → ↓ CD36, PKC ↓ NFκB
		↓ MMP-1, MMP-9, c-jun ↑ Nrf2, PPARγ, ABCA-1, LXRα } ↓ zmiany miażdżycowe
7.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↑ MGP → spowolnienie procesu kalcyfikacji naczyń
PRZECIWCUKRZYCOWY		
1.	koenzym Q10 (ubichinon)	↑ TK, PI3K, AdipoR, SIRT1 (mięśnie, wątroba)
2.	likopen, luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↑ SIRT1 ↓ zapalenie, stres oksydacyjny
3.	astaksantyna	aktywacja IRS-1 ↑ translokacja GLUT4
4.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↑ kalbindyna, PKA, PKC → ↑ Ca ²⁺ → ↑ insulina (komórki β) ↑ IRs (komórki efektorowe) ↑ SIRT-1, PPARγ ↓ stres oksydacyjny
5.	witamina E (D-α-tokoferol)	↓ stres oksydacyjny (↑ Nrf2), zapalenie (↓ NFκB) ↓ aktywność kaspazy 3 (siatkówka)
4.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↑ aktywność inkretyn
6.	cynk	↓ IRAK, PDE, NFκB → ↓ apoptoza komórek β
		↑ receptor dla insuliny, PI3K/Akt ↓ PTP1B, GSK3 } ↑ metabolizm glukozy - adipocyty
7.	chrom	↑ IR-β, PI3K/Akt → ↑ translokacja Glut4 ↓ PTP-1B → ↑ aktywność IR ↓ stres retikulum endoplazmatycznego → ↓ hamowanie IRS ze szlaku ubikwitynacji
8.	selen (L-selenometionina)	↑ IFP-1, GLP-1R, IRS1, proinsulina

EFEKT BIOLOGICZNY		
Substancja	Mechanizm	
HEPATOPROTEKCYJNY		
1.	koenzym Q10 (ubichinon)	↓ ALT, AST ↑ TK, PI3K, AdipoR
2.	koenzym Q10 (ubichinon), luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↑ Nrf-2 → NQO1, HO-1, GST
3.	likopen	↓ aktywność kaspazy 3 ↑ Nrf-2 → NQO1, HO-1, GST
4.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↑ Nrf2, HO-1, BCH1
5.	witamina E (D-α-tokoferol)	↓ stres oksydacyjny ↓ stan zapalny
		↓ Bax, p53, kaspaza 3, 8, 9 ↑ Bcl-2
		↓ utlenianie lipidów
		} ↓ apoptoza hepatocytów
6.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↑ PXR
7.	cynk	↓ ROS ↑ Nrf2
8.	selen (L-selenometionina)	↑ GPx
ANTYOKSYDACYJNY		
1.	koenzym Q10 (ubichinon), likopen, luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↑ Nrf-2, SOD, HO-1, TCA ↓ ROS, NIK-IKK, PI3/Akt/PTEN
2.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↑ Nrf2, SOD, HO-1, GPx
3.	witamina E (D-α-tokoferol)	↑ Nrf2 ↑ SOD, Cat, GPx ↓ NOX, iNOS ↓ utlenianie lipidów
4.	cynk	↑ ERK/mTOR
5.	selen (L-selenometionina)	↑ Nrf2 ↑ GSR, TrxR, Cat, NQO1, HO-1, GPx

EFEKT BIOLOGICZNY			
Substancja	Mechanizm		
NEUROPROTEKCYJNY			
1.	koenzym Q10 (ubichinon), likopen, luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↑ fosforylacja ERK1/2 ↓ stres oksydacyjny → ↓ ROS, ↑ Nrf-2 ↓ zapalenie → ↓ NFκB, TNF-α, IL-1β ↓ NO	
2.	witamina A (retinol)	↑ PI3K/Akt, Bcl-2 → ↓ apoptoza ↓ p38 MAPK, Nur77	
3.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↓ IL-1β, IL-6, kaspaza 3 ↑ HIF-1α, GSH, SOD	
		↑ NGF, NT-3, GDNF, BB9, BDNF, CNTF, p75 NTR, C-Ret ↑ Nurr1, p57kip2	} ↑ rozwój mózgu i neuronalny
		↑ parwalbumina, kalbindyna, γ-glutamyl transpeptydaza ↓ iNOS	} równowaga wapniowa
4.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↑ Gas6, PROS ↓ kaspaza-3, p38 MAPK, ROS ↓ aktywacja ALOX12 ↓ toksyczność Aβ ↑ PI3K/Akt/Axl ↑ PKA ↑ Gas6/TAM	
5.	cynk	↑ MZF1 → ↑ połączenia ścisłe w barierze krew-mózg ↑ ZNF179, ZNF667 ↑ PLZF → ↑ AT2R, ↓ Cyklina A2	
ANTYREUMATOIDALNY			
1.	likopen, luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↓ NFκB, COX-2 ↓ IL-6, TNF-α, IL-1β ↓ aktywność kaspazy 3	
2.	witamina A (retinol)	↓ VCAM1, PTX3, MMP1, CX3CL1, EPSTI1 → ↓ migracja synowocytów	
3.	witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↑ OPG ↓ RANKL, katepsyna, MMPs	} ↓ osteoklastogeneza
		↓ stan zapalny	
4.	witamina E (D-α-tokoferol)	↓ IL-1β, IL-6, TNF-α	
5.	witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↑ kaspaza 3 i 7 → apoptoza hiperplastycznych synowocytów	
6.	selen (L-selenometionina)	↑ GPx, TrxR → ↓ stan zapalny, ↓ aktywność synowocytów	

EFEKT BIOLOGICZNY	
Substancja	Mechanizm
PRZECIWZAPALNY	
1. koenzym Q10 (ubichinon), likopen, luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↓ TNF-α, IL-1β, COX-2, iNOS, NFκB
2. witamina A (retinol)	↓ TNF-α, IL-6
3. witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↓ p38 MAPK, IL-6, TNF-α ↓ NFκB ↓ COX-2, 15-PGDH ↓ IFNγ
4. witamina E (D-α-tokoferol)	↓ NFκB, COX-2 ↓ IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α
5. witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↓ IL-1β, IL-6, TNF-α
6. cynk	↑ A20 ↓ MAPK, RIP1 → ↓ NFκB ↓ IL-6, IL-8, MCP-1, TNF-α
7. chrom	↓ NFκB
8. selen (L-selenometionina)	↓ NFκB, Wnt5α ↓ IL-1, IL-6, CRP
NA PRZEMIANY KOSTNE	
1. koenzym Q10 (ubichinon)	↓ RANKL, PTEN ↑ PI3k/Akt
2. likopen	↑ WNT/β-kenina, ERK 1/2, RUNX2, COL1A ↓ RANKL
3. luteina, astaksantyna, zeaksantyna	↓ RANKL → ↑ gęstość kości
4. witamina A (retinol)	↑ ALP, OCN, RUNX2, OSX, Phex, SOST, FGF-23 → stymulacja osteoblastogenezy
5. witamina D ₃ (cholekalcyferol)	↑ LDH, PKC, ALP, COL1A1, COL1A2 → stymulacja wzrostu kości ↓ RANKL, m-CSF → regulacja osteoklastogenezy
6. witamina K ₂ MK7 (menachinon)	↓ RANKL ↑ OPG (osteoprotegeryna), osteokalcyna ↑ tenascyna-c, BMP-2, Gdf15, STC2, RUNX2 ↓ Fas, Bax
7. cynk	↑ BMP-2, RUNX2/Cbfa1 ↑ osteokalcyna, kolagen typu I ↑ fosfataza alkaliczna → mineralizacja kości
8. selen (L-selenometionina)	↑ GPx, TrxR } ↑ osteoblastogeneza ↓ NFκB

Literatura:

1. Meinke, M. C., Nowbary, C. K., Schanzer, S., Vollert, H., Lademann, J., & Darvin, M. E. (2017). Influences of orally taken carotenoid-rich curly kale extract on collagen I/elastin index of the skin. *Nutrients*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/nu9070775>
2. Abir, M. H., Mahamud, A. G. M. S. U., Tonny, S. H., Anu, M. S., Hossain, K. H. S., Protic, I. A., Khan, M. S. U., Baroi, A., Moni, A., & Uddin, M. J. (2023). Pharmacological potentials of lycopene against aging and aging-related disorders: A review. In *Food Science and Nutrition*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3523>
3. Li, J., Zeng, X., Yang, X., & Ding, H. (2022). Lycopene ameliorates skin aging by regulating the insulin resistance pathway and activating SIRT1. *Food Funct.*, 13(21), 11307–11320. <https://doi.org/10.1039/D2FO01111E>
4. Mine, Y., Takahashi, T., & Okamoto, T. (2022). Stimulatory effects of collagen production induced by coenzyme Q10 in cultured skin fibroblasts. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 71(1), 29–33. <https://doi.org/10.3164/JCBN.20-187>
5. Muta-Takada, K., Terada, T., Yamanishi, H., Ashida, Y., Inomata, S., Nishiyama, T., & Amano, S. (2009). Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. *BioFactors (Oxford, England)*, 35, 435–441. <https://doi.org/10.1002/biof.56>
6. VanBuren, C. A., & Everts, H. B. (2022). Vitamin A in Skin and Hair: An Update. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 14). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14142952>
7. Simes, D. C., Viegas, C. S. B., Araújo, N., & Marreiros, C. (2019). Vitamin K as a powerful micronutrient in aging and age-related diseases: Pros and cons from clinical studies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20174150>
8. Keen, M., & Hassan, I. (2016). Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, 7(4), 311. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>
9. Fantini, C., Corinaldesi, C., Lenzi, A., Migliaccio, S., & Crescioli, C. (2023). Vitamin D as a Shield against Aging. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24054546>
10. Xia, X., Zhang, X., Liu, M., Duan, M., Zhang, S., Wei, X., & Liu, X. (2021). Toward improved human health: efficacy of dietary selenium on immunity at the cellular level. *Food Funct.*, 12(3), 976–989. <https://doi.org/10.1039/D0FO03067H>
11. Agarwal, M., Parameswari, R. P., Vasanthi, H. R., & Das, D. K. (2012). Dynamic action of carotenoids in cardioprotection and maintenance of cardiac health. In *Molecules* (Vol. 17, Issue 4, pp. 4755–4769). <https://doi.org/10.3390/molecules17044755>
12. Przybylska, S., & Tokarczyk, G. (2022). Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23041957>
13. Rabanal-Ruiz, Y., Llanos-González, E., & Alcain, F. J. (2021). The use of coenzyme q10 in cardiovascular diseases. In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10050755>
14. Yasmin, F., Ali, S. H., Naeem, A., Savul, S., Afridi, M. S. I., Kamran, N., Fazal, F., Khawer, S., Savul, I. S., Najeeb, H., Asim, H. S., Nausherwan, M., & Asghar, M. S. (2022). Current Evidence and Future Perspectives of the Best Supplements for Cardioprotection: Have We Reached the Final Chapter for Vitamins? In *Reviews in Cardiovascular Medicine* (Vol. 23, Issue 11). IMR Press Limited. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2311381>
15. Zaffran, S., el Robrini, N., & Bertrand, N. (2014). Retinoids and Cardiac Development. In *Journal of Developmental Biology* (Vol. 2). <https://doi.org/10.3390/jdb2010050>
16. Kumar, M., Deshmukh, P., Bhatt, A., Sinha, A., & Chawla, P. (2023). Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.48142>
17. Savastio, S., Pozzi, E., Tagliaferri, F., Degrandi, R., Cinquatti, R., Rabbone, I., & Bona, G. (2020). Vitamin d and cardiovascular risk: Which implications in children? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21103536>
18. Dewanjee, S., Das, S., Joardar, S., Bhattacharjee, S., & Chakraborty, P. (2021). Carotenoids as Anticancer Agents. In M. Zia-Ul-Haq, S. Dewanjee, & M. Riaz (Eds.), *Carotenoids: Structure and Function in the Human Body* (pp. 475–512). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-46459-2_13
19. Huang, C.-S., Fan, Y.-E., Lin, C.-Y., & Hu, M.-L. (2007). Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(7), 449–456. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.08.007>
20. Puah, B. P., Jalil, J., Attiq, A., & Kamisah, Y. (2021). New insights into molecular mechanism behind anti-cancer activities of lycopene. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 13). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules26133888>
21. Zhang, L. D., & Wang, H. (2015). Multiple Mechanisms of Anti-Cancer Effects Exerted by Astaxanthin. *Marine Drugs*, 13, 4310–4330. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:15840895>
22. Xia, J., Ozaki, I., Matsushashi, S., Kuwashiro, T., Takahashi, H., Anzai, K., & Mizuta, T. (2019). Mechanisms of PKC-Mediated Enhancement of HIF-1 α Activity and its Inhibition by Vitamin K2 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051022>

23. Xu, F., Chen, J., Duan, L., & Li, S. (2018). Research progress on the anticancer effects of Vitamin K2 (Review). In *Oncology Letters* (Vol. 15, Issue 6, pp. 8926–8934). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8502>
24. Han, C.-T., Schoene, N., & Lei, D. (2009). Influence of zinc deficiency on Akt-Mdm2-p53 and Akt-p21 signaling axes in normal and malignant human prostate cells. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 297, C1188-99. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00042.2009>
25. Jin, Y., Sin Teh, S., Lik, H., Lau, N., Xiao, J., & Mah, S. H. (2022). Retinoids as anti-cancer agents and their mechanisms of action. In *Am J Cancer Res* (Vol. 12, Issue 3). www.ajcr.us/
26. Ekeuku, S., Effiong, P., Pang, K. L., Chin, K. Y., & Mai, C.-W. (2023). Vitamin E in the management of pancreatic cancer: A scoping review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 15, 943–958. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i6.943>
27. Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 50, Issue 4). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>
28. Olawale, F., Oladimeji, O., Ariatti, M., & Singh, M. (2022). Emerging Roles of Green-Synthesized Chalcogen and Chalcogenide Nanoparticles in Cancer Theranostics. *Journal of Nanotechnology*, 2022, 6176610. <https://doi.org/10.1155/2022/6176610>
29. Roohbakhsh, A., Karimi, G., & Iranshahi, M. (2017). Carotenoids in the treatment of diabetes mellitus and its complications: A mechanistic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 31–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.057>
30. Fathalipour, M., Fathalipour, H., Safa, O., Nowrouzi-Sohrabi, P., Mirkhani, H., & Hassanipour, S. (2020). The therapeutic role of carotenoids in diabetic retinopathy: A systematic review. In *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* (Vol. 13, pp. 2347–2358). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S255783>
31. Taghiyar, S., Pourrajab, F., & Aarabi, M. H. (2023). ASTAXANTHIN IMPROVES FATTY ACID DYSREGULATION IN DIABETES BY CONTROLLING THE AMPK-SIRT1 PATHWAY. *EXCLI Journal*, 22, 502–515. <https://doi.org/10.17179/excli2023-6132>
32. Landon, R., Gueguen, V., Petite, H., Letourneur, D., Pavon-Djavid, G., & Anagnostou, F. (2020). Impact of Astaxanthin on Diabetes Pathogenesis and Chronic Complications. In *Marine Drugs* (Vol. 18, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md18070357>
33. Amin, M. M., Asaad, G. F., Abdel Salam, R. M., El-Abhar, H. S., & Arbid, M. S. (2014). Novel CoQ10 antidiabetic mechanisms underlie its positive effect: Modulation of insulin and adiponectine receptors, tyrosine kinase, PI3K, glucose transporters, sRAGE and visfatin in insulin resistant/diabetic rats. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089169>
34. Ho, H. J., Komai, M., & Shirakawa, H. (2020). Beneficial effects of vitamin k status on glycemic regulation and diabetes mellitus: A mini-review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 8, pp. 1–16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12082485>
35. Fukunaka, A., & Fujitani, Y. (2018). Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19020476>
36. Pazdro, R., & Burgess, J. R. (2010). The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of Ageing and Development*, 131(4), 276–286. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.03.005>
37. Edwards, G., Olson, C. G., Euritt, C. P., & Koulen, P. (2022). Molecular Mechanisms Underlying the Therapeutic Role of Vitamin E in Age-Related Macular Degeneration. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 16). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.890021>
38. Torres Dominguez, E. A., Meza Peñafiel, A., Gómez Pedraza, A., & Martínez Leo, E. E. (2021). Molecular mechanisms from insulin-mimetic effect of vitamin D: Treatment alternative in Type 2 diabetes mellitus. In *Food and Function* (Vol. 12, Issue 15, pp. 6682–6690). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d0fo03230a>
39. Berridge, M. J. (2017). Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal*, 474(8), 1321–1332. <https://doi.org/10.1042/BCJ20170042>
40. Fontenelle, L. C., Feitosa, M. M., Morais, J. B. S., Severo, J. S., de Freitas, T. E. C., Beserra, J. B., Henriques, G. S., & Marreiro, D. do N. (2018). The role of selenium in insulin resistance. In *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 54, Issue 1). Faculdade de Ciências Farmaceuticas (Biblioteca). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000100139>
41. Hua, Y., Clark, S., Ren, J., & Sreejayan, N. (2012). Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(4), 313–319. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.11.001>
42. Elvira-Torales, L. I., García-Alonso, J., & Periago-Castón, M. J. (2019). Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: A review. In *Antioxidants* (Vol. 8, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox8070229>
43. Ibrahim, I. M., Althagafy, H. S., Abd-alhameed, E. K., Al-Thubiani, W. S., & Hassanein, E. H. M. (2022). Promising hepatoprotective effects of lycopene in different liver diseases. *Life Sciences*, 310, 121131. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121131>
44. Abdel-Rahman, H. G., Abdelrazek, H. M. A., Zeidan, D. W., Mohamed, R. M., & Abdelazim, A. M. (2018). Lycopene: Hepatoprotective and Antioxidant Effects toward Bisphenol A-Induced Toxicity in Female Wistar Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5167524>
45. Sultana, H., Komai, M., & Shirakawa, H. (2021). The role of vitamin K in cholestatic liver disease. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13082515>

46. Farsi, F., Alavi Nezhad, P., & Morshedzadeh, N. (2018). The Hepatoprotective Effects of Coenzyme Q10 Against Oxidative Stress. In *The Liver: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* (pp. 281–294). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803951-9.00023-9>
47. Akbari, G. (2020). Role of Zinc Supplementation on Ischemia/Reperfusion Injury in Various Organs. *Biological Trace Element Research*, 196(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01892-3>
48. Perumpail, B., Li, A., John, N., Sallam, S., Shah, N., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2018). The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases*, 6(4), 86. <https://doi.org/10.3390/diseases6040086>
49. Abo El-Magd, N. F., & Eraky, S. M. (2020). The molecular mechanism underlining the preventive effect of vitamin D against hepatic and renal acute toxicity through the Nrf2/ BACH1/ HO-1 pathway. *Life Sciences*, 244, 117331. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117331>
50. Torres, D. J., Alfulajj, N., & Berry, M. J. (2021). Stress and the Brain: An Emerging Role for Selenium. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.666601>
51. Kaulmann, A., & Bohn, T. (2014). Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutrition Research*, 34(11), 907–929. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.07.010>
52. Sifuentes-Franco, S., Sánchez-Macías, D. C., Carrillo-Ibarra, S., Rivera-Valdés, J. J., Zuñiga, L. Y., & Sánchez-López, V. A. (2022). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases. *Healthcare*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/healthcare10030487>
53. Nuttall, J. R., & Oteiza, P. I. (2012). Zinc and the ERK kinases in the developing brain. In *Neurotoxicity Research* (Vol. 21, Issue 1, pp. 128–141). <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9291-6>
54. Zhu, Y., Li, J., Wu, Z., Lu, Y., You, H., Li, R., Li, B., Duan, L., & Yang, X. (2015). Acute exposure of ozone induced pulmonary injury and the protective role of vitamin E through Nrf2 pathway in Balb/c mice. *Toxicol. Res.*, 5. <https://doi.org/10.1039/C5TX00259A>
55. Niki, E. (2015). Evidence for beneficial effects of vitamin E. In *Korean Journal of Internal Medicine* (Vol. 30, Issue 5, pp. 571–579). Korean Association of Internal Medicine. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.5.571>
56. Boaventura, B. C. B., & Cembranel, F. (2020). Chapter 35 - Protective effect of vitamin D on oxidative stress in elderly people. In V. R. Preedy & V. B. Patel (Eds.), *Aging* (Second Edition) (pp. 337–343). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818698-5.00036-5>
57. Xia, X., Zhang, X., Liu, M., Duan, M., Zhang, S., Wei, X., & Liu, X. (2021). Toward improved human health: efficacy of dietary selenium on immunity at the cellular level. *Food Funct.*, 12(3), 976–989. <https://doi.org/10.1039/D0FO03067H>
58. Fakhri, S., Piri, S., Farzaei, M. H., & Sobarzo-Sánchez, E. (2021). Chapter 34 - Recent updates on the neuroprotective role of carotenoids: Astaxanthin and beyond. In G. A. Ravishankar & A. Ranga Rao (Eds.), *Global Perspectives on Astaxanthin* (pp. 719–740). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823304-7.00035-0>
59. Bagheri, S., Haddadi, R., Saki, S., Kourosh-Armani, M., Rashno, M., Mojaver, A., & Komaki, A. (2023). Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 17). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1188839>
60. Chatterjee, K., Mazumder, P. M., & Banerjee, S. (2023). Vitamin K: a Potential Neuroprotective Agent. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 33(4), 676–687. <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00378-7>
61. Bu, S., Lv, Y., Liu, Y., Qiao, S., & Wang, H. (2021). Zinc Finger Proteins in Neuro-Related Diseases Progression. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.760567>
62. Sandeep, Sahu, M. R., Rani, L., Kharat, A. S., & Mondal, A. C. (2023). Could Vitamins Have a Positive Impact on the Treatment of Parkinson's Disease? In *Brain Sciences* (Vol. 13, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020272>
63. Pignolo, A., Mastrilli, S., Davì, C., Arnao, V., Aridon, P., dos Santos Mendes, F. A., Gagliardo, C., & D'amelio, M. (2022). Vitamin D and Parkinson's Disease. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14061220>
64. Gunes-Bayir, A., Mendes, B., & Dadak, A. (2023). The Integral Role of Diets Including Natural Products to Manage Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. In *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 45, Issue 7, pp. 5373–5388). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cimb45070341>
65. Kumar, A., Dhaliwal, N., Dhaliwal, J., Dharavath, R. N., & Chopra, K. (2020). Astaxanthin attenuates oxidative stress and inflammatory responses in complete Freund-adjuvant-induced arthritis in rats. *Pharmacological Reports*, 72(1), 104–114. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00022-z>
66. Okamoto, H. (2008). Vitamin K and rheumatoid arthritis. *IUBMB Life*, 60(6), 355–361. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/iub.41>
67. Gholizadeh, M., Basafa Roodi, P., Abaj, F., Shab-Bidar, S., Saedisomeolia, A., Asbaghi, O., & Iak, M. (2022). Influence of Vitamin A supplementation on inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23919-x>
68. Fortes Rossato, M., Hoffmeister, C., Tonello, R., Ferreira, A., & Ferreira, J. (2014). Anti-inflammatory Effects of Vitamin E on Adjuvant-Induced Arthritis in Rats. *Inflammation*, 38. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9967-1>

69. Bandt, M. de, Grossin, M., Driss, F., Pincemail, J., Babin-Chevaye, C., & Pasquier, C. (2002). Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 46(2), 522–532. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/art.10085>
70. Jeffery, L. E., Raza, K., & Hewison, M. (2016). Vitamin D in rheumatoid arthritis - Towards clinical application. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 12, Issue 4, pp. 201–210). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.140>
71. Qamar, N., John, P., & Bhatti, A. (2021). Emerging role of selenium in treatment of rheumatoid arthritis: An insight on its antioxidant properties. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 66, 126737. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126737>
72. Ahn, Y. J., & Kim, H. (2021). Lutein as a modulator of oxidative stress-mediated inflammatory diseases. In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10091448>
73. Ávila-Román, J., Talero, E., Rodríguez-Luna, A., García-Gil, S., Jiménez-Gordillo, M. D., & Motilva, V. (2022). Chapter 12 - Microalgal bioactive components as antiinflammatory and antioxidant agents for health promotion. In B. Hernández-Ledesma & C. Martínez-Villaluenga (Eds.), *Current Advances for Development of Functional Foods Modulating Inflammation and Oxidative Stress* (pp. 205–232). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823482-2.00019-4>
74. Kaulmann, A., & Bohn, T. (2014). Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutrition Research*, 34(11), 907–929. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.07.010>
75. Sifuentes-Franco, S., Sánchez-Macías, D. C., Carrillo-Ibarra, S., Rivera-Valdés, J. J., Zuñiga, L. Y., & Sánchez-López, V. A. (2022). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases. *Healthcare*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/healthcare10030487>
76. van Steenwijk, H. P., Bast, A., & de Boer, A. (2020). The role of circulating lycopene in low-grade chronic inflammation: A systematic review of the literature. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 19). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25194378>
77. Ho, H. J., Komai, M., & Shirakawa, H. (2020). Beneficial effects of vitamin k status on glycemic regulation and diabetes mellitus: A mini-review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 8, pp. 1–16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12082485>
78. Luan, R., Ding, D., Xue, Q., Li, H., Wang, Y., & Yang, J. (2023). Protective role of zinc in the pathogenesis of respiratory diseases. In *European Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 77, Issue 4, pp. 427–435). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01191-6>
79. Gholizadeh, M., Basafa Roodi, P., Abaj, F., Shab-Bidar, S., Saedisomeolia, A., Asbaghi, O., & Iak, M. (2022). Influence of Vitamin A supplementation on inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23919-x>
80. Perumpail, B., Li, A., John, N., Sallam, S., Shah, N., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2018). The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases*, 6(4), 86. <https://doi.org/10.3390/diseases6040086>
81. Wöbke, T. K., Sorg, B. L., & Steinhilber, D. (2014). Vitamin D in inflammatory diseases. In *Frontiers in Physiology: Vol. 5 JUL*. Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>
82. Duntas, L., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2015). Selenium and Inflammation— Potential Use and Future Perspectives. *US Endocrinology*, 11, 97. <https://doi.org/10.17925/USE.2015.11.02.97>
83. Gossa Al-Saadde, D. Iatfeh, Haider, A. M., Ali, A., Abdu Musad Saleh, E., Turki Jalil, A., Abdulelah, F. M., Romero-Parra, R. M., Tayyib, N. A., Ramírez-Coronel, A. A., &
84. Alkhayyat, A. S. (2023). The role of chromium supplementation in cardiovascular risk factors: A comprehensive reviews of putative molecular mechanisms. *Heliyon*, 9(9), e19826. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2023.E19826>
85. Tominari, T., Matsumoto, C., Watanabe, K., Hirata, M., Grundler, F. M. W., Inada, M., & Miyaura, C. (2017). Lutein, a carotenoid, suppresses osteoclastic bone resorption and stimulates bone formation in cultures. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 81(2), 302–306. <https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1243983>
86. Davan, I., Fakurazi, S., Alias, E., Ibrahim, N. Izzah, Hwei, N. M., & Hassan, H. (2023). Astaxanthin as a Potent Antioxidant for Promoting Bone Health: An Up-to-Date Review. In *Antioxidants* (Vol. 12, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox12071480>
87. Niu, P., Liu, Y., Zhang, Y., & Li, L. (2023). Associations between blood antioxidant levels and femoral neck strength. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06370-5>
88. Odes-Barth, S., Khanin, M., Linnewiel-Hermoni, K., Miller, Y., Abramov, K., Levy, J., & Sharoni, Y. (2020). Inhibition of osteoclast differentiation by carotenoid derivatives through inhibition of the nf-kb pathway. *Antioxidants*, 9(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/antiox9111167>
89. Qi, S. S., Shao, M. L., Sun, Z., Chen, S. M., Hu, Y. J., Wang, H. T., Wei, T. K., Li, X. S., & Zheng, H. X. (2021). Lycopene ameliorates diabetic osteoporosis via anti-inflammatory, anti-oxidation, and increasing Osteoprotegerin/RANKL expression ratio. *Journal of Functional Foods*, 83, 104539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104539>

90. Russo, C., Ferro, Y., Maurotti, S., Salvati, M. A., Mazza, E., Pujia, R., Terracciano, R., Maggisano, G., Mare, R., Giannini, S., Romeo, S., Pujia, A., & Montalcini, T. (2020). Lycopene and bone: An in vitro investigation and a pilot prospective clinical study. *Journal of Translational Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02238-7>
91. Quiles, J. L., Romero-Márquez, J. M., Navarro-Hortal, M. D., Battino, M., & Varela-López, A. (2020). Chapter 17 - The role of coenzyme Q10 in the protection of bone health during aging. In V. R. Preedy & V. B. Patel (Eds.), *Aging (Second Edition)* (pp. 173–182). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818698-5.00017-1>
92. Jadhav, N., Ajgaonkar, S., Saha, P., Gurav, P., Pandey, A., Basudkar, V., Gada, Y., Panda, S., Jadhav, S., Mehta, D., & Nair, S. (2022). Molecular Pathways and Roles for Vitamin K2-7 as a Health-Beneficial Nutraceutical: Challenges and Opportunities. In *Frontiers in Pharmacology (Vol. 13)*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.896920>
93. O'Connor, J. P., Kanjilal, D., Teitelbaum, M., Lin, S. S., & Cottrell, J. A. (2020). Zinc as a therapeutic agent in bone regeneration. In *Materials (Vol. 13, Issue 10)*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ma13102211>
94. Green, A. C., Martin, T. J., & Purton, L. E. (2016). The role of vitamin A and retinoic acid receptor signaling in post-natal maintenance of bone. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 155, 135–146. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2015.09.036>
95. Bikle, D. D. (2012). Vitamin D and bone. *Current Osteoporosis Reports*, 10(2), 151–159. <https://doi.org/10.1007/s11914-012-0098-z>
96. Yang, T., Lee, S. Y., Park, K. C., Park, S. H., Chung, J., & Lee, S. (2022). The Effects of Selenium on Bone Health: From Element to Therapeutics. In *Molecules (Vol. 27, Issue 2)*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27020392>



nad genetyką i fizjologią organizmu człowieka

- **46** badań naukowych u Pacjentów przeprowadzonych w **22** ośrodkach naukowych i medycznych
- **53** ekspertyzy i opracowania naukowe • **5400** pisemnych opinii Pacjentów
- *infekcje* • *nowotwory* • *paradontoza* • *afty* • *RZS* • *łuszczyca* • *AZS*
- *alergia* • *choroba wieńcowa* • *schizofrenia* • *depresja*