

ZDRAVOTNÍ ASPEKTY TEPELNÉ ÚPRAVY POTRAVIN

HEALTH ASPECTS OF THERMAL FOOD PROCESSING

BOHUMIL TUREK¹, PETR ŠÍMA², VLADIMÍR BENCKO³

¹*Společnost pro výživu, Praha*

²*Mikrobiologický ústav v. v. i., AV ČR, Praha*

³*Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha*

SOUHRN

Současné poznatky moderně chápané nutriční imunologie mají zásadní význam z hlediska aktivit v oblasti ochrany a podpory zdraví. Existuje nespočet dokladů, že neadekvátní nebo snížený nutriční příjem se neodráží jen klasickými příznaky proteinové a energetické malnutrice, ale také nepříznivým ovlivněním až selháváním imunitních funkcí.

Stále rostoucí počet *in vitro* a *in vivo* experimentálních a klinických studií dokládá, že produkty neenzymatických reakcí, které vznikají při technologickém a kulinárním zpracování potravin mohou hrát významnou roli při vzniku a globálním šíření chronických nesdělných onemocnění. Prokazuje se, že hlavní patogenetický význam mají tzv. konečné produkty pokročilé glykace (AGE, Advanced Glycation End products), lipoxidace (ALE, Advanced Lipoxidation End products), a oxidace proteinů (AOPP, Advanced Oxidation Protein Products), které představují nejdůležitější nutriční složky kumulující se ve vnitřním prostředí organismu v průběhu jeho celého života. V současnosti jsou považovány za nejčastější složky poškozující zdraví a zároveň představující jednu z významných příčin růstu incidence chronických nesdělných nemocí ve všech zemích, které přijaly „západní“ životní styl.

Klíčová slova: chronická neinfekční onemocnění – etiologie, technologizovaná strava, Advanced Glycation End products (AGE), Advanced Lipoxidation End products (ALE), Advanced Oxidation Protein Products (AOPP)

SUMMARY

The recent results of research in the field of nutritional immunology have a wide impact on health protection and promotion-related activities. There is a great deal of evidence showing that the inadequate or lowered nutritional intake is reflected in both protein-energetic malnutrition and immune system disorders.

A growing number of *in vitro*/*in vivo* experimental and clinical studies documents that the products of non-enzymatic reactions formed during technological and culinary processing of food may play a major role in the emergence and global spread of chronic non-communicable diseases.

Evidence mainly points to the pathogenic role of advanced glycation end products (AGE), advanced lipoxidation end products (ALE), and advanced oxidation protein products (AOPP), which represent the most important dietary compounds that accumulate within the internal milieu of an organism over a whole life span. Currently, these factors are regarded as one of a row of causations with strong negative influence on health and the most frequent causative agents of increasing chronic disease burden in all countries which adopt a 'westernized lifestyle'.

Key words: chronic non-communicable diseases – etiology, processed foods, Advanced Glycation End products (AGE), Advanced Lipoxidation End products (ALE), Advanced Oxidation Protein Products (AOPP)

Úvod

Při průmyslovém zpracování potravinových surovin i tepelné přípravě pokrmů a dokonce při procesech úpravy potravin, které mají zvýšit jejich zdravotní bezpečnost, vznikají chemicky pozměněné látky, jež mohou negativně ovlivňovat zdravotní stav. Nutritologové i imunologové jsou stále více přesvědčeni, že právě tyto nízkomolekulární látky, které jsou většinou dále nestravitelné (nepodléhají štěpení trávicími enzymy), přestupují střevní bariéru a aktivují monocytárně-makrofágovou populaci v lymfoidní tkáni asociované se střevem v GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), která představuje největší imunitní orgán organismu člověka. Signály nebezpečí DAMP (Danger Associated Molecular Patterns), které jsou podobné jako PAMP (Pathogen

Associated Molecular Patterns) a MAMP (Microbial Associated Molecular Patterns) rozpoznávány fylogeneticky velmi starými receptory PRR (Patterns Recognition Receptors), což jsou převážně povrchově exprimované TLR (Toll Like Receptors) (1) na buňkách nabízejících antigen APC (Antigen Presenting Cells) (2). Imunogenní signál je dále přenášen přes kaskádu endogenních molekul (alarminů), jako je např. jaderný protein HMGB1 (High Mobility Group Box-1), a dalších nitrobuňčných faktorů na jaderný transkripční faktor kappa B (NFκB, Nuclear Factor κB) (3), který je zodpovědný za aktivaci imunitní odpovědi i neinfekčního zánětu (4). Subakutní, dlouhodobě probíhající zánět může ve svém konečném důsledku vést k trvalejšímu poškození tkání a orgánů a nakonec ke vzniku chronického onemocnění.

Celosvětový nárůst incidence nesdělných chronických nemocí

Nesdělné chronické nemoci představují již po řadu desetiletí hlavní příčinu morbiditu a mortality celosvětově. Podle údajů SZO v roce 2002 zaujímaly 59 % všech onemocnění a v roce 2030 mají stoupnout na 69 %. Navíc je za poslední léta zaznamenáván jejich stále rychlejší nárůst dokonce i v rozvojových zemích. Zdá se, jakoby Západ exportoval chronické nemoci spolu se svým životním stylem, pro který je charakteristický enormní nadbytek a také spotřeba levných zemědělských produktů, hlavně mléčných a obilovin. Malá pozornost je věnována tomu, že nezanedbatelná část populace zejména v méně průmyslově vyspělých zemích nemá toleranci vůči laktóze a glutenu. Dovoz těchto produktů ničí lokální produkci čerstvého ovoce a zeleniny, které jsou zdraví prospěšné pro svůj vysoký obsah antioxidantů a jiných nutričních složek podporujících rozvoj a růst podílu probiotik, zvláště laktobacilů (5).

Radikální změny životních návyků včetně stravování

Způsob života se začal radikálně měnit v době průmyslové revoluce, která nastala v západních zemích v první polovině 19. století. Tato tzv. westernizace životního stylu se vyznačuje velmi omezenou fyzickou aktivitou, vysokou pracovní náročností a sociální nejistotou, které dohromady vyústí do přetrvávajících, komplikovaných a obtížně léčitelných stresových stavů jako je např. chronický únavový syndrom, který byl v roce 2006 na základě nových poznatků a zpřesnění celosvětově uznán za velmi závažné onemocnění (5). Změnil se také způsob výroby a přípravy potravin i stravovací návyky a hlavně došlo k přechodu od neupravované méně energeticky vydatné přirozené stravy na stravu technologicky zpracovávanou a chemicky upravovanou a nebývale vysoce energetickou (glykemický index se zvýšil více jak 100krát) (6, 7).

Pro názornost lze uvést, že zavedení řepného cukru (po napoleonských válkách) se projevilo zvýšením energetického příjmu jen díky sacharóze téměř na jeden milion kJ za rok, které kdyby mělo být kompenzováno, pak by si každý z nás musel dvakrát týdně zaběhnout maraton, jehož energetická náročnost se pohybuje mezi 10 500 až 12 000 kJ. Snížil se obsah n-3 polynenasycených mastných kyselin, přičemž nasycené transmastné kyseliny vzrostly dvojnásobně (v průměru z 20 % na 40 %), změnily se poměrná zastoupení makro- a mikronutrientů (méně draslíku, ale více sodíku), acidobazická rovnováha, a poklesly obsahy vlákniny a antioxidantů rostlinného původu. Už tyto zásadní změny v obsahu nutričních složek a stravovacích zvyklostí mohou do značné míry přispívat k rozvoji chronických nemocí, zejména kardiovaskulárních, neurodegenerativních, obezitě a diabetu 2 (8).

Vznik konečných produktů pokročilé glykace, lipoxidace a proteinoxidace při technologické a kulinární přípravě potravin

K nejběžnějším technologickým způsobům zpracování potravin patří vaření, vaření v páře a dušení. Při pečení, smažení, grilování a také při uzení a sušení dochází v různých potravinových surovinách ke vzniku řady stabilních sloučenin nesoucích cizorodé molekulární konfigurace simulující DAMP a PAMP, které mohou za podmínek dlouhodobého příjmu a také proto, že se v organismu kumulují, vyvolat neadekvátní stimulaci imunity (neinfekční, sterilní zánět), a tak nepříznivě ovlivnit zdravotní stav (viz výše). Rovněž při použití současných technologií zpracování potravin (ionizace, ozařování, mikrovlnné tepelné zpracování a přidávání různých aditiv pro zvýšení skladovatelnosti, vzhledu, barevnosti a chutnosti) vznikají strukturálně různorodé, velmi stabilní sloučeniny, které jsou dlouhodobě deponovány ve tkáních a orgánech (tab. 1). Tyto látky mohou mít závažnější vliv na zdravotní stav, než mají poškozující složky nutrice, které jsou z těla vyloučeny bezprostředně.

K nežádoucím sloučeninám vznikajícím při tepelné přípravě nebo při jiných způsobech zpracování potravin patří polycyklické aromatické uhlovodíky, heterocyklické aminy, akrylamid a transizomery mastných kyselin a také další sloučeniny. Látky vzniklé při neenzymatických reakcích sacharidů s proteiny označil v r. 1987 A. Cerami akronymem AGE (Advanced Glycation End products), tedy konečné produkty pokročilé glykace (7, 9). Podobně byly konečné produkty pokročilé lipoxidace vzniklé při lipoxidačních či lipoperoxidačních procesech nazvány ALE (Advanced Lipoxidation End products) a látky vzniklé oxidací proteinů AOPP (Advanced Oxidation Protein Products).

Před sto lety popsal L. C. Maillard glykační dráhu bílkovin bez účasti enzymů a vyslovil předpoklad, že takto modifikované bílkoviny by mohly mít význam v patogenezi chronických chorob, zejména diabetu 2. typu. Tato hypotéza však vzbudila pozornost poměrně nedávno, až na sklonku 80. let minulého století (tab. 2).

Jako příklad lze jmenovat abnormální, glykovaný hemoglobin HbA1C, který byl objeven S. Rahbarem v roce 1968 v krvinkách diabetiků (10). Trvalo však téměř 40 let, kdy stejný autor popsal HbA1C také u některých onemocnění provázejících stárnutí (11). V devadesátých letech minulého století byly také identifikovány buněčné receptory pro AGE, z nichž největší pozornost je doposud věnována multiligandovému receptoru RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products (12, 13). RAGE přináleží do imunoglobulinové nadrodiny transmembránových molekul. Váže nejen AGE, ale také glykovaný hemoglobin, proteinové molekuly rodiny S100, glykosaminoglykany a amyloid β.

Tab. 1: Hlavní zdroje AGE/ALE/AOPP

Potravina	Technologie přípravy
mléko a mléčné produkty, sušené mléko	pasterace, sterilizace, ozařování, mikrovlny, zrání sýrů
obiloviny, pekařské produkty	pečení*
maso, ryby, masné produkty, konzervy	vaření, pečení*, smažení*, grilování*, uzení, sušení, konzervace, aditiva
ovoce, zelenina	tepelné zpracování, sušení, konzervace, aditiva
káva, čaje, alkohol, vína, mošty, šťávy, limonády, pivo	technologické postupy zpracování surovin a přípravy

*Pro snížení rizika vzniku AGE/ALE/AOPP je důležité dodržovat při pečení, smažení a grilování teploty nepřesahující 170 °C (30)

Tab. 2. Historie objevů konečných produktů pokročilé glykace, lipoxidace a proteinoxidace ve vztahu k chronickým nesdělným chorobám

Rok	Autor	Reakce	Vztah k onemocnění
1912	L. C. Maillard	glykace proteinů	diabetes 2
1968	S. Rahbar	glykace hemoglobinu (HbA1C)	diabetes 2
1984	L. Vaughan	glykace albuminu/proteinoxidace	diabetes 2
1987	H. Vlassarová	glykace/lipoxidace	diabetes 2
1989	E. C. Abraham	glykace krystalinu	diabetes 2
1994	A. M. Schmidtová	receptory pro AGE (RAGE)	cévní endotelie, mononukleární fagocyty
1994	M. A. Smith	glykace/lipoxidace	Alzheimerova choroba
1994	H. Vlassarová	glykace/lipoxidace	glomerulární skleróza
1996	D. R. Sell	glykace kolagenu	stárnutí kolagenu
2002	H. Vlassarová, M. R. Palace	glykace/lipoxidace	boviní spongiformní encefalopatie
2004	T. Chavakis	identifikace RAGE	aktivace NFκB
2005	S. Rahbar	objasnění úlohy HbA1C	diabetes 2

Zdroj: Šíma P. a kol. 2014 (30)

AGE produkty tvoří komplexní, heterogenní a stále se rozrůstající skupinu sloučenin, které vznikají převážně neenzymatickými reakcemi sacharidů s aminokyselinami, peptidy, proteiny a nukleovými kyselinami za vzniku přechodných meziproduktů (tzv. Amadoriho produkty), které v průběhu Maillardovy reakce procházejí komplexními přeměnami jako cyklizací, dehydratací, oxidací, kondenzací, zesíťováním a polymerizací, a vytvářejí již dále nemetabolizovatelné stabilní chemické sloučeniny tzv. Maillardovy produkty. Jako příklady typických AGE lze jmenovat pentosidy, vesperlysin a 3DG-imidizolony. Další AGE produkty jsou popisovány každé 2–3 roky. Rozlišují se nízkomolekulární LMW-AGE (Low Molecular AGE) a vysokomolekulární HMW-AGE (High Molecular AGE) produkty. Bylo prokázáno, že HMW-AGE u diabetiků přispívají ke vzniku katarakty a narušují endoteliální funkce více než LMG-AGE (14, 15).

Prakticky stejné poškozující účinky jako AGE mají i ALE. Jsou to zvláště lipoxidované tuky v mléčných produktech a v mase, jsou-li upravovány tepelně. Typické ALE představují malondialdehydy (MDA), akroleinové addukty lysinu, histidinu a cysteinu (16). Bylo identifikováno mnoho rozličných ALE, v ohnisku největšího zájmu jsou však mimo již zmíněný glykovaný hemoglobin hlavně pentosidy, N^ε-(karboxymethyl)lysin (CML) a N^ε-(karboxyethyl)lysin (CEL). Rozličné AGE/ALE byly už identifikovány v tkáních a krvi pacientů trpících chronickými chorobami v daleko vyšších koncentracích než u zdravých lidí. U hemodialyzovaných pacientů jsou koncentrace volných CML a CEL v plazmě 8 až 22krát vyšší než u zdravých osob (17). Bez ohledu na potravinový zdroj, jsou AGE/ALE vedou k oslabení imunity vyúsťující v chronické záněty a zvýšený sklon k infekčním chorobám, snížení antioxidační ochrany, narušení mechanismů oprav DNA, hromadění toxických látek, a co je nejdůležitější, urychlení nástupu a vývoje různých chronických onemocnění. Glykované proteiny také indukují téměř 50krát více volných radikálů než neglykované (18).

Podobně jako AGE/ALE se v patogenezi řady onemocnění spoluúčastní AOPP (zejména u diabetu 2, aterosklerózy a při selhání ledvin) (19). Zvýšení AOPP signalizuje spíše akutní poškození, zatímco AGE/

ALE změny chronické, závislé na nutričním příjmu (20). Signifikantně zvýšené hodnoty AOPP byly nalezeny u těhotných žen v průběhu 2. trimestru (21). Početné studie rovněž prokazují účast AGE/ALE/AOPP při rozvoji Parkinsonovy choroby (22), amyloidotrické laterální sklerózy, familiární amyloidní polyneuropatie, Downova syndromu, Huntigtonovy choroby (23), mrtvice, Creutzfeld-Jacobovy a Alzheimerovy choroby a také boviní spongiformní encefalopatie (24). Toto onemocnění skotu vykazuje řadu podobností s Alzheimerovou chorobou. Vlassarová a Palace (25) prokázali, že výživová skladba krmiva pro skot se už po delší dobu blíží westernizované stravě. Píce dnes obsahuje daleko větší množství rychle metabolizovatelných karbohydrátů z obilovin, což u skotu vyvolává inzulinovou rezistenci, která byla prokázána u telat krmených mlékem a laktózou, a jak studie uzavírá, kdyby krávy žily dostatečně dlouho, pak by se u nich rovněž projevil diabetes (tab. 3).

Subfebrilie přetrvávající po delší dobu a mírný zánět jsou předchůdci metabolického syndromu, který je spojován s budoucím chronickým onemocněním. Chronická onemocnění jsou provázána zvýšenou expresí genů regulujících oxidační stres. Někteří autoři prokazují, že za indukci této exprese odpovídají nejen RAGE, ale také další receptory pro AGE/ALE/AOPP. RAGE je přednostním převaděčem prozánětových signálů a nedávné práce odhalily, že asociace RAGE s heparansulfátovými proteoglykany a TLR nejenže ovlivňuje migraci makrofágů (26), ale zároveň spouští kaskádu buněčných signálů, které trvale aktivují prozánětový transkripční faktor NFκB jak bylo zmíněno, ale také potlačují kaskádu autoregulačních endogenních funkcí a nastavují tak dlouhotrvající a často permanentní selhání regenerativních procesů, což sumárně vyúsťuje do chronického onemocnění (27). Stále více autorů se přiklání k názoru, že RAGE představuje klíčový patogenetický faktor u chorob, které jsou vyvolány nebo je doprovázejí akutní či chronické zánětové procesy a že v přenosu signálu hraje podobnou úlohu jako TLR rozlišující DAMP/PAMP (28). Zamezí-li se hromadění AGE/ALE/AOPP produktů v organismu, dochází k oslabení zánětových procesů a zlepšení chronického onemocnění (29).

Tab. 3: AGE/ALE/AOPP a chronická nesdělná onemocnění

Onemocnění	Depozice a úloha produktů AGE/ALE/AOPP
alergie a autoimunita	jako neoantigeny
astma, cystická a idiopatická fibróza	narušení oxidačně antioxidační rovnováhy
ateroskleróza kardiovaskulární	váží se na ApoB složku LDL cholesterolu modifikovaný LDL cholesterol je odstraňován daleko pomaleji
diabetes	modifikovaný LDL cholesterol až 4x vyšší glykovaný hemoglobin strukturální a funkční změny ve vaskulatuře sítnice (katarakta), ledvin, kůže (hojení ran) a v kardiovaskulárním systému
gastrointestinální	záněty žaludku, steatóza a cirhóza jater
kožní	nahromadění produktů a vysoká exprese RAGE v elastinu a kolagenu a inhibují proliferaci kožních fibroblastů
nádorová	zvýšená exprese RAGE
neurodegenerativní nemoci: (Alzheimerova, Parkinsona, Huntingtonova, Creutzfeld-Jacobova choroba, Downův syndrom)	hromadění v senilních placích, neurofibrilech, amyloidu
reumatoidní artritida, fibromyalgie	nahromadění produktů a vysoká exprese RAGE v tkáních (šlachy, synovie, chrupavka, kůže, kosti)
urogenitální	nahromadění produktů a vysoká exprese RAGE u diabetických nefropatií
zubní	chronická periodontitida

Zdroj: Šíma P. a kol. 2014 (30)

Ochranné látky v potravinách a jejich význam pro snížení toxicity konečných produktů neenzymatických reakcí

Bylo zmíněno, že AGE/ALE/AOPP vznikají zejména při moderním technologickém ošetření potravin. H. Vlassarová se svými spolupracovníky (25) v letech 2002–2005 prokázala u lidí významnou korelaci mezi těmito produkty nutričního původu a výskytem prozánětových markerů. Pokusy na zvířatech potvrdily, že omezení příjmu produktů glykace v experimentálních dietárních formulích restauruje imunitní funkce oslabené v průběhu chronického onemocnění, zlepšuje některé komplikace např. při vaskulopatii, neuropatii a hojení ran u diabetu. Dietární restrikce AGE má u experimentálních modelů stejný efekt na prodloužení délky života jak kalorická restrikce. Tato pozorování se částečně potvrdila i u diabetiků a lidí s chronickým onemocněním střev nebo ledvin, u kterých se po dietách s nízkými obsahy AGE snížil výskyt prozánětových faktorů (25).

Organismus má k dispozici řadu ochranných mechanismů, které umožňují následky poškozujících AGE/ALE/AOPP omezit, případně jim zabránit, či je zmírnit. Jde o chemické, biochemické a enzymatické procesy, do kterých se komplexně zapojují reakce nespecifické i specifické složky imunity včetně cytokinové sítě.

Ochranné látky jsou rovněž obsaženy v potravě. K nejvýznamnějším nutričním ochranným faktorům snižujícím významnou měrou tvorbu pokročilých konečných produktů neenzymatických reakcí patří látky s antioxidačními účinky, zejména vitaminy E, A, C a D (31). Podobně působí stopové prvky v antioxidačních enzymech jako Zn a Cu v membránové superoxiddismutáze (SOD), Mn a Zn v plazmatické SOD, a Se glutathionperoxidáze. Značnou měrou se na antioxidační ochraně podílejí některé aminokyseliny a peptidy. Příkladem taurin obsažený především v neutrofilech a erytrocytech, sítnici a nervové tkáni (32). Taurin má navíc hypoglykemický efekt (33). Dipeptid karnosin obsahující histidin a β-alanin, snižuje tvorbu malondialdehydu (MDA) a brání lipooxidaci, a tedy snižuje tvorbu ALE

a též i AGE (34). Tripeptid glutathion (γ-glutamylcysteinyl glycine, GSH) je významným faktorem udržujícím rovnováhu buněčných procesů, který zároveň snižuje oxidační stres a redukuje glykaci (31). Dále je možno zmínit karoteny a karotenoidy a přírodní antioxidanty zejména ze skupiny polyfenolů. Hesperidin a naringenin v citrusových plodech, rutin, kvercetin a chalcony v jablcích a v cibuli, myricetin, anthokyaniny a anthokyanininy v bobulovém ovoci, isothiokyanáty, arylisothiokyanáty a indol-3-karbinol v brukvovité zelenině, kapsaicin v paprice a kaempferol v zelí. Řada důležitých ochranných látek je také v koření a jiných bylinách. Z těch nejdůležitějších je možné jmenovat rozmarýn (kyselina rozmarýnová), hřebíček (eugenol), mátu peprnou, šalvěj lékařskou, oregano, tymián, meduňku, nové koření, skořici (kyselina hydroxyskořicová), ale i šišák bajkalský (*Scutellaria baicalensis*) a kurkumu (kurkumeroidy) (8). Přidání vhodného koření k připravovanému pokrmu snižuje tvorbu MDA i AGE a ALE jak bylo prokázáno měřením jejich koncentrací v plazmě a moči sledovaných osob. Stejně tak přiměřená konzumace vína, zvláště červeného, které obsahuje polyfenoly a resveratrol (35), vede poklesu MDA v moči (36). Pití čaje, zejména zeleného, přispívá k vyššímu přívodu epigallocatechingalátu (EGCG) (37), který má rovněž značné antioxidační a antikarcinogenní účinky a podílí se na snižování nepříznivých vlivů AGE a ALE (38).

K ochranným látkám patří rovněž probiotika a prebiotika. Bakterie mléčného kvašení vyvolávající kyslíkové radikály, gluten a některé karcinogenní látky zánět výrazně potlačují a urychlují eliminaci AGE/ALE modifikovaných proteinů a peptidů z potravin ještě před jejich resorpcí v trávicím traktu. Jednou z příčin nebývalého růstu incidence chronických nesdělných onemocnění v důsledku nutričních změn je narušení funkcí přirozené imunity. Protože mnohé nežádoucí změny v organismu, ať již aterogenní nebo onkogenní probíhají za účasti zánětových procesů, má předcházení zánětu a jeho utlumení už v počátečních fázích stěžejní význam pro prevenci chronických onemocnění. Vlákna, anti-

oxidanty a do určité míry i PUFA mají příznivý vliv na přirozenou imunitu a zvyšují účinnost zejména imunity antiinfekční (6). Sacharóza, škrob, některé peptidy (gluten) včetně dalších chemikálií obsažených v technologizovaných potravinách (barviva, farmaceutika, antibiotika) účinnost antiinfekční imunity snižují. Platí to také o transmastných kyselinách a nasycených tucích. Tyto substance suprimují aktivitu makrofágů, baktericidní a cytotoxické funkce lymfoidních buněk a podporují Th₂ odpověď oproti Th₁, jak prokázali už před mnoha lety K. Roszkowský (38) a G. Pulverer (39). Všechny alterace imunitního systému vyvolané složkami takto ošetřených potravin připravují terén pro vznik chronických chorob jako je diabetes 2. typu, reumatoidní artritida a některá nádorová onemocnění (40).

Úloha produktů neenzymatických reakcí v průběhu stárnutí

Koncentrace neenzymaticky modifikovaných substancí ve tkáních roste s věkem i u zdravých lidí, ale u chronických onemocnění jsou nezdědka mnohem vyšší, což je spojeno s vyšší aktivací RAGE, jak je u těchto chorob prokazováno. Nejznámější depot abnormálních proteinů provázející některá chronická onemocnění je amyloid. Nevratné změny vyvolané AGE/ALE/AOPP způsobují funkční omezení nebo dokonce úplnou ztrátu funkčnosti hlavně molekul vyznačujících se dlouhou životností jako jsou kolagen, elastin, myelin a krystalin. U kolagenu, elastinu a myelinu jde o postupnou ztrátu pružnosti příslušných tkání v průběhu stárnutí, tedy zvýšenou nepohyblivost kloubů, pokles svalové výkonnosti a snížení elasticity cév vedou k zvýšení systolického a snížení diastolického tlaku. Změny krystalinu v oční čočce mají za následek sníženou zrakovou ostrost, zákal a omezení akomodace. Produkty neenzymatických reakcí mají rovněž účinky na endoteliální buňky a pericyty, stimulují jejich růst, interagují s RAGE a aktivují prozánětlivý transkripční faktor NFκB, indukují vaskulární endoteliální růstový faktor VEGF, stimulují syntézu inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1) a inhibují produkci prostacyklinů. Všechny tyto procesy jsou ovlivňovány nejen poměrem oxidantů a antioxidantů, ale ve velké míře také podléhají regulaci hormonů, obzvláště růstovými a sexuálními. Např. 17β-estradiol signifikantně zvyšuje hladinu proteinů a mRNA pro RAGE v endoteliálních buňkách kapilár, což vysvětluje časté zhoršení vaskulopatických změn a retinopatie pozorované v průběhu těhotenství u diabetiček. Účinek tohoto hormonu a potlačení produkce mRNA pro RAGE lze zrušit podáním antiestrogenů např. 4-OH tamoxifenem. To vysvětluje spojitost průmyslově zpracovávaného kravského mléka, které samo o sobě obsahuje nejen relativně vysoké koncentrace AGE/ALE, estrogenů (včetně 17β-estradiolu), s řadou chronických nesdělných nemocí (alergie, kardiovaskulární nemoci, diabetes, Parkinsonova choroba a různé nádorové choroby) (40).

Závěr

Lze konstatovat, že AGE/ALE/AOPP produkty vznikají víceméně při všech technologických postupech zpracování potravinových surovin i při kulinární přípravě stravy. Z hlediska zdravotní závadnosti těchto produk-

tů by bylo žádoucí, aby nešetrné technologie byly nahrazeny novými, při kterých by byly maximálně omezeny neenzymatické procesy. Při výrobě potravin by se rovněž mělo stát imperativem používat takové technologie, při kterých se neničí látky s antioxidačními účinky, které v organismu podporují aktivitu ochranných procesů a zesilují účinek protizánětlivých faktorů. Dodržování takovýchto postupů by mělo být úkolem jak biomedicínského výzkumu v oblasti hygieny výživy, tak systematického hygienického dozoru ze strany veřejného zdravotnictví.

Je třeba mít na paměti, že AGE/ALE/AOPP mohou představovat jednu ze závažných příčin nárůstu incidence chronických onemocnění ve všech rozvinutých zemích, jejichž obyvatelstvo už konzumuje převážně průmyslově zpracovávané a chemicky či termicky upravované potraviny. Proto při posuzování zdravotní vhodnosti potravin a doporučování skladby přijímané stravy by měli příslušní odborníci, lékaři, dietologové a nutriční poradci hodnotit nejen vyváženost složek nezbytných pro zdraví, jako jsou vitaminy, stopové prvky, vláknina apod., ale také přítomnost a množství látek, které v dlouhodobém výhledu mohou zdraví ohrožovat. Dnes je již jisté, že dodržování výše zmíněných kritérií by mohlo v nezanedbatelné míře přispět k omezení současného epidemického růstu incidence chronických nesdělných onemocnění významně zatěžujících financování zdravotnictví a současně přispět ke zlepšení kvality života prodloužením počtu let prožitých ve zdraví.

Poděkování

Tento článek vznikl v rámci aktivit podporovaných projekty PRV/OUK-P28/1LFI/6 a RVO61388971.

LITERATURA

1. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 1997 Oct 31;91(3):295-8.
2. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.
3. Lenardo MJ, Baltimore D. NF-kappa B: a pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific gene control. *Cell*. 1989 Jul 28;58(2):227-9.
4. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Yamamoto Y, Yamamoto H. Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia*. 1998 Dec;41(12):1435-41.
5. Šíma P. Chronický únavový syndrom. *Interní Med Praxi*. 2010;12(9):419-23.
6. Šíma P, Turek B, Bencko V. Nutriční imunologie: modulace imunity složkami potravy. *Prakt Lék*. 2013;93(4):158-62.
7. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am*. 1987 May;256(5):90-6.
8. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFκB, cyclooxygenase-2, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006 Jan-Feb;30(1):45-51.
9. Pokupec R, Kalauz M, Turk N, Turk Z. Advanced glycation endproducts in human diabetic and non-diabetic cataractous lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 May;241(5):378-84.
10. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta*. 1968 Oct;22(2):296-8.

11. Rahbar S. The discovery of glycated haemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1043:9-19.
12. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(2):251-6.
13. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect.* 2004 Nov;6(13):1219-25.
14. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442.
15. Svačina Š. Metabolický syndrom a diabetes 2. typu. In: Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton; 2008. p. 19-31.
16. Maeshima T, Honda K, Chikazawa M, Shibata T, Kawai Y, Akagawa M, et al. Quantitative analysis of acrolein-specific adducts generated during lipid peroxidation-modification of proteins in vitro: identification of N(ϵ)-(3-propanal) histidine as the major adduct. *Chem Res Toxicol.* 2012 Jul 16;25(7):1384-92.
17. Agalou S, Ahmed N, Dawney A, Thornalley PJ. Removal of advanced glycation end products in clinical renal failure by peritoneal dialysis and haemodialysis. *Biochem Soc Trans.* 2003 Dec;31(Pt 6):1394-6.
18. Bengmark S. Advanced glycation and lipoxidation end products-amplifiers of inflammation: the role of food. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007 Sept-Oct;31(5):430-40.
19. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by advanced glycosylation end-products: role in atherosclerosis. *Exp Physiol.* 1997 Mar;82(2):327-37.
20. Selmeçci L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? *Free Radic Res.* 2011 Oct;45(10):1115-23.
21. Kalousová M, Škrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2002;51(6):597-604.
22. Castellani R, Smith MA, Richey PJ, Petty G. Glycoxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Brain Res.* 1996 Oct 21;737(1-2):195-200.
23. Ma L, Nicholson LF. Expression of the receptor for advanced glycation end products in Huntington's disease caudate nucleus. *Brain Res.* 2004 Aug 20;1018(1):10-7.
24. Frey J. Bovine spongiform encephalopathy: are the cows mad or full of carbohydrates. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Feb;40(2):101-3.
25. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Intern Med.* 2002 Feb;251(2):87-101.
26. Qin Q, Niu J, Wang Z, Xu W, Qiao Z, Gu Y. Heparanase induced by advanced glycation end products (AGEs) promotes macrophage migration involving RAGE and PI3K/AKT pathway. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Feb 26;12:37.
27. Xu D, Young J, Song D, Esko JD. Heparan sulphate is essential for high mobility group protein 1 (HMGB1) signaling by the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Biol Chem.* 2011 Dec 2;286(48):41736-44.
28. Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Tumova S, Rauvala H. RAGE-mediated cell signaling. *Methods Mol Biol.* 2013;963:239-63.
29. Lin L. RAGE on the Toll Road? *Cell Mol Immunol.* 2006 Oct;3(5):351-8.
30. Šíma P, Turek B, Bencko V. Prozářetové složky nutrice jako jedna z příčin rostoucí incidence chronických nesdělných nemocí? *Prakt Lék.* 2014;94(1):32-7.
31. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidant food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1043:440-51.
32. Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001 Sep-Oct;17(5):330-46.
33. Gorelik S, Ligumsky M, Kohen R, Kanner J. A novel function of red wine polyphenols in humans: prevention of absorption of cytotoxic lipid peroxidation products. *FASEB J.* 2008 Jan;22(1):41-6.
34. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine. *Acta Physiol Scand.* 2004 Jul;181(3):297-303.
35. Hille-Rehfeld A. Carnosine - an endogenous antioxidant and tissue protective factor. *Med Monatsschr Pharm.* 2006 Sep;29(9):337-8. (In German.)
36. Lee SJ, Lee KW. Protective effect of (-)-epigallocatechin gallate against advanced glycation endproducts-induced injury in neuronal cells. *Biol Pharm Bull.* 2007 Aug;30(8):1369-73. Erratum in: *Biol Pharm Bull.* 2007 Dec;30(12):2412.
37. Biesalski HK. Polyphenols and inflammation: basic interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 Nov;10(6):724-8.
38. Roszkowski K, Ko HL, Beuth J, Ohshima Y, Roszkowski W, Jelaszewicz J, et al. Intestinal microflora of BALB/c-mice and function of local immune cells. *Zentralbl Bakteriell Microbiol Hyg A.* 1988 Nov;270(1-2):270-9.
39. Pulverer G, Beuth J, Roszkowski W, Burrichter H, Roszkowski K, Yassin A, et al. Bacteria of human physiological microflora liberate immunomodulating peptides. *Zentralbl Bakteriell.* 1990 Apr;272(4):467-76.
40. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens.* 2003 Jan;21(1):3-12.

*Došlo do redakce: 26. 2. 2014
Přijato k tisku: 22. 10. 2014*

*Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.
Ústav hygieny a epidemiologie 1, LF UK v Praze
Studničkova 7
128 00 Praha 2
E-mail: vladimir.bencko@lf1.cuni.cz*