



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ



ΚΟΝΤΟΛΑΙΜΗ ΑΝΤΡΗ 15043

ΧΑΡΙΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ 14404

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΧΟΥΧΟΥΛΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΑΘΗΝΑ 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΧΟΥΧΟΥΛΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

2. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ

3. ΣΤΡΑΤΗ ΕΙΡΗΝΗ

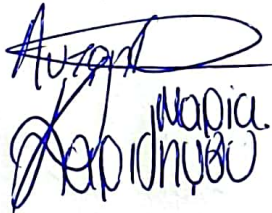
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Χαριτολαίμη Άντρον Χαριδομήλου Μαρία
του Χαρίτου Κώστα, με αριθμό μητρώου 13043, 14404
φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Τεχνολογίας Τροφίμων
του Τμήματος Επιστήμη και Τεχνολογία Τροφίμων, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα


Μαρία
Χαριδομήλου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την επιβλέπουσα της πτυχιακής εργασίας μας Δρ. Χούχουλα Δήμητρα για την πολύτιμη βοήθεια, ενθάρρυνση και καθοδήγηση της κατά τη διάρκεια της δουλειάς μας. Επίσης θέλουμε να ευχαριστήσουμε τις οικογένειες μας για την αμέριστη συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	10
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.1. ΣΤΟΧΟΣ	11
1.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	11
2. ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΕΝΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	14
2.1 ΓΕΝΙΚΑ	14
2.2 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ	14
2.3 ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ (ROS)	15
2.4 ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΖΩΤΟΥ (RNS)	17
2.5 ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΘΕΙΟΥ (RSS)	18
2.6 ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟΥ (RCS)	19
2.7 ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΣΕΛΗΜΙΟΥ(RSES)	22
2.8 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	22
3.ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	27
2.1. ΓΕΝΙΚΑ	27
3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	28
3.3 ΒΑΣΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΜΗ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	31
3.3.1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ C	31
3.3.2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ E	33
3.3.3 ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ	34
3.3.4 ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΗ	37

3.3.5 ΦΑΙΝΟΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ	39
3.4 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ	41
4. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΥΓΕΙΑ	42
3.1. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	43
3.2. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	48
3.3. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	52
3.4 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	55
3.5 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	57
3.6 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	59
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ	62
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	66

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Αντιδράσεις ελεύθερων ριζών με κυτταρικά συστατικά και οι επιπτώσεις τους.....	23
Εικόνα 2: Αντίδραση της ρίζας υδροξυλίου με τη γουανίνη.....	25
Εικόνα 3: Αντίδραση ρίζας υδροξυλίου με το σάκχαρο βάσης.....	25
Εικόνα 4: Ταξινόμηση αντιοξειδωτικών ουσιών με κριτήρια την προέλευση, τη διαλυτότητα στο νερό και το μοριακό βάρος των μορίων.....	30
Εικόνα 5: Συντακτικός τύπος της βιταμίνης C ή ασκορβικό οξύ.....	31
Εικόνα 6: Συντακτικοί τύποι τοκοφερολών και τοκοτριενολών.....	33
Εικόνα 7: Γλουταθειόνη.....	35
Εικόνα 8: Δομή των καροτενοειδών.....	38

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Κυριότερες ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS)	17
Πίνακας 2: Σύνοψη τροφίμων πλούσιων στα βασικότερα αντιοξειδωτικά συστατικά.....	41

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων και ασθενειών στον ανθρώπινο οργανισμό έχει γίνει πλέον αποδεκτός, αφού συσχετίζεται και με την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης, το εγκεφαλικό, αλλά και τον καρκίνο. Σε μια εποχή όπου το ολοένα και αυξανόμενο άγχος, καθώς και πολλοί άλλοι οξειδωτικοί παράγοντες επηρεάζουν αρνητικά την υγεία, αποτελεί επιτακτική ανάγκη για την αντιστάθμιση όλων αυτών των επιπτώσεων. Για αυτό τον λόγο, η ευεργετική επίδραση των αντιοξειδωτικών στη διατήρηση της υγείας του ανθρώπου έχει γίνει ένα σημαντικό θέμα που έχει απασχολήσει πολλούς επιστήμονες σε όλο τον κόσμο την τελευταία δεκαετία. Ως εκ τούτου, η παρούσα εργασία έχει ως στόχο τη σύνθεση της παρούσας γνώσης όσον αφορά την επίδραση των αντιοξειδωτικών ουσιών που βρίσκονται στα τρόφιμα στον ανθρώπινο οργανισμό και συγκεκριμένα σε ορισμένες επιλεγμένες ασθένειες του ανθρώπου (καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, διαβήτη). Συνεπώς μέσω της έρευνας αυτής συμπεραίνεται ότι τα αντιοξειδωτικά είναι σημαντικά όσον αφορά την ικανότητά τους να προστατεύουν από την οξειδωτική βλάβη των κυττάρων, για αυτό είναι απαραίτητη η πρόσληψη αντιοξειδωτικών, μέσω της διατροφής, για την θωράκιση του οργανισμού ενάντια στο οξειδωτικό στρες. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο άνθρωπος να καταναλώνει ποικιλία τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως φρούτα, λαχανικά, χυμοί, τσάι κ.ά., διότι το καθένα από αυτά παρέχει πληθώρα διαφορετικών ουσιών που τον βοηθούν στη μάχη κατά των ελευθέρων ριζών και στη διατήρηση της καλής υγείας των κυττάρων του, ενώ τον προστατεύουν από τον κίνδυνο εμφάνισης εκφυλιστικών ασθενειών, καρκίνου, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων.

Λέξεις κλειδιά: αντιοξειδωτικά, οξειδωτικό στρες, βιταμίνη C, βιταμίνη E, καροτενοειδή, πολυφαινόλες

Abstract

The role of oxidative stress in the occurrence of chronic diseases and illnesses in the human body has now become accepted, as it is associated with the occurrence of diabetes, hypertension, stroke and cancer. At a time when increasing stress, as well as many other oxidizing factors are adversely affecting health, it is imperative to compensate for all these effects. For this reason, the beneficial effect of antioxidants on maintaining human health has become an important issue that has preoccupied many scientists around the world over the past decade. Therefore, the present work aims to synthesize the present knowledge regarding the effect of antioxidants found in food in the human body and in particular in certain selected human diseases (cardiovascular disease, cancer, diabetes). Therefore, through this research, it is concluded that antioxidants are important in terms of their ability to protect against oxidative damage to cells, so it is necessary to take antioxidants, through diet, to shield the body against oxidative stress. It is especially important for a person to consume a variety of foods rich in antioxidants, such as fruits, vegetables, juices, tea, etc., because each of them provides a variety of different substances that help him fight free radicals and maintain good while protecting it from the risk of degenerative diseases, cancer, diabetes and cardiovascular disease.

Keywords: antioxidants, oxidative stress, vitamin C, vitamin E, carotenoids, polyphenols

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Στόχος

Διάφορες μελέτες που σχετίζονται με τις ελεύθερες ρίζες, το οξειδωτικό στρες και την αντιοξειδωτική δράση των τροφίμων αποκαλύπτουν τον ευεργετικό ρόλο του αντιοξειδωτικού κατά διαφορετικών ασθενειών. Ως εκ τούτου, η παρούσα εργασία έχει ως στόχο τη σύνθεση της παρούσας γνώσης όσον αφορά την επίδραση των αντιοξειδωτικών ουσιών που βρίσκονται στα τρόφιμα στον ανθρώπινο οργανισμό και συγκεκριμένα σε ορισμένες επιλεγμένες ασθένειες του ανθρώπου (καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, διαβήτης).

1.2 Διατροφή και οξειδωτικό στρες

Η διατροφή είναι ένας από τις σημαντικότερες και τροποποιήσιμες παραμέτρους που εμφανίζουν άμεσο αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία. Σε μια εποχή όπου το ολοένα και αυξανόμενο άγχος, η ακτινοβολία, το κάπνισμα καθώς και πολλοί άλλοι οξειδωτικοί παράγοντες επηρεάζουν αρνητικά την υγεία, αποτελεί επιτακτική ανάγκη για την αντιστάθμιση όλων αυτών των επιπτώσεων. Για αυτό τον λόγο, η ευεργετική επίδραση των αντιοξειδωτικών στη διατήρηση της υγείας του ανθρώπου έχει γίνει ένα σημαντικό θέμα που έχει απασχολήσει πολλούς επιστήμονες σε όλο τον κόσμο την τελευταία δεκαετία.

Συγκεκριμένα, τα τελευταία χρόνια, τα αντιοξειδωτικά έχουν γίνει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά του διατροφικού κόσμου. Τα αντιοξειδωτικά θεωρούνται σημαντικά όσον αφορά την ικανότητά τους να προστατεύουν από την οξειδωτική βλάβη των κυττάρων. Η οξείδωση είναι μια φυσιολογική αντίδραση κατά την οποία παράγονται οι ελεύθερες ρίζες, όταν τα σταθερά άτομα χάνουν τα ηλεκτρόνια τους. Ελεύθερες ρίζες

μπορούν να παραχθούν στον ανθρώπινο οργανισμό κατά τη δραστηριοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, και από την έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση, σε τοξικές ουσίες, ακτινοβολία και στο κάπνισμα. Οι ελεύθερες ρίζες είναι ασταθείς ουσίες, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν με τη σειρά τους στην παραγωγή περισσότερων ελεύθερων ριζών. Η διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών ονομάζεται «οξειδωτικό στρες».

Έτσι, για παράδειγμα, η υπεργλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη και ο λιπώδης ιστός στην παχυσαρκία μπορούν να πυροδοτήσουν το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες, με τη σειρά του δύναται να μειώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να ευνοήσει μια φλεγμονώδη κατάσταση που παράγει μόρια προσκόλλησης. Το οξειδωτικό στρες και τα μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules)¹, μπορούν να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, που τελικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο (Avila-Escalante et al., 2020).

Διάφορες έρευνες υποδεικνύουν ότι πολλά ενδογενή και εξωγενή αντιοξειδωτικά χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών και την προστασία του σώματος από τις ελεύθερες ρίζες διατηρώντας την οξειδοαναγωγική ισορροπία. Για παράδειγμα οι Singh et al. (2017) ανέφεραν ότι τα αντιοξειδωτικά έχουν μεταβεί από τα «Miracle Molecules» στα «Marvelous Molecules» και τέλος στα «Physiological Molecules» τα οποία παίζουν ζωτικό ρόλο στις μεταβολικές οδούς και προστατεύουν τα κύτταρα. Ωστόσο, πρόσφατα αντικρουόμενα στοιχεία ανάγκασαν τους επιστήμονες να εμβαθύνουν προκειμένου να διερευνήσουν το ρόλο των αντιοξειδωτικών, καθώς οι αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών έχουν εμπλακεί σε κάθε ανθρώπινη παθολογική κατάσταση που περιλαμβάνει νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η νόσος του Πάρκινσον, η σκλήρυνση κατά πλάκας, αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, απώλεια μνήμης, κατάθλιψη και καρδιαγγειακές παθήσεις όπως

¹ Μόρια προσκόλλησης: Η αρχική συγκρότηση των ιστών των πολυκύτταρων οργανισμών, η ανάπτυξη, η φυσιολογική λειτουργία τους και η διατήρηση της αρχιτεκτονικής τους ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που πραγματοποιούνται είτε μεταξύ κυττάρων (cell-cell), είτε μεταξύ κυττάρων και στοιχείων της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix). Τα μόρια προσκόλλησης μεσολαβούν σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις βλ. <http://www.mednet.gr/archives/2008-sup2/pdf/7.pdf>

αθηροσκλήρωση, ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή υπερτροφία, υπέρταση, σοκ και τραύμα.

Η κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και πολυφαινόλες αυξάνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος και μειώνει τους δείκτες οξειδωτικού στρες σε άτομα με διαβήτη, παχυσαρκία, υπέρταση και υπερτριγλυκεριδαιμία. Επιπλέον, η απώλεια βάρους που προκαλείται από θερμιδικό περιορισμό με ή χωρίς άσκηση αυξάνει την ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι ο συνδυασμός μιας υποθερμιδικής δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και πολυφαινόλες θα έχει μεγαλύτερο αποτέλεσμα. Άλλες διατροφικές αλλαγές με αντιοξειδωτική δράση, όπως η αντικατάσταση της φυτικής πρωτεΐνης από ζωική ή η προσθήκη φυτικών ινών, μπορεί να συνοδεύονται από αλλαγές στη μικροχλωρίδα (Avila-Escalante et al., 2020).

2. ΕΝΕΡΓΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΕΝΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

2.1 Γενικά

Ο Sies το 1985 επινόησε τον όρο «οξειδωτικό στρες» για να περιγράψει την ανισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών μορίων και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών υπέρ του πρώτου, που οδηγεί σε διακοπή του σήματος και του οξειδοαναγωγικού ελέγχου ή/και μοριακής βλάβης.

Τα μόρια που εμπλέκονται στο οξειδωτικό στρες περιλαμβάνουν οι ενεργές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species - ROS), οι ενεργές μορφές αζώτου (reactive nitrogen species - RNS), οι ενεργές μορφές θείου (reactive sulfur species - RSS), οι ενεργές μορφές καρβονυλίου (reactive carbonyl species - RCS) και τα αντιδραστικά είδη σεληνίου (reactive selenium species - RSeS), τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν ελεύθερες ρίζες ή μη ελεύθερες. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες έχουν συσχετιστεί με το οξειδωτικό στρες αυξάνοντας την παραγωγή ROS . Έτσι, έχει δημιουργηθεί μια σχέση προσθετικής επίδρασης όπου το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονώδης διαδικασία συμπεριφέρονται συμβιωτικά (Avila-Escalante et al., 2020).

2.2 Ελεύθερες ρίζες

Με τον όρο ρίζα στην χημεία εννοούμε μια ομάδα ατόμων τα οποία συμπεριφέρονται ως μια ενιαία μονάδα. Ως ελεύθερη ρίζα ορίζεται κάθε άτομο ή μόριο που διαθέτει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική του στιβάδα, και είναι εξαιρετικά ασταθή και ευαίσθητα σε αντιδράσεις. Η ιδιότητα αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ισχυρή τάση των ελεύθερων ριζών να αποσπούν ηλεκτρόνια από γειτονικά μόρια, μετατρέποντας τα επίσης σε ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα να δημιουργείται μια αλυσίδα με καταστρεπτικές συνέπειες, λόγω της ανεξέλεγκτης οξειδωτικής τους δράσης (Oroian & Escriche, 2015).

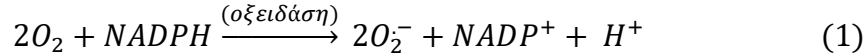
Ο τρόπος δημιουργίας των ελεύθερων ριζών σε έναν ανθρώπινο οργανισμό γίνεται μέσω βιολογικών διαδικασιών ή από εξωτερικούς παράγοντες. Οι βασικότεροι εξωτερικοί παράγοντες δημιουργίας ελευθέρων ριζών περιλαμβάνουν για παράδειγμα τον καπνό του τσιγάρου, τις ακτίνες-Χ, την υπεριώδη ακτινοβολία, τα φάρμακα, χημικά προϊόντα καθώς επίσης οι ατμοσφαιρικοί ρύποι όπως το όζον και τα νιτροξειδία.

Ένας αριθμός μεταβολικών διαδικασιών του ανθρώπινου σώματος αποτελεί επίσης πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών και περιλαμβάνουν (Oroian & Escriche, 2015):

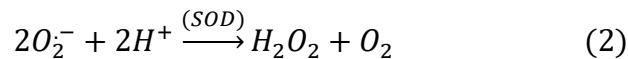
- Την παραγωγή ελευθέρων ριζών σουπεροξειδίου, ως παραπροϊόν κατά τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων των κυττάρων. Κατά τη διαδικασία αυτή ορισμένα ηλεκτρόνια ξεφεύγουν από τα μόρια που μεταφέρουν τα ηλεκτρόνια στην αναπνευστική αλυσίδα και περνούν στο οξυγόνο ανάγοντας το σε σουπεροξειδίο.
- Τη φυσιολογική δράση οξειδωτικών ενζύμων (π.χ. λιποξυγονάσες), κατά την οποία παράγονται ελεύθερες ρίζες ως παραπροϊόντα των ενζυμικών αντιδράσεων.
- Την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου, οι οποίες είναι και οι πλέον δραστικές, με χημικές αντιδράσεις παρουσία μεταλλικών ιόντων.
- Την παραγωγή ελευθέρων ριζών ως μέρος της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Ορισμένα από τα κύτταρα του συστήματος αυτού παράγουν ελεύθερες ρίζες για να εξουδετερώσουν βακτήρια εισβολείς. Σε περιπτώσεις που η διαδικασία αυτή είναι εκτός ελέγχου, όπως συμβαίνει με τις αυτοάνοσες ασθένειες, μερικές ελεύθερες ρίζες που παράγονται προκαλούν βλάβες στα ίδια μας τα κύτταρα.

2.3 Ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS)

Ειδικότερα, η δημιουργία ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) ξεκινάει με την ταχεία απορρόφηση οξυγόνου που ενεργοποιεί την οξειδάση NADPH και οδηγεί στην παραγωγή ρίζας ανιόντων σουπεροξειδίου (O_2^-).



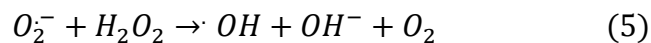
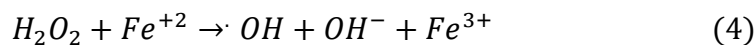
Το ανιόν σουπεροξειδίου μετατρέπεται σε υπεροξειδίο του υδρογόνου, παρουσία του ενζύμου υπεροξειδίου της δισμουτάσης (superoxide dismutase - SOD):



Επίσης, ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) μπορούν να δημιουργηθούν και από τη δράση του ενζύμου μυελοϋπεροξειδάση (myeloperoxidase - MPO), το οποίο υπάρχει στους κυτταροπλασματικούς κόκκους ουδετερόφιλων. Παρουσία του ιόντος χλωρίου, το οποίο είναι βρίσκεται διάσπαρτο στον οργανισμό, το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) μετατρέπεται σε υποχλωριώδες οξύ (HOCl), το οποίο αποτελεί έναν ισχυρό οξειδωτικό και αντιμικροβιακό παράγοντα.



Ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) παράγονται επίσης από ανιόντα σουπεροξειδίου (O₂⁻) και υπεροξειδίο του υδρογόνου μέσω των αντιδράσεων Fenton (4) και των αντιδράσεων Haber-Weiss (5) :



(Nimse & Pal, 2015)

Ορισμένα από τα μόρια που αναφέρονται, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), το οργανικό υδρούπεροξειδίο (RO₂H), το απλό μοριακό οξυγόνο (O₂) και το

υποχλωριώδες οξύ (HClO), δεν είναι ελεύθερες ρίζες, αλλά είναι πολύ αντιδραστικά και ασταθή μόρια και θεωρούνται ότι ανήκουν στις ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) είναι (Avila-Escalante et al., 2020).

Οι κυριότερες ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) διακρίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Κυριότερες ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS)

Σύμβολο	Ονομασία
$^1\text{O}_2$	Singlet οξυγόνο
O_2^-	Ανιόν σουπεροξειδίου
$\cdot\text{OH}$	Ρίζα υδροξυλίου
$\text{RO}\cdot$	Αλκοξυλική ρίζα
$\text{ROO}\cdot$	Υπεροξειδική ρίζα
H_2O_2	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
LOOH	Λιπιδικό υδροϋπεροξείδιο

Πηγή: Nimse & Pal, 2015

2.4 Ενεργές Μορφές αζώτου (RNS)

Ορισμένες ενώσεις και ελεύθερες ρίζες αν και περιέχουν οξυγόνο θεωρούνται ότι είναι ενεργές μορφές αζώτου (Reactive sulfur species - RNS), όπως μονοξείδιο του αζώτου ($\text{NO}\cdot$), διοξείδιο του αζώτου ($\text{NO}_2\cdot$), νιτρώδες (NO_2^-), ανιόν νιτροξυλίου (NO^-), υπεροξυνιτρώδες ανιόν (ONOO^-), υπεροξυνιτρικό ανιόν (O_2NOO^-) και το νιτροϋπεροξυανθρακικό (ONOOCO^-) (Avila-Escalante et al., 2020).

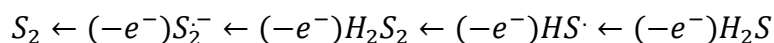
Οι RNS παράγονται επίσης σε φυτά, αν και τα συστήματα παραγωγής δεν έχουν ακόμη πλήρως χαρακτηριστεί. Το μονοξείδιο του αζώτου ($\text{NO}\cdot$) έχει μια σημαντική

λειτουργία ως βασικό μόριο σηματοδότησης στην ανάπτυξη, την ανάπτυξη και τη γήρανση των φυτών, και το RNS, όπως το ROS, παίζει επίσης σημαντικό ρόλο ως μόρια σηματοδότησης στην απόκριση στο περιβαλλοντικό (αβιοτικό) στρες. Ομοίως, το NO· είναι βασικός μεσολαβητής, σε συνεργασία με το ROS, στην αμυντική απόκριση σε επιθέσεις παθογόνων στα φυτά. Το ROS και το RNS έχουν αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν όλο και πιο σημαντικό ρόλο στη βιολογία και την ιατρική (Del Rio, 2015).

2.5 Ενεργές Μορφές Θείου (RSS)

Οι ενεργές μορφές θείου (Reactive sulfur species - RSS) περιλαμβάνουν τις διάφορες μορφές κυστεΐνης και μεθειονίνης, καθώς και ορισμένες ενώσεις χαμηλής μοριακής μάζας, όπως η γλουταθειόνη ή η τρυπανοθειόνη ή η μυκοθειόλη (Sies et al., 2017)

Τα προϊόντα της διαδοχικής οξειδωσης του υδρόθειου (H_2S) με ένα ηλεκτρόνιο αντικατοπτρίζουν χημικά αυτά της αναγωγής του O_2 , και παράγουν κατά σειρά, τη ρίζα θειουλίου ($HS\cdot$), το υπερθειούχο υδρογόνο (H_2S_2), τη ρίζα υπερθειούχου ($H_2S_2\cdot^-$ «υπερθειούχο») και μοριακό θείο (S_2 ή S_n , όπου $n = 2-8$). Δηλαδή



Οι ομοιότητες μεταξύ ενεργών μορφών οξειδόνου (ROS) και ενεργών μορφών θείου (RSS) είναι εντυπωσιακές (DeLeon et al., 2016).

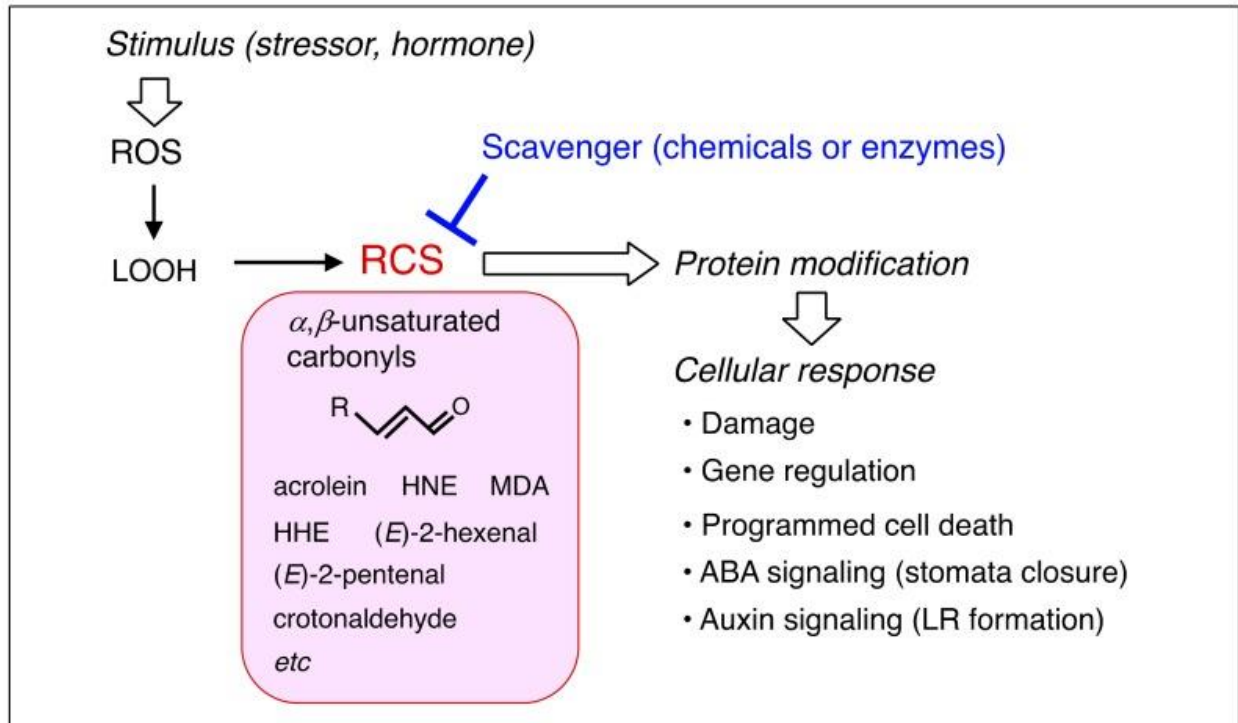
1. Τόσο οι ROS όσο και οι RSS παράγονται ενδογενώς στο κυτταρόπλασμα και, ίσως το πιο σημαντικό, στο μιτοχόνδριο.
2. Η εκτιμώμενη παραγωγή ιστών ROS και RSS είναι παρόμοια.
3. Τα H_2O_2 και H_2S_2 είναι τα πιο πιθανά τμήματα σηματοδότησης των ROS και RSS, αντίστοιχα.
4. Τόσο το H_2O_2 όσο και το H_2S_2 σηματοδοτούν μέσω των ευαίσθητων στην οξειδοαναγωγή πρωτεϊνών κυστεϊνών και ενεργοποιούν κοινούς τελεστές. Ωστόσο, σε αντίθεση με το

H₂O, το H₂S είναι επίσης ένα ενεργό είδος ή μπορεί να λειτουργήσει ως ένα. Σε άμεσες συγκρίσεις, το RSS φαίνεται πιο αποτελεσματικό από το ROS στην αδρανοποίηση της φωσφατάσης και του ομόλογου τενσίνης (tensin) και οι προκαταρκτικές μελέτες έχουν δείξει ότι το RSS μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα με ROS όταν χρησιμοποιούνται ηλεκτρόδια αμπερομέτρου ή ευαίσθητη στην οξειδοαναγωγή πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη .

2.6 Ενεργές μορφές καρβονυλίου (RCS)

Οι ενεργές μορφές καρβονυλίου (Reactive carbonyl species - RCS) περιλαμβάνουν διάφορες μορφές μεταβολικά δημιουργούμενων αλδεΐδων και ηλεκτρονικά διεγερμένων (τριπλής) καρβονυλίων (Sies et al., 2017) .

Μία από τις πιο πρόσφατες απόψεις υποστηρίζει ότι μια ομάδα α,β-ακόρεστων καρβονυλικών ενώσεων («καρβονύλια» είναι μια κοινή ονομασία αλδεΐδων και κετονών και «α,β-ακόρεστα» είναι για ο διπλός δεσμός C=C συζευγμένος με τον διπλό δεσμό καρβονυλίου) που προέρχονται από υπεροξειδία λιπιδίων (LOOH) μεσολαβεί στις πρωτεΐνες-στόχου για το ROS. Η σκέψη πίσω από αυτή τη θέση είναι ότι οι ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) παράγονται συχνά σε στενή γειτνίαση με μεμβράνες σε ζωντανά κύτταρα και επομένως, τα λιπίδια της μεμβράνης είναι τα πιο άμεσα και άφθονα μόρια-στόχοι του ROS (Mano et al., 2019).



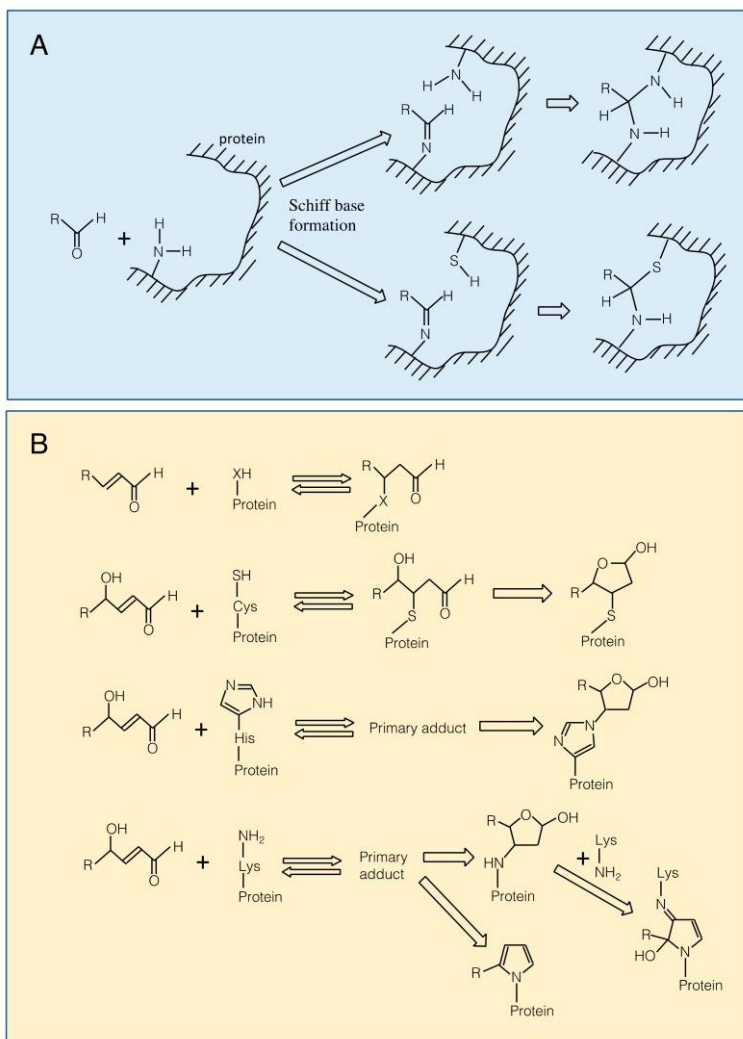
Εικόνα 1: Συμμετοχή ενεργών καρβονυλικών ειδών (RCS) στη σηματοδότηση ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS).

Πηγή : Mano et al., 2019

Οι μεμβράνες στα οργανίδια που δημιουργούν ROS, όπως οι χλωροπλάστες και τα μιτοχόνδρια, είναι οι πηγές του RCS (Mano et al., 2019)..

Οι καρβονυλικές ενώσεις είναι ηλεκτρόφιλες και μπορούν να αντιδράσουν με πυρηνόφιλες ομάδες στα βιομόρια για να δημιουργήσουν έναν ομοιοπολικό δεσμό [12]. Τυπικές αντιδράσεις είναι ο σχηματισμός βάσης Schiff και η προσθήκη Michael. Η βάση Schiff σχηματίζεται μεταξύ μιας καρβονυλικής ομάδας και μιας αμινομάδας μέσω αφυδάτωσης (Εικόνα 2Α). Αυτή η αντίδραση γίνεται γρήγορα σε pH 5, αλλά πιο αργά σε συνθήκες χαμηλότερου ή υψηλότερου pH. Η σχηματιζόμενη βάση Schiff μπορεί να υδρολυθεί κάτω από υψηλά όξινες συνθήκες. Όταν μια ομάδα θειόλης ή μια αμινομάδα βρίσκεται κοντά στη βάση Schiff, οι δευτερογενείς αντιδράσεις μπορεί να προχωρήσουν στο σχηματισμό μιας πολύπλοκης δομής, η οποία μπορεί να συμβάλει στον σχηματισμό διασταυρούμενης σύνδεσης μεταξύ των πρωτεϊνών. Η προσθήκη Michael είναι η

αντίδραση του ηλεκτρόφιλου β άνθρακα ενός μορίου RCS με το θείο θειόλης, το αμινο άζωτο ή το άτομο τ-αζώτου ιμιδαζόλης για να σχηματιστεί ένας ομοιοπολικός δεσμός (Εικόνα 2B). Αντιδρούν επίσης με τη βάση γουανίνης των νουκλεϊκών οξέων, οδηγώντας σε μετάλλαξη. Η αντίδραση Michael με μια θειόλη είναι αναστρέψιμη. Η σταθερά ισορροπίας της αντίδρασης μεταξύ GSH και ενός RCS διαφέρει πολύ, ανάλογα με τον τύπο των μορίων RCS (Mano et al., 2019).



Εικόνα 2: 2A) Σχηματισμός βάσης Schiff σε μια αμινομάδα με μια αλδεΐδη και πιθανές δευτερογενείς αντιδράσεις 2B) Κορυφή, η Michael προσθήκη ενός RCS σε μια πυρηνόφιλη (-XH) ομάδα. Το X είναι για το θείο στο Cys, το ε-αμινο άζωτο στο Lys και το τ-άζωτο ιμιδαζόλης στα υπολείμματα His. Από το 2ο προς τα κάτω, ο Michael προσθήκη ενός 4-υδροξυ-(E)-2-αλκεναλίου στα υπολείμματα Cys, His και Lys. Τα πρωτογενή προϊόντα προσθήκης μπορεί να υποβληθούν σε κυκλοποίηση.

Πηγή: Mano et al., 2019

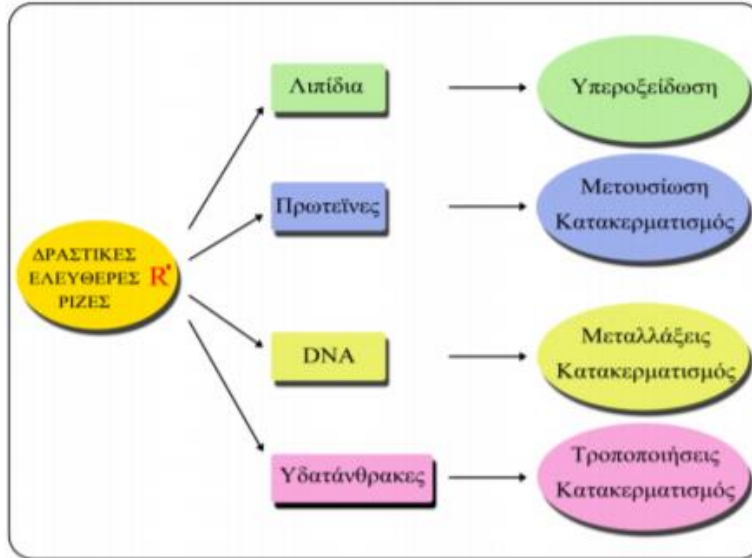
2.7 Ενεργές μορφές σεληνίου(RSeS)

Διάφορες ενεργές μορφές σεληνίου (reactive selenium species - RSeS) περιλαμβάνουν ενώσεις χαμηλής μοριακής μάζας και, κυρίως, υπολείμματα σεληνοκυστεΐνης και σεληνομεθειονίνης σε πρωτεΐνες (29) (Sies et al., 2017) .

2.8 Οξειδωτικό στρες

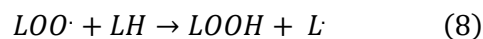
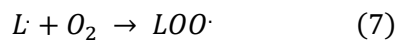
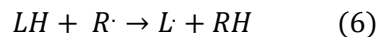
Σε φυσιολογικές ποσότητες, οι ελεύθερες ρίζες σε έναν ανθρώπινο οργανισμό προστατεύουν από ιούς, παράσιτα και μικρόβια. Σε μεγάλες ποσότητες όμως, οι ελεύθερες ρίζες δρουν επιθετικά κατά των κυττάρων, καταστρέφοντας ζωτικά βιολογικά μόρια όπως για παράδειγμα την κυτταρική μεμβράνη που προφυλάσσει την ενδοκυττάρια ζωή, όσο και τον πυρήνα του κυττάρου, προσβάλλοντας το νουκλεϊνικό γενετικό υλικό RNA και DNA. Θα πρέπει να γίνει διάκριση του όρου «οξειδωτικό στρες», που περιγράφει μία μοριακή βλάβη που όμως μπορεί να αποτελεί μια αναστρέψιμη κατάσταση, και του όρου «οξειδωτική βλάβη» που περιγράφει μία μη αναστρέψιμη κατάσταση (Avila-Escalante et al., 2020).

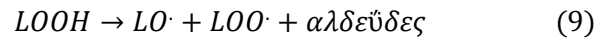
Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι ελεύθερες ρίζες δύναται να αντιδράσουν και να οξειδώσουν όλα τα βασικά συστατικά του κυττάρου όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.



Εικόνα 3: Αντιδράσεις ελεύθερων ριζών με κυτταρικά συστατικά και οι επιπτώσεις τους

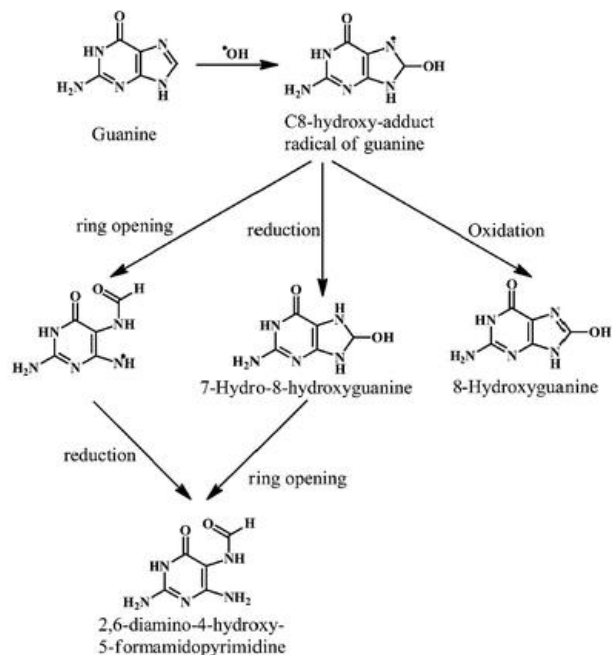
ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ : Με τον όρο υπεροξειδωση των λιπιδίων εννοείται η αντίδραση ανάμεσα στις ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) με λιπίδια όπως είναι τα λιπαρά οξέα, τα τριγλυκερίδια, τα φωσfolιπίδια και οι στερόλες (Birben et al., 2012). Η γενική διαδικασία οξειδωσης περιγράφεται από τις παρακάτω αντιδράσεις, όπου LH: πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, R· : η οξειδωτική ρίζα., LOO· : υπεροξειδική ρίζα λιπαρού οξέος. Οι ρίζες υπεροξειδίου είναι οι φορείς των αλυσιδωτών αντιδράσεων. Οι υπεροξειδικές ρίζες μπορούν να οξειδώσουν περαιτέρω τα μόρια πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) και με νέες αλυσιδωτές αντιδράσεις, παράγουν υδροϋπεροξειδία λιπιδίων (LOOH). Τα υδροϋπεροξειδία των λιπιδίων, με τη σειρά τους, μπορούν να διασπών σε αλδεΐδες, οι οποίες είναι βιολογικά δραστικές ενώσεις και μπορούν να πλήξουν και άλλα σημεία του κυττάρου (Nimse & Pal, 2015)





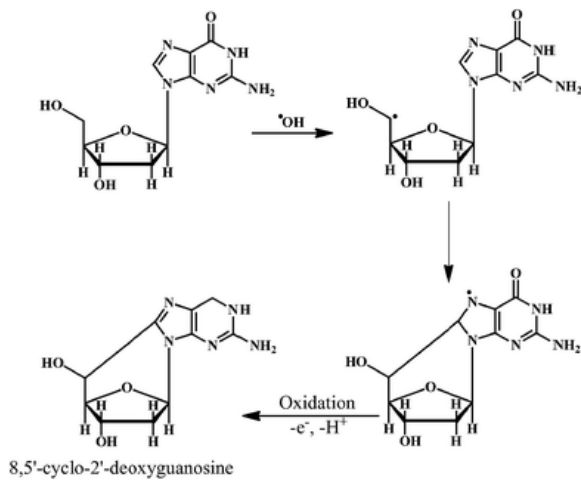
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ DNA. Η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$) είναι μία ιδιαίτερα αντιδραστική ρίζα και αντιδρά με βιολογικά μόρια όπως το DNA, διάφορες πρωτεΐνες και λιπίδια, γεγονός που προκαλεί την χημική τροποποίηση αυτών των μορίων και συχνά την απώλεια του λειτουργικού τους ρόλου στο μόριο.

Η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$) αντιδρά με τα ζεύγη βάσεων του DNA, με αποτέλεσμα να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη στο ετεροκυκλικό τμήμα και στο σακχάρου στα ολιγονουκλεοτίδια του γενετικού υλικού, με ποικίλους μηχανισμούς. Αυτός ο τύπος οξειδωτικής βλάβης στο DNA συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με φαινόμενα όπως η μεταλλαξογένεση, η καρκινογένεση και η γήρανση. Στα παρακάτω σχήματα δίνεται η αντίδραση γουανίνης και η αντίδραση του σακχάρου μίας βάσης με τη ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$). Οι αντιδράσεις με τις βάσεις των ολιγονουκλεοτιδίων οδηγούν σε εξασθένιση της διπλής έλικας του DNA (πχ λάθος αλληλουχία ενός γονιδίου), ενώ η αντίδραση με τα σάκχαρα οδηγούν στο «σπάσιμο» του κλώνου του DNA, στο σημείο αυτό, καθώς διακόπτεται η αλληλουχία των βάσεων (Nimse & Pal, 2015).



Εικόνα 4: Αντίδραση της ρίζας υδροξυλίου με τη γουανίνη

Πηγή: Nimse & Pal, 2015



Εικόνα 5: Αντίδραση ρίζας υδροξυλίου με το σάκχαρο βάσης

Πηγή: Nimse & Pal, 2015

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ: Οι πρωτεΐνες είναι βιομόρια ευαίσθητα στις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες, τόσο πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς. Το πρωτογενές οξειδωτικό στρες αναφέρεται στην άμεση δράση του OH· σε οποιοδήποτε αμινοξύ, προτιμώντας τα αμινοξέα με πλευρικές αλυσίδες πλούσιες σε ηλεκτρόνια (τρυπτοφάνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, κυστεΐνη και φαινυλαλανίνη). Το δευτερογενές οξειδωτικό στρες αναφέρεται στις αλδεΐδες όπως μηλονοδιαλδεΐδη (MDA), ακρολεΐνη, 4-υδροξυ-2 εξενάλη (HHE) και 4-υδροξυ-2-εννεάλη (HNE) οξειδώνουν την κυστεΐνη, την ιστιδίνη ή τη λυσίνη. Τα προϊόντα που λαμβάνονται από τις πρωτογενείς και δευτερογενείς αντιδράσεις παράγουν προϊόντα που ονομάζονται καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες (carbonylated proteins - PCO). Θεωρείται ότι η επίδραση της πρωτεϊνικής καρβονυλίωσης στη λειτουργία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό δύο κύριες ιδιότητες: την καταλυτική δραστηριότητα των πρωτεϊνών και/ή τις αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης. Αν και η τροποποίηση μπορεί να είναι χαμηλή (5%), όταν πολλαπλές πρωτεΐνες μιας μεταβολικής οδού καρβονυλιώνονται ταυτόχρονα, η οδός μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά (Avila-Escalante et al., 2020).

Η συνεργία ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) και ορισμένων ιόντων ιχνοστοιχείων, όπως ο σίδηρος II (Fe^{2+}) και ο χαλκός II (Cu^{2+}), μπορούν να οδηγήσουν στην καταστροφή των πρωτεϊνών. Τα αμινοξέα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην οξειδωτική βλάβη είναι : η λυσίνη, η προλίνη, η ιστιδίνη και η αργινίνη (Nimse & Pal, 2015)

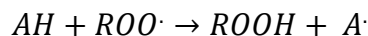
Ως αποτέλεσμα, προκαλείται το λεγόμενο οξειδωτικό στρες που συνδέεται με πρόωρη γήρανση αλλά και μια σειρά από νοσήματα. Η υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών έχει ενοχοποιηθεί για πλήθος εκφυλιστικών ασθενειών συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών ασθενειών, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, καρκίνου, Alzheimer και άλλων διαταραχών καθώς και της γήρανσης. Έχει καθιερωθεί ότι το οξειδωτικό στρες είναι το πρώιμο κυτταρολογικό γνώρισμα της ασθένειας του Alzheimer. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο καρκίνος περιλαμβάνει οξειδωτικά στάδια και στην μετατροπή πολλών προοξειδωτικών, όπως τα βενζοπυρένια, στην καρκινογόνο αυτών μορφή και στον ρόλο της προφλεγμονώδους κατάστασης ιστών που είναι ογκογόνος.

3.ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

2.1. Γενικά

Κατά γενική ομολογία, τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που έχουν την ικανότητα να απορροφούν και να καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες, μετατρέποντας τες σε ακίνδυνα για τον ανθρώπινο οργανισμό παραπροϊόντα. Συγκεκριμένα, είναι κάποιες από τις ενώσεις οι οποίες μειώνουν ή προλαμβάνουν τη διεργασία της οξειδωσης και που γίνονται κάτω από την επενέργεια των δραστικών μορφών οξυγόνου ή της ατμόσφαιρας. Οι Halliwell & Gutteridge (1995) ήταν οι πρώτοι που εισήγαγαν τον όρο αντιοξειδωτικά. Σύμφωνα με αυτούς ως «αντιοξειδωτικό» ορίζεται κάθε ουσία η οποία όταν υπάρχει σε χαμηλές συγκεντρώσεις συγκρινόμενη με αυτή που έχει ένα υπόστρωμα που μπορεί να οξειδωθεί, καθυστερεί σημαντικά ή αναστέλλει την οξειδωση του εν λόγω υποστρώματος. Αργότερα, ο Halliwell (2007) διεύρυνε τον όρο και κάθε ουσία που καθυστερεί, αποτρέπει ή εξαλείφει το οξειδωτικό στρες χαρακτηρίζεται ως αντιοξειδωτικό.

Μία καλή αντιοξειδωτική ουσία δεν είναι απλά μια ουσία που εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και ανάγει την ένωση, αλλά ένα μόριο που μπορεί να ασκήσει αντιοξειδωτική δραστηριότητα με την ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής που επάγουν την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων, με αποτέλεσμα τη βελτίωση του οξειδωτικού στρες (Jones, 2006). Από χημικής άποψης, δίνεται ένα άτομο υδρογόνου από μόρια που μπορούν να ενεργήσουν ως αντιοξειδωτικά και συγχρόνως δημιουργούν τα ίδια μια ανενεργή, δηλαδή σχετικά σταθερή, ελεύθερη ρίζα ($A\cdot$), ως ακολούθως:



Με αυτό τον τρόπο ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού ως προς την δράση των ελεύθερων ριζών και παθολογικών καταστάσεων οξειδωσης (Oroian & Escriche, 2015).

3.2 Κατηγορίες αντιοξειδωτικών ουσιών

Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια που έχουν ως κύριο ρόλο την αναστολή ή την εξουδετέρωση των αντιδράσεων των ελεύθερων ριζών και την καθυστέρηση ή την αναστολή της κυτταρικής βλάβης (Nimse & Pal, 2015).

Τα αντιοξειδωτικά διαχωρίζονται σε ενδογενή (αυτά που συντίθενται στον οργανισμό), όπου μπορεί να είναι ενζυμικής προελεύσεως, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση, η υπεροξειδάση γλουταθειόνης και η γλουταθειόνη S-τρανσφεράση ή μη ενζυματικής προελεύσεως, όπως το ουρικό οξύ, η χολερυθρίνη, η αλβουμίνη και οι μεταλλοθειονίνες, αλλά και σε εξωγενή αντιοξειδωτικά, τα οποία με την σειρά τους διαχωρίζονται ανάλογα με την προέλευσή τους σε φυσικά και συνθετικά.

Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά λειτουργούν καταφέροντας να διασπάσουν και να απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες. Ουσιαστικά αυτό που επιτυγχάνουν είναι να μετατρέψουν ορισμένα επικίνδυνα προϊόντα οξειδωσης σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και έπειτα σε νερό (H_2O), σε μία διαδικασία που αποτελείται από πολλά στάδια και στην οποία συμμετέχουν πολλοί συμπαραγοντες όπως ο χαλκός (Cu), ο ψευδάργυρος (Zn), το μαγγάνιο (Mn), ο σίδηρος (Fe) . Τα αντιοξειδωτικά που είναι μη ενζυματικής προέλευσης λειτουργούν διακόπτοντας τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών (Nimse & Pal, 2015).

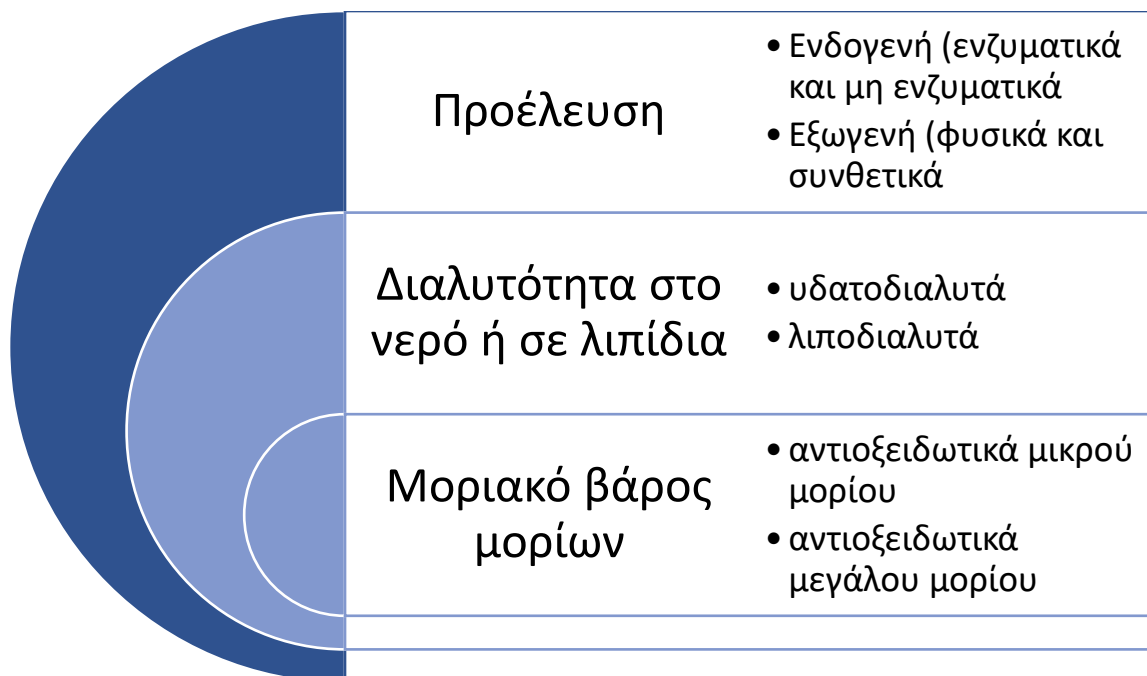
Τα φυσικά αντιοξειδωτικά ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες ενώσεων οι οποίες παρεμβαίνουν στους κύκλους οξειδωσης και αναστέλλουν ή επιβραδύνουν την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται στα βιομόρια. Οι κύριες κατηγορίες ενώσεων με αντιοξειδωτική δράση είναι: οι βιταμίνες (βιταμίνη C και βιταμίνη E), τα καροτενοειδή (καροτένια και ξανθοφύλλες) και οι πολυφαινόλες (φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, λιγνάνες και στυλβένια).

Τα αντιοξειδωτικά μπορούν επίσης να ταξινομηθούν με κριτήριο τη διαλυτότητα στο νερό ή στα λιπίδια. Αντιστοίχως, διακρίνονται σε υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά

αντιοξειδωτικά. Οι υδατοδιαλυτές αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η βιταμίνη C, βρίσκονται στα υγρά των κυττάρων όπως είναι η κυτοσόλη². Οι λιποδιαλυτές αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η βιταμίνη E, τα καροτενοειδή και το λιποϊκό οξύ, εντοπίζονται κυρίως στις μεμβράνες των κυττάρων.

Επίσης, οι αντιοξειδωτικές ουσίες μπορούν να διακριθούν σε κατηγορίες ανάλογα με το μέγεθος τους: αντιοξειδωτικά μικρού και μεγάλου μορίου. Τα αντιοξειδωτικά μικρού μορίου, όπως οι βιταμίνες C και E, τα καροτενοειδή και η γλουταθειόνη (GSH), εξουδετερώνουν τις ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) με μία διαδικασία που λέγεται ριζική απομάκρυνση (radical scavenging) και να τα απομακρύνουν. Τα αντιοξειδωτικά μεγάλου μορίου είναι είτε ένζυμα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η καταλάση (CAT) και η γλουταθειόνη-S-τρανσφεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSHPx) είτε πρωτεΐνες όπως η αλβουμίνη, που απορροφούν τις ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) και τις εμποδίζουν να προσβάλλουν άλλα βασικά πρωτεϊνικά μόρια. (Nimse & Pal, 2015).

² Κυτοσόλη: υγρό με κύριο συστατικό το νερό που βρίσκεται στα ζώντα κύτταρα και περιέχει διαλυμένα οργανικά και ανόργανα συστατικά, και διάφορα οργανίδια βλ. <https://www.vasiliadis-books.gr/Vasiliadis-books/wp-content/uploads/2017/10/Δείτε-Απόσπασμα-του-Βιβλίου-23.pdf>



Εικόνα 6: Ταξινόμηση αντιοξειδωτικών ουσιών με κριτήρια την προέλευση, τη διαλυτότητα στο νερό και το μοριακό βάρος των μορίων

Ειδικότερα, η βιταμίνη C (L-ασκορβικό οξύ, ασκορβικό οξύ) είναι συγγενής της γλυκόζης και πιστεύεται ότι είναι το πιο σημαντικό υδρόφιλο αντιοξειδωτικό, αφού είναι αποτελεσματική στην καταστροφή των ριζών υπεροξειδίων και υδροξυλίων, του υπεροξειδίου του υδρογόνου, των δραστικών μορφών αζώτου (RNS) και οξυγόνου (ROS). Σχετικά με τα καροτενοειδή, τουλάχιστον 60 απ' αυτά εμφανίζονται σε φρούτα και λαχανικά που καταναλώνονται από τον άνθρωπο στην καθημερινή του διατροφή, με κυρίαρχα να είναι το α-, β-καροτένιο, το λυκοπένιο, οι ξανθοφύλλες, η ζεοξανθίνη και η λουτεΐνη (Oroian & Escriche, 2015).

Τέλος, στην ομάδα των πολυφαινολών ή αλλιώς στις φαινολικές ενώσεις που εκχυλίζονται με οργανικούς διαλύτες και περιέχουν ένα φαινολικό δακτύλιο, όπως τα φαινολικά οξέα, στα οποία ανήκουν το καφεϊκό οξύ και το ροσμαρινικό (παράγωγο του καφεϊκού οξέως) που αποτελούν δυο από τις πιο σημαντικές ενώσεις που προσδίδουν αντιοξειδωτική δράση σε πολλά βότανα. Εν τούτοις, οι φυτικές πολυφαινόλες εμφανίζουν εξαιρετική αντιοξειδωτική δράση, η οποία έχει συσχετισθεί με την προαγωγή της υγείας του ανθρώπου με κύριες διατροφικές πηγές πρόσληψης τα φρούτα, τα λαχανικά, τα

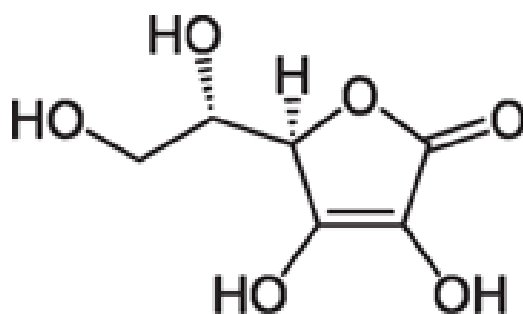
όσπρια, τα δημητριακά, τα βότανα αλλά και τους χυμούς, το κρασί και τον καφέ (Škronánková et al., 2012). Αντιθέτως, συνθετικά αντιοξειδωτικά, χρησιμοποιούνται για την συντήρηση κάποιων τροφίμων σε μικρές ποσότητες. Αντιοξειδωτικά της κατηγορίας αυτής (βουτυλιομένη υδροξυανισόλη, προπυλικός εστέρας του γαλλικού οξέος, βουτυλιομένο υδροξυτουόλιο) χρησιμοποιούνται από τις βιομηχανίες για την συντήρηση τροφίμων, κάποιες από τις οποίες δεν θεωρούνται υγιεινές διατροφικές επιλογές.

Οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν καλά ρυθμισμένα συστήματα για να διατηρούν πολύ χαμηλά επίπεδα ενεργών μορφών ενώσεων. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η ισορροπία μπορεί να διαταραχθεί από (Avila-Escalante et al., 2020):

- a. Αύξηση του επιπέδου ενδογενών και εξωγενών ενώσεων που εισέρχονται στην αυτοοξείδωση μαζί με την παραγωγή δραστικών ειδών.
- b. Εξάντληση των αποθεμάτων ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών.
- c. Αδρανοποίηση αντιοξειδωτικών ενζύμων.
- d. Μείωση της παραγωγής ενζύμων και αντιοξειδωτικών μορίων.

3.3 ΒΑΣΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΜΗ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

3.3.1. Βιταμίνη C



Εικόνα 7: Συντακτικός τύπος της βιταμίνης C ή ασκορβικό οξύ

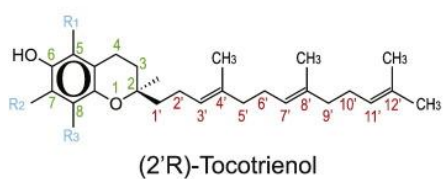
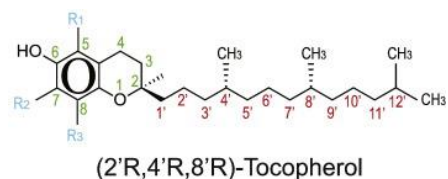
Πηγή: Birben et al., 2012

Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ όπως αποκαλείται αλλιώς, είναι μαζί με το σελήνιο και τις βιταμίνες A και E ένα από τα τέσσερα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά στον πόλεμο κατά των ελεύθερων ριζών και φροντίζει για τη διαρκή ανανέωση και για τη διατήρηση της υγείας των κυττάρων του οργανισμού μας. Η βιταμίνη C είναι μία από τις πιο απαραίτητες βιταμίνες που πρέπει να προσλαμβάνει ο οργανισμός από τις τροφές σε καθημερινή βάση. Ανήκει στις υδατοδιαλυτές βιταμίνες και εμφανίζει πληθώρα δράσεων και λειτουργιών. Ο κάθε άνθρωπος πρέπει να λαμβάνει επαρκείς ποσότητες βιταμίνης C ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση στο πλάσμα και στους ιστούς σε ικανοποιητικά επίπεδα (Lobo et al, 2010; Doll & Ricou, 2013; Benzie & Choi, 2014).

Ο κυριότερος φυσιολογικός ρόλος που έχει αποδοθεί στο ασκορβικό συνδέεται με τη δράση του ως αντιοξειδωτικού. Το ασκορβικό δρα ως ο τελικός δότης ηλεκτρονίων, παίζοντας τον ρόλο του εκκαθαριστή των δραστικών ελευθέρων ριζών. Η σχηματιζόμενη ρίζα του ασκορβικού (Asc.) είναι σχετικά μη δραστική, λόγω της χημικής της δομής. Ως εκ τούτου, δεν αντιδρά με το μοριακό O₂, όπως οι περισσότερες ελεύθερες ρίζες και, κατά συνέπεια, η συγκέντρωσή της μπορεί να αυξηθεί σημαντικά και να της επιτρέψει να αντιδράσει με μια άλλη ελεύθερη ρίζα του ασκορβικού. Η χαμηλή δραστηριότητα της ρίζας του ασκορβικού φαίνεται να αποτελεί τον ουσιαστικότερο παράγοντα για την κεντρική του θέση μεταξύ των φυσικών αντιοξειδωτικών.

Καλύτερες πηγές είναι τα εσπεριδοειδή, τα πράσινα λαχανικά, ντομάτες, τα ακτινίδια, οι φράουλες, οι πιπεριές και οι πατάτες. Τα εσπεριδοειδή και ιδιαίτερα τα πορτοκάλια περιέχουν σημαντικά ποσοστά της εν λόγω βιταμίνης. Υπολογίζεται ότι σε 100g χυμού πορτοκαλιών περιέχονται 40-50 mg βιταμίνης C, σε 100g φλαβέντο (κίτρινο μέρος του φλοιού) 175-290 mg και σε 100g αλμπέντο (λευκό μέρος του φλοιού) 85-190 mg αντίστοιχα. Ο χυμός των λεμονιών περιέχει μεγαλύτερες ποσότητες βιταμίνης C σε σχέση με τα άλλα εσπεριδοειδή, δηλαδή περίπου 50-60 mg/100g (Benzie & Choi, 2014). Αυτή η υδατοδιαλυτή βιταμίνη είναι το κυρίαρχο αντιοξειδωτικό του πλάσματος και σαρώνει τις ελεύθερες ρίζες, αποτρέποντας την οξείδωση των LDL λιποπρωτεϊνών.

3.3.2. Βιταμίνη E



Vitamin E	R ₁	R ₂	R ₃	Molecular Weight
α-tocopherol	CH ₃	CH ₃	CH ₃	430.71
β-tocopherol	CH ₃	H	CH ₃	416.68
γ-tocopherol	H	CH ₃	CH ₃	416.68
δ-tocopherol	H	H	CH ₃	402.65
α-tocotrienol	CH ₃	CH ₃	CH ₃	424.66
β-tocotrienol	CH ₃	H	CH ₃	410.63
γ-tocotrienol	H	CH ₃	CH ₃	410.63
δ-tocotrienol	H	H	CH ₃	396.61

Εικόνα 8: Συντακτικοί τύποι τοκοφερολών και τοκοτριενολών

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725815002296>

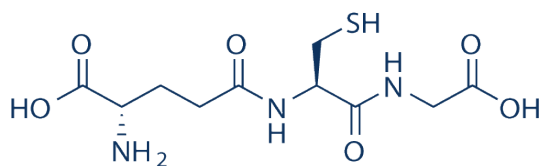
Ο όρος “βιταμίνη E” προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Evans and Bishop το 1922 για να περιγράψει έναν διατροφικό παράγοντα ο οποίος ήταν σημαντικός για την αναπαραγωγή στα ποντίκια (Evans and Bishop, 1922) Η φυσική βιταμίνη E, είναι ελαιώδης ουσία διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες και περιλαμβάνει δύο ομάδες παρόμοιων λιπόφιλων ενώσεων, τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες, καθεμία από τις οποίες έχει τέσσερα μέλη (α-TocH = α-τοκοφερόλη, α-Toc. = ελεύθερη ρίζα της α-τοκοφερόλης, LOOH = υπεροξειδίο λιπαρού οξέος, LOO. = λιποϋπεροξειδική ελεύθερη ρίζα). Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα της βιταμίνης E αποτελεί την βασική ιδιότητά της. Ειδικά η α-τοκοφερόλη έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αναστείλει τη

λιπιδιακή υπεροξειδωση που λαμβάνει χώρα στις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και στις μεμβράνες των κυττάρων (Esterbauer, Schmidt et al., 1997; Packer, Weber et al., 2001). Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της ικανότητάς της να εκκαθαρίζει τις υπεροξειδικές ρίζες (LOO.) πριν προλάβουν να αντιδράσουν με άλλα ακόρεστα λιπίδια.

Η έδρα δράσης της βιταμίνης E, βρίσκεται κυρίως στο υγρό, ελαιώδες στρώμα της μεμβράνης όλων των κυττάρων του οργανισμού. Αυτό το προστατευτικό στρώμα γύρω από το κύτταρο, αποτελεί ένα είδος κεντρικού σταθμού για δισεκατομμύρια μόρια θρεπτικών ουσιών και ορμονών, οι οποίες διοχετεύονται κάθε λεπτό στο εσωτερικό των κυττάρων, μέσω ενός περίπλοκου δικτύου αγωγών. Στο δίκτυο αυτό, η βιταμίνη E αναλαμβάνει το ρόλο της φρουράς του σταθμού, επαγρυπνώντας πρωτίστως για τυχόν εμφάνιση των ελευθέρων ριζών. Αυτές δρουν κυρίως στη κυτταρική μεμβράνη, μιας και αρέσκονται σε κάθε υγρό με ελαιώδη σύσταση, όπως η χοληστερόλη, από την οποία αποτελείται κατά το ήμισυ η κυτταρική μεμβράνη. Το μεγαλύτερο κίνδυνο αντιμετωπίζουν τα ερυθροκύτταρα. Αν δεν περικλείονται από μόρια βιταμίνης E, δέχονται τις επιθέσεις των ελευθέρων ριζών και υφίστανται σοβαρές βλάβες, οι οποίες προκαλούν μεταβολή της δομής τους και δημιουργία κρούστας στην κυτταρική τους μεμβράνη. Έτσι, τα εν λόγω ερυθρά αιμοσφαίρια δεν μπορούν πλέον να μεταφέρουν οξυγόνο στα άλλα κύτταρα.

Η περισσότερο διαδεδομένη τοκοφερόλη είναι η α- τοκοφερόλη που βρίσκεται σε αρκετή ποσότητα στο σιτέλαιο. Η β- τοκοφερόλη βρίσκεται μαζί με την α-τοκοφερόλη στο σιτέλαιο καθώς και στο λάδι avocado Η γ-τοκοφερόλη βρίσκεται στο αραβοσιτέλαιο. Βιταμίνη E περιέχουν επίσης πολλά λαχανικά (πράσινα φυλλώδη λαχανικά, μπρόκολο, κολοκύθα), σαλάτες, ξηροί καρποί (αμύγδαλα, ηλιόσποροι), λιπαρά έλαια (σπορέλαιο, λινέλαιο, λάδι σόγιας) καθώς και ζωικά προϊόντα όπως ο κρόκος αυγού, το γάλα, το βούτυρο και το χοιρινό λίπος (Gerald Combs, Jr., 2012).

3.3.3 Γλουταθειόνη



Εικόνα 9: Γλουταθειόνη

Πηγή: <https://www.selleckchem.com/products/glutathione.html>

Η γλουταθειόνη (glutathione – GSH) είναι ένα τριπεπτίδιο χαμηλού μοριακού βάρους και ίσως το πιο διάσημο φυσικό αντιοξειδωτικό. Ωστόσο, το ενδιαφέρον για την γλουταθειόνη (GSH) δεν πρέπει να περιορίζεται στις οξειδοαναγωγικές της ιδιότητες. Η γλουταθειόνη φιλοδοξείται να χρησιμοποιηθεί στη νανοτεχνολογία για την επίτευξη στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων. Μετά τον προσδιορισμό της βιοχημείας της γλουταθειόνης (GSH), συμπεριλαμβανομένων των οδών μεταβολισμού και των ιδιοτήτων οξειδοαναγωγής της, περιγράφεται η εμπλοκή της στην ομοιόσταση και τη σηματοδότηση της κυτταρικής οξειδοαναγωγής. Καλύπτονται επίσης αναλυτικές μέθοδοι για τη δοσολογία και τον εντοπισμό της γλουταθειόνης (GSH) ή των γλουταθειολικών πρωτεϊνών (Gaucher et al., 2018).

Η ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH - εικόνα 1) είναι το κύριο πεπτίδιο χαμηλού μοριακού βάρους που περιέχει θειόλη που υπάρχει στα περισσότερα ζωντανά κύτταρα από βακτήρια έως θηλαστικά (εκτός από ορισμένα βακτήρια και αμοιβάδες). Από την ανακάλυψή του πριν από 130 χρόνια στη μαγιά αρτοποιίας (*Saccharomyces cerevisiae*) από τον J. de Rey Pailhade, ο οποίος το ονόμασε «φιλόθειο», πολλά έργα προσπάθησαν να καθιερώσουν και να διευκρινίσουν τον κεντρικό ρόλο του στην αερόβια ζωή. Η δομή και ο οξειδοαναγωγικός του ρόλος καθιερώθηκαν από τον Sir Frederick Gowland Hopkins το 1922. Η γλουταθειόνη αρχικά υπήρχε η πεποίθηση ότι είναι ένα διπεπτίδιο και στη συνέχεια ένα τριπεπτίδιο, δηλαδή η γ-Ι-γλουταμυλ-Ι-κυστείνυλγλυκίνη (Gaucher et al., 2018).

Από θερμοδυναμική άποψη (ελεύθερη ενέργεια Gibbs των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων στην ισορροπία, εξαιρουμένης της ενζυμικής δραστηριότητας στο

ρυθμιστικό διάλυμα οξειδοαναγωγής), δύο μόρια GSH ανταλλάσσουν ταυτόχρονα δύο ηλεκτρόνια και δύο πρωτόνια με τη δισουλφιδική του μορφή (GSSG). Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή συγκέντρωση γλουταθειόνης στα κύτταρα (στο χιλιοστογραμμομοριακό εύρος) και το υψηλό ποσοστό της μειωμένης μορφής της (πάνω από 98% σε υγιή κύτταρα), το ζεύγος οξειδοαναγωγής GSSG/2 GSH θεωρείται ως το κύριο κυτταρικό ρυθμιστικό οξειδοαναγωγής. Η τυπική τιμή δυναμικού E° του ζεύγους GSSG/2 GSH είναι ίση με +197 mV και λόγω της εξάρτησής του από το pH σύμφωνα με την εξίσωση Nernst (εξίσωση) το φαινομενικό του δυναμικό E° στο φυσιολογικό pH είναι ίσο έως -240 mV (Gaucher et al., 2018).

$$E^{\circ'} = E^{\circ} - 0,059 * pH * \log \frac{[GSH]^2}{[GSSG]}$$

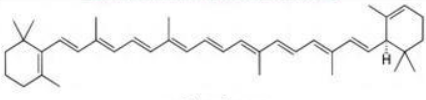
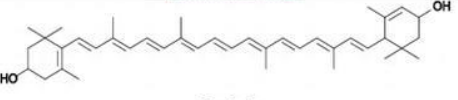
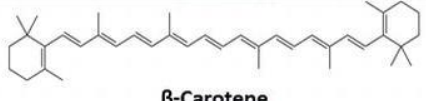
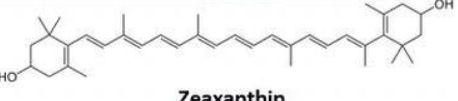
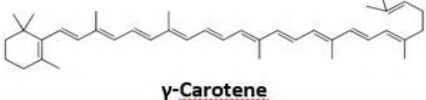
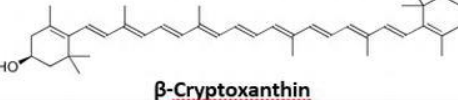
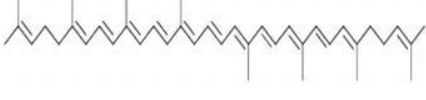
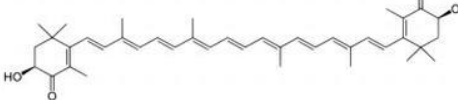
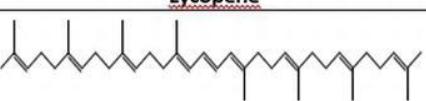
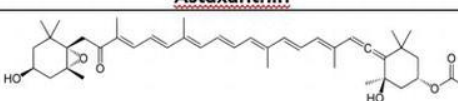
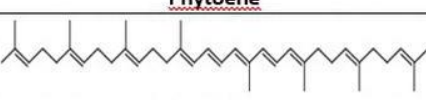
Ο οξειδοαναγωγικός μεταβολισμός των κυττάρων εξαρτάται επίσης από τα ένζυμα οξειδοαναγωγής που λειτουργούν υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης αντί των θερμοδυναμικών συστημάτων που ορίζουν την ισορροπία. Από αυτή την άποψη, ο ρυθμός αντίδρασης των ενζύμων και οι κινητικές σταθερές (τιμές kcat και Km), καθώς και η συγκέντρωση και ο εντοπισμός της GSH, είναι θεμελιώδεις για την ανάπτυξη του κινητικού ανταγωνισμού και την πλήρη κατανόηση του μεταβολισμού της GSH (Gaucher et al., 2018).

Επομένως, η συγκέντρωση της GSH καθώς και η αναλογία [GSH]/[GSSG] είναι δείκτης του οξειδωτικού στρες και της ομοιόστασης οξειδοαναγωγής των κυττάρων. Όσον αφορά τις ιδιότητες μείωσης της GSH, παίζει το ρόλο ενός αντιοξειδωτικού ως σαρωτής ηλεκτρόφιλων και οξειδωτικών ειδών είτε με άμεσο τρόπο είτε μέσω ενζυματικής κατάλυσης: (i) σβήνει άμεσα τις δραστικές ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου, άλλες ελεύθερες ρίζες με επίκεντρο οξυγόνου και ρίζες επικεντρώνεται στο DNA καθώς και σε άλλα βιομόρια όπως η μεθυλγλουοξάλη και η 4-υδροξυνεεάλη. και (ii) Η GSH είναι το συνυπόστρωμα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, που επιτρέπει την αναγωγή των υπεροξειδίων (υπεροξειδία υδρογόνου και λιπιδίων) και παράγει GSSG. Με τη σειρά του, το GSSG μειώνεται σε 2 GSH χρησιμοποιώντας αναγωγικά ισοδύναμα NADPH και κατάλυση αναγωγάσης δισουλφιδίου γλουταθειόνης. Ηλεκτρόφιλες ενδογενείς ενώσεις

και ξενοβιοτικά (φάρμακα, ρύποι και οι μεταβολίτες τους φάσης I) συζεύγνυνται με GSH μέσω ενεργοποίησης από γλουταθειόνη-S-τρανσφεράσες. Τα προϊόντα σύζευξης που προκύπτουν είναι υποστρώματα του GGT, το οποίο εκκινεί την οδό του μερκαππουρικού οξέος και διευκολύνει την απομάκρυνση της τοξικής ουσίας (Gaucher et al., 2018).

3.3.4 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι μια ομάδα φυτοχημικών ουσιών που βρίσκονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης όπως τα φρούτα και τα λαχανικά όπου επιτελούν το φυσιολογικό τους ρόλο να προστατεύουν τους ιστούς από τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται από την ηλιακή ακτινοβολία. Αυτά τα πλούσια χρωματισμένα μόρια είναι οι πηγές του κίτρινου, πορτοκαλί και κόκκινου χρώματος σε πολλά φυτά. Η σημαντικότερη αντιοξειδωτική ιδιότητα των καροτενοειδών είναι η ικανότητά τους να απενεργοποιούν το μονήρες οξυγόνο. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τα καροτενοειδή έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν τη λιπιδιακή υπεροξειδωση μόνο όταν η μερική πίεση του O₂ στο συγκεκριμένο σύστημα είναι χαμηλή. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί ότι μπορούν να αντιδράσουν με διάφορους οξειδωτικούς παράγοντες ως δότες ηλεκτρονίων.

<u>Hydrocarbon Carotenoids</u>	<u>Xanthophylls</u>
 <u>α-Carotene</u>	 <u>Lutein</u>
 <u>β-Carotene</u>	 <u>Zeaxanthin</u>
 <u>γ-Carotene</u>	 <u>β-Cryptoxanthin</u>
 <u>Lycopene</u>	 <u>Astaxanthin</u>
 <u>Phytoene</u>	 <u>Fucoxanthin</u>
 <u>Phytofluene</u>	

Εικόνα 10: Δομή των καροτενοειδών

Πηγή:

Οι δημιουργούμενες ρίζες των καροτενοειδών (Car.⁺) μπορούν είτε να αντιδράσουν μεταξύ τους σε μια αντίδραση ανακατανομής (disproportionation reaction) είτε να ανακυκλωθούν, αντιδρώντας με άλλες αντιοξειδωτικές ενώσεις, κυρίως με το ασκορβικό οξύ. Τέλος, μπορούν να αντιδράσουν με υπεροξειδικές ρίζες (ROO[•]), δημιουργώντας σύμπλοκα και ανακόπτοντας μ' αυτόν τον τρόπο αλυσιδωτές οξειδωτικές αντιδράσεις (Benzie & Choi, 2014). Παρ' όλες όμως τις παραπάνω παρατηρήσεις, δεν μπορεί να πει κανείς με σιγουριά ότι τα καροτενοειδή δρουν ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες σε *in vivo* συνθήκες.

Τα πιο κοινά διαιτητικά καροτενοειδή είναι το α -καροτένιο, το β -καροτένιο, η β -κρυπτοξανθίνη, η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη και το λυκοπένιο. Τα πρώτα τρία αποτελούν μορφές προβιταμίνης A, γεγονός που σημαίνει ότι μπορούν να μετατραπούν, μέσα στο ανθρώπινο σώμα, σε ρετινόλη, δηλαδή στην πολύ σημαντική βιταμίνη A, που είναι

απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών, για την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και για την όραση.

Συγκεκριμένα, το λυκοπένιο, αποτελεί ίσως και τον πιο αποτελεσματικό εκκαθαριστή του μονήρους οξυγόνου, ενός δραστικού τύπου ελεύθερης ρίζας. Πολλές μελέτες μέχρι τώρα έχουν δείξει ότι μια διατροφή πλούσια σε λυκοπένιο συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη, αλλά και της καρδιαγγειακής νόσου. Το λυκοπένιο αποτελεί το πλέον δραστικό καροτενοειδές το οποίο λαμβάνεται κυρίως από την ντομάτα, το καρπούζι, το πεπόνι και το γκρέιπφρουτ. Το β – καροτένιο, είναι το δεύτερο πιο γνωστό καροτενοειδές μετά το λυκοπένιο για το οποίο πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν τον καθοριστικό ρόλο που διαδραματίζει για την ανθρώπινη υγεία. Ονομάζεται και προβιταμίνη Α καθώς δρα ως πρόδρομη ουσία της βιταμίνης Α. Πρόκειται για ένα από τα πιο ισχυρά φυσικά αντιοξειδωτικά για αυτό και η πρόσληψη του είναι ζωτικής σημασίας και ως εκ τούτου η κατανάλωση καρότου, ροδάκινου, βερίκοκου, σπανακιού, και πεπονιού, αποτελούν την καλύτερη επιλογή. Το α – καροτένιο, είναι λιγότερο γνωστό από το ισομερές του το β – καροτένιο, δικαίως βέβαια διότι παρουσιάζει λιγότερη αποτελεσματικότητα ως βιταμίνη Α, ωστόσο συνεχίζει να αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό. Κυριότερες πηγές για το α- καροτένιο είναι τα καρότα, οι κολοκύθες, τα λαχανάκια Βρυξελλών και οι γλυκοπατάτες (Pokorny et al., 2001).

3.3.5 Φαινολικές Ενώσεις

Οι φαινολικές ενώσεις είναι μια μεγάλη κατηγορία ενώσεων του φυτικού βασιλείου και οι περισσότερες απ' αυτές έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και θα μπορούσαν να δράσουν ως εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών και άλλων ισχυρών προοξειδωτικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα των ελευθέρων ριζών ROO· και ·OH. Εκτός της ικανότητάς τους να δρουν ως εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών, πολλές από τις εν λόγω φαινόλες έχουν την ικανότητα να μειώνουν τη δημιουργία υπεροξειδίων και ελευθέρων ριζών, μέσω της αναστολής του ενζύμου λιποοξυγονάση, η οποία παράγει λιπιδικά υπεροξειδία, και μέσω της δέσμευσης καταλυτικά ενεργών ιόντων σιδήρου (LIP, labile

iron pool), τα οποία καταλύουν τη δημιουργία δραστικών ελευθέρων ριζών από σχετικά μη δραστικά υπεροξειδία (Galaris & Pantopoulos, 2008).

Σε μερικές περιπτώσεις, όμως, οι φαινολικοί αυτοί παράγοντες, κατ' αναλογία με τη βιταμίνη C και άλλες αντιοξειδωτικές ενώσεις, προκαλούν την αναγωγή μετάλλων μετάπτωσης και μ' αυτόν τον τρόπο δρουν ως προοξειδωτικοί παράγοντες. Η δράση τους αυτή εκδηλώνεται με την προστασία της LDL από την οξείδωση που συνεπάγεται με τη μείωση της αποτιθέμενης χοληστερόλης στους ιστούς, αλλά και με τη δράση της έναντι των οξειδωτικών παραγόντων του επιθηλιακού ιστού, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι πιθανότητες σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας και έτσι να μειώνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα (μείωση κινδύνου εμφάνισης καρδιοπαθειών) (Lekakis et al, 2005).

Εκτός της δράσης τους ως αντιοξειδωτικών, εικάζεται ότι μερικές από τις παραπάνω ενώσεις μπορεί να έχουν και άλλες σημαντικές ιδιότητες. Για παράδειγμα, η γενιστενίνη και πιθανόν και άλλα φλαβονοειδή έχουν αντιοιστρογονική δράση. Επιπλέον, φαίνεται ότι μπορούν και αναστέλλουν ορισμένες πρωτεϊνικές κινάσες (κυρίως κινάσες τυροσίνης) και, με τον τρόπο αυτόν, έχουν την ικανότητα να ελέγχουν σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα την ταχύτητα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Έχει προταθεί ότι αυτές οι δράσεις θα μπορούσαν να εξηγήσουν κατά ένα μέρος και την αντικαρκινική προστασία που φαίνεται να παρέχουν οι συγκεκριμένες ενώσεις. Οι πολυφαινόλες είναι ευρέως διαδεδομένες στα εδώδιμα φυτά (λαχανικά, δημητριακά, όσπρια, φρούτα, ξηρούς καρπούς, κλπ.) και ποτά (κρασί, μπύρα, τσάι, κακάο, κλπ.). Βέβαια, διαφορές στη συγκέντρωση πολυφαινολών υπάρχουν ακόμη και μεταξύ καλλιεργειών του ίδιου είδους, καθώς η παρουσία των πολυφαινολών στα φυτά επηρεάζεται πολύ από παράγοντες όπως οι γενετικοί, η βλάστηση, ο βαθμός ωρίμανσης, η ποικιλία, η επεξεργασία και η αποθήκευση.

3.4 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Με βάση τα παραπάνω, ο ακόλουθος Πίνακας 2 συνοψίζει τις κύριες πηγές αντιοξειδωτικών στα τρόφιμα.

Πίνακας 2: Σύνοψη τροφίμων πλούσιων στα βασικότερα αντιοξειδωτικά συστατικά

Κατηγορία αντιοξειδωτικών	Πηγές στα τρόφιμα
Βιταμίνη C	Πορτοκάλια, μήλα, φράουλες, κεράσια, ροδάκινα, δαμάσκηνα, αχλάδια, πεπόνια, καρπούζια, πιπεριές, μαρούλια, σπανάκι, μπρόκολο
Βιταμίνη E	Αμύγδαλα, καρύδια, φουντούκια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φακές, βερίκοκα, δαμάσκηνα, μούρα
Καροτενοειδή	Πεπόνια, ροδάκινα, βερίκοκα, μάνγκο, καρπούζια, πορτοκάλια, μανταρίνια, γλυκοπατάτες, γλυκοκολοκύθες, καρότα, ντομάτες
Φαινολικές ενώσεις	Αρακάς, βατόμουρα, εσπεριδοειδή, κόκκινο κρασί, κρεμμύδια, φασόλια, μπρόκολο, πράσινο και μαύρο τσάι

4. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΥΓΕΙΑ

Κατανοώντας και δυνητικά ελέγχοντας τα οξειδωτικά φαινόμενα, παρέχεται η δυνατότητα να δοθούν μεγάλα οφέλη στον άνθρωπο ως προς την υγεία και την επέκταση της διάρκειας ζωής. Το ανθρώπινο σώμα, εκ φύσεως, μπορεί να καταπολεμά τις ελεύθερες ρίζες, η ικανότητα όμως αυτή μειώνεται σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας, γι' αυτό και οι βλάβες είναι πιο πιθανές καθώς περνά ο χρόνος. Η διακοπή αυτών των αλυσιδωτών αντιδράσεων των ελεύθερων ριζών γίνεται είτε όταν δύο μόρια από ελεύθερες ρίζες αντιδρούν μεταξύ τους, συνεισφέροντας από ένα ηλεκτρόνιο η καθεμία και σχηματίζουν έναν ομοιοπολικό δεσμό ή όταν η ελεύθερη ρίζα ($A\cdot$) αντιδρά και αποσπά ένα ηλεκτρόνιο από ένα άλλο μόριο Q συμπληρώνοντας την υποστιβάδα της με ζεύγος ηλεκτρονίων. Σε αυτή την περίπτωση δημιουργείται μια νέα ελεύθερη ρίζα ($Q\cdot$), παρόλα αυτά η ρίζα αυτή δεν είναι δραστική και έτσι σταματά αυτή η αντίδραση (Juan et al., 2001; Hertog et al. 1993; Kushi et al., 1996).

Η πιθανότητα να γίνει διακοπή της αντίδρασης με τον πρώτο τρόπο είναι πολύ μικρή καθώς τα δύο μόρια από τις ελεύθερες ρίζες είναι πολύ δραστικά και, ως εκ τούτου, η συγκέντρωσή τους δεν είναι ποτέ τόσο υψηλή, ώστε να υπάρχει περίπτωση αντίδρασης μεταξύ τους. Έτσι λοιπόν, οι κατά κύριο λόγο υπεύθυνες αντιδράσεις που είναι υπεύθυνες για την αναστολή αλυσιδωτών αντιδράσεων ελευθέρων ριζών γίνονται με βάση τον δεύτερο τρόπο που περιγράφηκε πιο πάνω. Οι κυριότερες φυσιολογικές ενώσεις με ιδιότητες αντίστοιχες του μορίου Q είναι η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), η οποία αντιπροσωπεύει τον κατ' εξοχήν υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό παράγοντα, και η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), η οποία είναι υπεύθυνη κυρίως για την αναστολή των αλυσιδωτών αντιδράσεων υπεροξειδωσης λιπιδίων σε λιπόφιλες περιοχές των κυττάρων (μεμβράνες, LDL κ.τ.λ.) (Juan et al., 2001; Hertog et al. 1993; Kushi et al., 1996).

Οι καθημερινές τροφές περιλαμβάνουν μεγάλη ποικιλία εκκαθαριστών ελευθέρων ριζών, έτσι τα λαχανικά, τα φρούτα, το τσάι, το κρασί κλπ. είναι προϊόντα πλούσια σε φυσικές αντιοξειδωτικές ουσίες όπως φλαβονοειδή, ανθοκυανίνες, καροτενοειδή, και βιταμίνες. Διαιτητικά αντιοξειδωτικά μπορούν να συμβάλλουν στην μείωση των καρδιαγγειακών ασθενειών με μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών καθώς επίσης

και του οξειδωτικού στρες γενικά, προστατεύοντας την οξείδωση της LDL και την συγκόλληση των αιμοπεταλίων, και αναστέλλοντας την σύνθεση των προ-φλεγμονικών κυτοκινών. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μεγαλύτερες προσλήψεις αυτών των συστατικών συνδέονται με μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο και στεφανιαία νόσο. Άρα υπάρχει σήμερα μεγάλο ενδιαφέρον για την μελέτη των φυσικών συστατικών με ικανότητα εκκαθάρισης των ελευθέρων ριζών και τον ρόλο αυτών στην υγεία και την διατροφή (Juan et al., 2001; Hertog et al. 1993; Kushi et al., 1996).

3.1. Αντιοξειδωτικά και καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν έναν γενικό όρο που αντιπροσωπεύει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, οι οποίες προκαλούνται λόγω δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας, με αποτέλεσμα τη στένωση των αγγείων και τη μη ομαλή κυκλοφορία του αίματος. Τα πιο συχνά καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνουν την στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και την περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η πρώτη παγκοσμίως αιτία θανάτου, προκαλώντας περίπου 17.9 εκατομμύρια θανάτους τον χρόνο κατά μέσο όρο (WHO, 2020). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι πρωτίστως αποτέλεσμα του τρόπου ζωής. Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων περιλαμβάνονται η υψηλή χοληστερόλη, το κάπνισμα, τα χαμηλά επίπεδα σωματικής άσκησης, το αυξημένο σωματικό βάρος, ο σακχαροδιαβήτης αλλά και η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, παράλληλα με τη χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (Mamani-Ortiz et al., 2019).

Η δεκαετής (2002-2012) επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα, σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ήταν 19.7% στους άνδρες και 11.7% στις γυναίκες (119 γυναίκες) (Kastorini et al, 2016). Σε μια πρόσφατη μελέτη με αυτό-αναφερόμενα στοιχεία, παρατηρήθηκε επιπολασμός της στηθάγχης της τάξης του 6,3% στους άνδρες και 2,8% στις γυναίκες, ηλικίας 18-65+, σε δείγμα 3.007 ενηλίκων (Maniadakis et al, 2011). Σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ) το 2009, το 1,45% του πληθυσμού δήλωσε ότι πάσχει από έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 2,17% από στεφανιαία νόσο ή και

στηθάγχη, το 2,09% από καρδιακή ανεπάρκεια και το 5,68% από αρρυθμία. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, έχει υπολογισθεί ότι η υψηλή χοληστερόλη ευθύνεται για το 1/3 όλων των καρδιαγγειακών συμβάντων παγκοσμίως.

Η διατροφή αποτελεί βασικό τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πρόσφατες μεταanalύσεις δείχνουν ενδεχόμενο ευεργετικό ρόλο της βιταμίνης D, των βιταμινών του συμπλέγματος B, των καροτενοειδών, της βιταμίνης E και C. Αν και οι μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση αυτών των βιταμινών υπό μορφή συμπληρώματος δεν έχει ουσιαστική επίδραση, η πρόσληψή τους εντός μιας ισορροπημένης διατροφής εμφανίζει σημαντική καρδιοπροστατευτική δράση συμβάλλοντας στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Μερικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η βιταμίνη C μπορεί να δράσει ευεργετικά σε ασθενείς που είχαν καρδιαγγειακή νόσο. Από διάφορες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες όπως η NHENES, προέκυψε ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης C στον ορό σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για όλες τις αιτίες θνησιμότητας (Hu and Cassano, 2000). Σε αντίθεση, η Nurses' Health Study δε βρήκε στοιχεία για προστατευτική επίδραση της βιταμίνης C κατά της καρδιαγγειακής νόσου (Hu et al., 2001).

Πολλές μελέτες, όπως οι Diet Reinfarction Study, the Lyon Diet Heart Study και the PREDIMED study έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι διατροφικές συνήθειες που είναι κοντά στο πρότυπο μεσογειακής διατροφής εμφανίζουν καρδιοπροστατευτική δράση. Τέτοιου είδους διατροφικές συνήθειες δύναται να προλάβουν την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ακόμη και αν δεν επηρεάζουν πάντα δραστικά το λιπιδαιμικό προφίλ (Gylling & Miettinen, 2001). Αυτό που μελετάται ακόμη είναι αν αυτές οι επιδράσεις οφείλονται στα μεμονωμένα συστατικά μιας διατροφής κοντά στη μεσογειακή ή είναι αποτέλεσμα συνολικής επίδρασης, με την τελευταία να αποτελεί την πιθανότερη περίπτωση (Dalen & Devries, 2014).

Οι Liu et al (2002) πραγματοποίησαν έρευνα με σκοπό να αξιολογήσουν την επίδραση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης βιταμίνης C (2 g) στη μεταγευματική διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CHD). Αυτή η μελέτη περιελάμβανε 74 ασθενείς με ΣΝ και 50 άτομα χωρίς ΣΝ με παράγοντες κινδύνου. Οι δύο ομάδες χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες που

έλαβαν ή δεν έλαβαν 2 g βιταμίνης C (CHD/VitC και CHD/control, n = 37, non-CHD/VitC και non-CHD/control, n = 25) μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (800 θερμίδες, 50 g λιπαρά). Μετρήθηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας και χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας στον ορό σε κατάσταση νηστείας και στις 2, 4, 5 και 7 ώρες μετά το γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Η ενδοθηλιακή λειτουργία αξιολογήθηκε στη βραχιόνιο αρτηρία με υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης κατά την έναρξη και 4 ώρες μετά το γεύμα. Η μεταγευματική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό αυξήθηκε σημαντικά στις 2-5 ώρες μετά το γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε όλες τις ομάδες. Η διαστολή με τη μεσολάβηση ροής νηστείας (FMD) ($p < 0,02$) και η επαγόμενη από τη νιτρογλυκερίνη διαστολή (NID) ($p < 0,05$) των ασθενών με ΣΝ ήταν μειωμένη σε σύγκριση με εκείνων των ατόμων χωρίς ΣΝ. Ο μεταγευματικός αφθώδης πυρετός επιδεινώθηκε σημαντικά. Η μεταγευματική κατάσταση μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είναι κρίσιμη για την αθηρογένεση, καθώς επάγει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενός μηχανισμού οξειδωτικού στρες. Η θεραπεία με βιταμίνη C έχει πολλά υποσχόμενα οφέλη για ασθενείς με ΣΝ (Liu et al., 2002).

Πιο πρόσφατα, οι Shi et al. (2019) τάισαν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά εκατό αρσενικά ποντίκια C57BL/6 με/χωρίς εκχυλίσματα προανθοκυανιδινών για 180 ημέρες. Στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση των πιθανών οδών σηματοδότησης που διέπουν τη ρύθμιση των εκχυλισμάτων προανθοκυανιδινών σπόρων σταφυλιού (GSPE) στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Διαπιστώθηκε ότι τα εκχυλίσματα προανθοκυανιδινών μπορούσαν να μειώσουν σημαντικά την αύξηση βάρους, τα επίπεδα τριακυλογλυκερολών στον ορό, την ολική χοληστερόλη και την LDL χοληστερόλη στην ομάδα δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, αλλά αύξησαν το επίπεδο της HDL χοληστερόλης (Shi et al., 2019).

Ο Paknahad et al. (2021) αξιολόγησαν τα αποτελέσματα μίας διατροφής εμπλουτισμένης σε χοληστερόλη με ή χωρίς προσθήκη ελαιόλαδου στις λιποπρωτεΐνες του ορού, την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Είκοσι ολλανδικά αρσενικά κουνέλια κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες (μία ομάδα ως έλεγχος και άλλα ως πειραματικά). Έλαβαν μια διατροφή ελέγχου, πλούσια σε ελαιόλαδο, πλούσια σε χοληστερόλη και χοληστερόλη + ελαιόλαδο για 12 εβδομάδες. Συλλέχθηκαν

δείγματα αίματος νηστείας από την καρδιά στην αρχή και στο τέλος της πειραματικής περιόδου. Οι μέσες τιμές των λιπιδίων του ορού δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές στην αρχή της πειραματικής περιόδου. Μετά την παρέμβαση, εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές στην ολική χοληστερόλη (διατροφή ελέγχου: $27,75 \pm 4,83$, πλούσια σε ελαιόλαδο: $19,75 \pm 2,62$, πλούσια σε χοληστερόλη: $1757,20 \pm 149,62$, χοληστερόλη + ελαιόλαδο: $2906,40 \pm 421,01$ στερόλη), υψηλή πυκνότητα χοληστερόλης $< 0,0101$; (HDL-C) (διατροφή ελέγχου: $16 \pm 1,47$, πλούσια σε ελαιόλαδο: $10,25 \pm 1,70$, πλούσια σε χοληστερόλη: $22,2 \pm 3,83$, χοληστερόλη + ελαιόλαδο: $28,60 \pm 6,27$; $P = 0,04$), τριγλυκερίδιο (διατροφή ελέγχου: $65 \pm 1,51$; $2,7$ πλούσια σε ελαιόλαδο: $65 \pm 12,20$, πλούσια σε χοληστερόλη: $244,2 \pm 44,45$, χοληστερόλη + ελαιόλαδο: $775,6 \pm 105,07$, $P < 0,001$) και MDA μεταξύ των ομάδων (διατροφή ελέγχου: $0,57 \pm 0,10$, πλούσια σε ελαιόλαδο: $0,63 \pm 0,15$, πλούσια σε χοληστερόλη: $5,62 \pm 0,6 \pm 0,1$ CO₂: 0.1). Η σύγκριση των ομάδων πλούσια σε χοληστερόλη και χοληστερόλη + ελαιόλαδο έδειξε υψηλότερο μέσο όρο μηλονοδιαλδεΐδης (MDA) στην ομάδα πλούσια σε χοληστερόλη ($4,47 \pm 0,28$ έναντι $1,1 \pm 0,6$, $P < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκε βλάβη της αορτής στις ομάδες ελέγχου και πλούσια σε ελαιόλαδο. Ο βαθμός της αορτικής βλάβης ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα χοληστερόλη + ελαιόλαδο σε σύγκριση με την πλούσια σε χοληστερόλη ($2,4 \pm 0,6$ έναντι $3,66 \pm 0,33$, $P = 0,02$) (Paknahad et al., 2021).

Αναφορικά με τα τρόφιμα, η πιο ισχυρή προστατευτική συσχέτιση έχει δειχθεί για τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια και τα δημητριακά ολικής αλέσεως (Bhupathiraju & Tucker, 2011). Συγκεκριμένα, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει τη σημαντική επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτή φαίνεται να οφείλεται στο χαμηλό θερμιδικό περιεχόμενο των φρούτων και των λαχανικών, στη μεγάλη περιεκτικότητά τους σε μικροθρεπτικά συστατικά και την υψηλή αντιοξειδωτική τους δράση. Εξίσου σημαντική είναι η επίδραση της κατανάλωσης οσπρίων, ως πολύ καλή πηγή μικροθρεπτικών, αντιοξειδωτικών και φυτικών ινών (Κουτελιδάκης, 2015).

Για παράδειγμα οι αγκινάρες περιέχουν βιταμίνες A και C, είναι διουρητικές, μειώνουν την χοληστερόλη και αντιστρατεύονται την αρτηριοσκλήρυνση, ενώ οι φακές αποτελεί όσπριο με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες, που ενισχύουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, προστατεύοντάς τον από την επιβλαβή δράση

των ελευθέρων ριζών και μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων χρόνιων νοσημάτων. Συγκεκριμένα, έρευνα που διεξήχθη από τους Xu, Yuan και Chang στο Τμήμα Επιστήμης Σιτηρών και Τροφίμων στη Βόρεια Ντακότα, έδειξε ότι η κατανάλωση φακής παρέχει μια ικανή ποσότητα αντιοξειδωτικών που έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τις πιθανότητες ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης, συμβάλλοντας στην επιβράδυνση της οξείδωσης της LDL χοληστερόλης. Επίσης, τα αντιοξειδωτικά αυτά, παίζουν ρόλο στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών και έτσι στην πρόληψη βλάβης κυττάρων και γονιδίων (γήρανση).

Το ρόδι επίσης, έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε βιοδραστικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των φλαβονοειδών, άλλων τύπων πολυφαινόλων, ελλαγγιταννινών και αντιοξειδωτικών βιταμινών. Πολλές εξ αυτών έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν σημαντικές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ενώ φαίνεται να επιδρούν και σε άλλους λειτουργικούς στόχους εντός του οργανισμού. Η σημαντικότερη εκ των πολυφαινόλων του ροδιού είναι η πουνικαλαγίνη, η οποία είναι υπεύθυνη για πάνω από το 50% της ισχυρής αντιοξειδωτικής δράσης του χυμού (Santillo et al, 2006). Τα πορτοκάλια, με τη σειρά τους, είναι πλούσια σε βιταμίνη C, η οποία συμβάλλει στη θωράκιση του οργανισμού. Η κατανάλωσή τους είναι ευεργετική για την καρδιά και τα αγγεία, καθώς η βιταμίνη C που περιέχει δρα τονωτικά απέναντι στην καρδιά και προστατευτικά απέναντι στην πρόκληση καρδιακού επεισοδίου. Το γκρέιπφρουτ, επίσης, όπως και το πορτοκάλι, είναι πλούσιο σε βιταμίνη C και φλαβονοειδή, ενώ περιέχει ασβέστιο και κάλιο. Η πληθώρα αντιοξειδωτικών που περιέχει το γκρέιπφρουτ, συμβάλλει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Asgary et al, 2013).

Ταυτόχρονα, το καρπούζι εμφανίζει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση καθώς περιέχει αντιοξειδωτικά όπως οι φαινολικές ενώσεις και τα καροτενοειδή με κύριο το λυκοπένιο. Μελέτη που διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο του Σαν Ντιέγκο των ΗΠΑ, κατέδειξε ότι τα αντιοξειδωτικά του καρπουζιού είναι ικανά να δράσουν ενάντια στην πρόκληση καρδιαγγειακών παθήσεων. Συγκεκριμένα φαίνεται να βελτιώνεται το γενικό λιπιδαιμικό προφίλ καθώς η κατανάλωση καρπουζιού συμβάλλει στη μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης. Ακόμη, μειώνει την πιθανότητα πρόκλησης φλεγμονής και επιβραδύνει το οξειδωτικό στρες. Το ακτινίδιο, με τη σειρά του είναι πλούσιο σε βιταμίνη C, φυτικές ίνες και μαγνήσιο, και την αντιοξειδωτική βιταμίνη E, η οποία βοηθάει στη μείωση της

οξειδωσης της LDL χοληστερίνης, εμποδίζοντάς την έτσι να εναποθέσει εύκολα χοληστερόλη στα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος. Τέλος, τα κεράσια, πέραν από πολλές βιταμίνες και φυτικές ίνες, είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και συγκεκριμένα σε ανθοκυανιδίνες. Επομένως η κατανάλωσή τους προστατεύει τα αγγεία και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων.

3.2. Αντιοξειδωτικά και καρκίνος

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και τη δεύτερη αιτία θανάτου στην Ελλάδα, μετά τα καρδιαγγειακά (Peeke, 2003). Αν και η διατροφή φαίνεται να έχει σημασία σε κάποιες μορφές καρκίνου, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, η αιτιολογία της καρκινογένεσης είναι πολυπαραγοντική και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό και από γονιδιακούς παράγοντες. Τα στάδια της έναρξης, της προαγωγής και της μετεξέλιξης της καρκινογένεσης επηρεάζονται από πληθώρα παραγόντων, όπως ο μεταβολισμός, η διατροφή και το εξωτερικό περιβάλλον. Τα τελευταία χρόνια έχει επιστημονικά επιβεβαιωθεί η ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών (οξειδωτικό στρες) και στην εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου. Το οξειδωτικό στρες θεωρείται σημαντική αιτία γενετικών μεταλλάξεων και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόκληση όσο και στην εξέλιξη της ασθένειας (Dufresne & Farnwirth, 2001).

Η επιστημονική κοινότητα, αξιοποιώντας τα δεδομένα των επιστημονικών μελετών, προτείνει μεταξύ άλλων μία υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή με έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και δημητριακών, η υιοθέτηση της οποίας φαίνεται ότι δύναται να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου (International Agency of Research on Cancer). Για παράδειγμα, η πρόσληψη φυτικών ινών φαίνεται να προστατεύει από τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Επίσης, τα αντιοξειδωτικά της διατροφής, όπως οι βιταμίνες A, C, E, το β-καροτένιο και οι πολυφαινόλες, δύναται να έχουν ρόλο στην αναστολή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του καρκίνου (Koutelidakis & Kapsokefalou, 2014).

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιες βιταμίνες, όπως οι βιταμίνες A, E και C, μαζί με το φολικό οξύ και τα καροτενοειδή, μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού. Το ενδιαφέρον στη μελέτη αυτών των μορίων έγκειται στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες τους, δεδομένου ότι είναι σε θέση να εξουδετερώσουν τα ROS, οι οποίες είναι δυνητικά καρκινογόνες ουσίες που προκαλούν δομικές και χημικές τροποποιήσεις στο DNA, επιδρώντας στη γονιδιακή έκφραση (Halliwell & Gutteridge, 2000). Επιπλέον, η βιταμίνη D είναι πιθανό να ασκεί σε ένα ορισμένο βαθμό αντινεοπλαστική δραστηριότητα μέσω της βιολογικά ενεργής μορφής της 1,25 (OH) 2D, η οποία δρα ως παράγοντας μεταγραφής στον πυρήνα, διαμορφώνοντας την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των μεταλλικών στοιχείων και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (Donaldson, 2004; McCullough et al., 2005). In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα καροτένια παρεμποδίζουν την ογκογονική ανάπτυξη των μετασχηματισμένων κυττάρων του μαστού και μπλοκάρουν τον κυτταρικό κύκλο (Greenwald et al., 2002).

Μια μελέτη των Peng et al (2017) έλεγξαν την επίδραση του καροτένιου στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και στη ρύθμιση της εξέλιξης του καρκίνου καθώς και στους πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς του στην κυτταρική σειρά ανθρώπινου καρκινώματος μαστού MCF-7 in vitro. Τα κύτταρα MCF-7 υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με διαφορετικές συγκεντρώσεις λυκοπενίου για 24, 48 και 72 ώρες. Χρησιμοποιήθηκε μικροσκοπία φωτεινού πεδίου (light field microscopy) για την παρατήρηση της μορφολογίας των κυττάρων. Προσδιορισμό της επίδρασης του λυκοπενίου στον πολλαπλασιασμό του MCF-7. Η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της απόπτωσης των κυττάρων. Πραγματοποιήθηκε ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο για την ανίχνευση της έκφρασης του p53 και του Bax. Κάτω από μικροσκοπική εξέταση, τα μη επεξεργασμένα κύτταρα MCF-7 φάνηκαν να έχουν σχήμα διαμαντιού ή πολυγωνικό. Η θεραπεία με λυκοπένιο οδήγησε σε συρρίκνωση και θραύση των κυττάρων, των οποίων η σοβαρότητα αυξήθηκε με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και τη διάρκεια. Επιπλέον, μειωμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και αυξημένη απόπτωση ($P < 0,05$) σε κυτταροκαλλιέργεια υποδηλώνει ότι συγκέντρωση 1μM β-καροτένιο είναι αρκετό να αναστείλλει τον

πολλαπλασιασμό και διευκολύνει την απόπτωση των κυττάρων MCF-7 in vitro (Peng et al, 2017)

Ο Barry (2008) σε μία προκλινική μελέτη που έκανε έδειξε ότι η προκαταρκτική θεραπεία των καρκινικών κυττάρων με δεϋδροασκορβικό οξύ έχει προστατευτική δράση έναντι διαφόρων αντικαρκινικών παραγόντων τόσο in vitro όσο και σε ποντίκια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας η βιταμίνη C ανέστειλε την αποπόλωση³ της μιτοχονδριακής μεμβράνης που προκαλείται από φάρμακα, προστατεύοντας έτσι τα μιτοχόνδριά από εκτεταμένες βλάβες και σώζοντας το κύτταρο.

Η διαφορική επίδραση του εκχυλίσματος σπόρων σταφυλιού και του ενεργού συστατικού του προκυανιδίνης B2 3,3"-di-O-gallate έναντι των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του προστάτη διερευνήθηκε επίσης από τον Tyagi et al., (2019). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε χαμηλότερες δόσεις (<15 μg), το μίγμα προκυανιδίνης GSE παρήγαγε δραστηριότητα σε μη ταξινομημένα κύτταρα PCA, αλλά όχι σε ταξινομημένα κύτταρα. Ωστόσο, πολλαπλές θεραπείες με χαμηλή δόση GSE σε βάθος χρόνου ανέστειλαν το σχηματισμό σφαίρας από ταξινομημένα PCA CSC. Είναι σημαντικό ότι το B2G2 έδειξε σημαντική δυνατότητα να στοχεύει τόσο μη ταξινομημένα όσο και ταξινομημένα CSC σε χαμηλότερες δόσεις. Καθώς ο σχηματισμός σφαιροειδών, υπό ειδικές συνθήκες in vitro, είναι ένα μέτρο στελέχους, αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν τη δυνατότητα τόσο του GSE όσο και του B2G2 να στοχεύουν την αυτοανανέωση του CSC σε κυτταρικές σειρές PCa, αν και το B2G2 ήταν πιο ισχυρό ως προς την αποτελεσματικότητά του. Μεταγενέστερες μηχανιστικές μελέτες αποκάλυψαν ότι τόσο οι προκυανιδίνες GSE όσο και το B2G2 μείωσαν έντονα την επαγόμενη από το συστατικό καθώς και από το Jagged1 (συνδέτη Notch1) ενεργοποιημένη οδό Notch1. Συνολικά, αυτές οι in vitro μελέτες δικαιολογούν εκτεταμένες αξιολογήσεις με βάση τη δόση σε περιβάλλον in vivo για να προσδιοριστεί οριστικά ο αντίκτυπος στην κινητική της ομάδας CSC στην αποτελεσματικότητα τόσο του GSE όσο και του B2G2 στη στόχευση της ανάπτυξης PCa καθώς και στην υποτροπή του όγκου (Tyagi et al., 2019).

³ Αποπόλωση: είναι η απώλεια του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης ηρεμίας λόγω της αλλαγής της πόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης

Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα τρόφιμα/ποτά και η σχέση τους με την πρόληψη του καρκίνου, όπως για παράδειγμα το πράσινο τσάι. Για παράδειγμα η αντικαρκινική δράση του πράσινου τσαγιού οφείλεται στις πολυφαινόλες που περιέχει, γνωστές ως κατεχίνες. Σύμφωνα με μελέτες, το πράσινο τσάι μπορεί να προλαμβάνει την ανάπτυξη όγκων, κυρίως σε καρκίνους του μαστού, των πνευμόνων, του οισοφάγου, του παχέος εντέρου και του δέρματος. Πρόσφατη έρευνα από το Πανεπιστήμιο της Αλαμπάμα στο Μπίρμιγχαμ των ΗΠΑ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού προφυλάσσουν και από τον καρκίνο του δέρματος, χάρη στην ιδιότητά τους να διορθώνουν το DNA που έχει υποστεί βλάβες από την υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία.

Το φασκόμηλο, επίσης, παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση λόγω του υψηλού φαινολικού του περιεχόμενου. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι το υψηλό αντιοξειδωτικό φορτίο του φασκόμηλου παρουσιάζει αντικαρκινική δράση, καθώς δρα κυτταροτοξικά ενάντια σε διάφορα είδη καρκίνου, όπως του στήθους και του λάρυγγα (Swagup et al., 2010). Τα καρύδια είναι πλούσια πηγή πολλών φυτοχημικών ουσιών που έχουν μεγάλη αντιοξειδωτική δράση και εμφανίζουν προστατευτική δράση κατά του καρκίνου, τη γήρανση, της εμφάνισης φλεγμονών και τέλος ψυχιατρικών διαταραχών. Ο καρκίνος του προστάτη και του μαστού, είναι οι κακοήθεις νόσοι στις οποίες μελετήθηκαν περισσότερο, οι αντικαρκινικές ιδιότητες των καρυδιών. Έρευνες έδειξαν ότι η κατανάλωση ποσοτήτων, της τάξης των 84 γραμμαρίων κάθε μέρα, συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου προσβολής από καρκίνο του προστάτη.

Το σκόρδο και το κρεμμύδι είναι τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά με κυριότερες τις πολυφαινόλες. Οι ουσίες αυτές θεωρείται ότι αναστέλλουν την ανάπτυξη καρκίνου (κυρίως του οισοφάγου, του στομάχου και του παχέος εντέρου). Πρόσφατη έρευνα από το τμήμα Βιοχημείας του Πανεπιστημίου της Αλεξάνδρειας στην Αίγυπτο, συνδέει την κατανάλωση σκόρδου με μειωμένη εμφάνιση καρκίνου του μαστού (Bostancioğlu et al, 2012). Οι φράουλες, όπως και κάποια είδη μούρων είναι πλούσιες, επίσης, σε πολυφαινόλες, που είναι γνωστές για τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες. Επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο του Οχάιο συγκέντρωσαν εργαστηριακές μελέτες και μελέτες σε ανθρώπους και παρουσίασαν τα αποτελέσματά τους τα οποία αποδεικνύουν την

προστατευτική δράση του συγκεκριμένου είδους φρούτων απέναντι στις οξειδωτικές και κυτταρικές λειτουργίες που οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου.

Οι ντομάτες θεωρούνται εξαιρετική πηγή θρεπτικών συστατικών χάρη στο λυκοπένιο που περιέχει. Το λυκοπένιο εκτός από το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα που προσφέρει στη ντομάτα, έχει την ιδιότητα να καταστρέφει τις ελεύθερες ρίζες που προκαλούν βλάβες στο DNA των κυττάρων και οδηγούν στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων. Πρόσφατες μελέτες συνδέουν το λυκοπένιο με την προστασία από διάφορες μορφές καρκίνου και κυρίως με τον καρκίνο του προστάτη. Σύμφωνα με έρευνες το μεγαλύτερο μέρος της ποσότητας λυκοπενίου που προσλαμβάνεται από τον άνθρωπο, προέρχεται από προϊόντα με βάση τη ντομάτα (Shahidi and Zhong, 2015).

Τέλος, τα ροδάκινα είναι εξαιρετικά πλούσια σε ποικίλα είδη αντιοξειδωτικών όπως η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή και οι φαινολικές ενώσεις, με κυριότερο το χλωρογενικό οξύ. Το χλωρογενικό οξύ δρα προστατευτικά ενάντια στον καρκίνο και διάφορες άλλες χρόνιες παθήσεις. Αυτό το αντιοξειδωτικό είναι επίσης υπεύθυνο για τη μείωση της φλεγμονής στο σώμα (βοηθώντας όσους που πάσχουν από αρθρίτιδα) και συμβάλλει στην επιβράδυνση της διαδικασίας γήρανσης. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες καταδεικνύουν ότι οι πολυφαινόλες που περιέχονται στο ροδάκινο φαίνεται να αναστέλουν την ανάπτυξη του όγκου και να δρουν αντιμεταστατικά στον καρκίνο του μαστού (Byrne et al., 2009).

3.3. Αντιοξειδωτικά και σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει καταστεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες πρόωρης θνησιμότητας στις περισσότερες χώρες, κυρίως λόγω αύξησης του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Η έλλειψη ενημέρωσης σχετικά με το σακχαρώδη διαβήτη, σε συνδυασμό με την ανεπαρκή πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και σε απαραίτητα φάρμακα, μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως τύφλωση, ακρωτηριασμός και νεφρική ανεπάρκεια (Danaei et al, 2011). Σύμφωνα με στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, από 108 εκατομμύρια ανθρώπους που παρουσίαζαν διαβήτη το 1980, έφθασαν τους 347 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είχαν σακχαρώδη διαβήτη το 2011 και τα 463 εκατομμύρια το 2019. (Avila-Escalante et al., 2020).

Ολοένα και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι σε άτομα με προ-διαβήτη, η απώλεια βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας μπορεί να καθυστερήσουν ή να συμβάλουν στην πρόληψη της εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και σε ορισμένες περιπτώσεις τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορεί να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρια προς έντονη άσκηση είναι αποτελεσματική στη μείωση τόσο του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, όσο και του συνολικού λίπους μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων, βελτιώνοντας παράλληλα το λιπιδαιμικό προφίλ και μειώνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2. Αυτές οι στοιχειοθετημένες παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει σε πληθώρα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που χρησιμοποιούν παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοριστικής-γνωσιακής θεραπείας, για την ενίσχυση των αλλαγών στη διατροφική πρόσληψη, τη σωματική δραστηριότητα ή και τα δυο, με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή, σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι Bril et al. (2019) πραγματοποίησαν μελέτη για το ρόλο της βιταμίνης E στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που διεξήχθη από το 2010 έως το 2016. Οι ασθενείς με ΣΔ2 και αποδεδειγμένη με βιοψία NASH (n = 105) τυχαιοποιήθηκαν σε βιταμίνη E 400 IU bid, βιταμίνη E 400 μονάδες IU συν πιογλιταζόνη (pioglitazone) 45 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Ογδόντα έξι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη διάρκειας 18 μηνών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν μια μείωση δύο σημείων στη βαθμολογία δραστηριότητας της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου από δύο διαφορετικές παραμέτρους, χωρίς επιδείνωση της ίνωσης. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν η επίλυση του NASH χωρίς επιδείνωση της ίνωσης, οι ατομικές ιστολογικές βαθμολογίες και οι μεταβολικές παράμετροι. Περισσότεροι ασθενείς σε συνδυαστική θεραπεία (πιογλιταζόνη + βιταμίνη E) πέτυχαν το πρωταρχικό αποτέλεσμα έναντι του εικονικού φαρμάκου (54% έναντι 19%, P = 0,003) αλλά δεν παρατηρήθηκε το ίδιο σε ασθενείς μόνο με βιταμίνη E (Bri et al., 2019).

Οι Said et al (2021) αξιολόγησαν αν η συνδυαστική χορήγηση βιταμίνης A, βιταμίνης E και ψευδαργύρου μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου B. Χρησιμοποίησαν υψηλή δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης A συν E (AE) και

υψηλή δόση βιταμίνη Α συν Ε με ψευδάργυρο (ΑΕΖ), σε διαφορετικές διαβητικές παραμέτρους. Ενενήντα οκτώ ασθενείς με ΣΔ2 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε: 50.000 IU βιταμίνη Α και 100 mg βιταμίνη Ε (ομάδα ΑΕ, N=36), ισοδύναμη δόση βιταμίνης Α και Ε σε συνδυασμό με 25 mg ψευδάργυρου (ομάδα ΑΕΖ, N=35), ή χωρίς συμπληρώματα (ομάδα ελέγχου, N=27) για τρεις μήνες. Σε σύγκριση με τον μάρτυρα, η ομάδα ΑΕΖ έδειξε σημαντικές μειώσεις στη γλυκόζη αίματος νηστείας, στη γλυκόζη αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα και στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) με σημαντικές αυξήσεις στην αξιολόγηση του μοντέλου ομοιόστασης της λειτουργίας β-κυττάρων και στη διαφορά τιμής της ινσουλίνης νηστείας. Καταγράφηκαν δύο περιπτώσεις τριχόπτωσης και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία. Αν και η βιταμίνη Α χρειάζεται μετριασμό της δόσης, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η συμπλήρωση υψηλής δόσης βιταμίνης Α συν Ε σε συνδυασμό με ψευδάργυρο μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο, τη λειτουργία των β-κυττάρων και την έκκριση ινσουλίνης σε ενήλικες με ΣΔ2 (Said et al, 2021).

Ο στόχος αυτών των κλινικών δοκιμών ήταν να μειώσουν το βαθμό της επίπτωσης και να βελτιώσουν το προφίλ των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται τόσο με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όσο και με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Palermo et al, 2014). Τα στοιχεία υποστηρίζουν την κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, λαχανικών, φρούτων, τροφίμων χαμηλών σε κορεσμένα λιπαρά και αμυλούχων τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (Koutelidakis, 2015).

Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες έδειξαν πως το πράσινο τσάι συμβάλλει στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη και ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε επιγαλλοκατεχίνη (EGC), ενεργή μορφή των κατεχινών με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Επίσης, σε μελέτη του Πανεπιστημίου το Χάρβαρντ τονίζεται ότι η κατανάλωση μισού φλυτζανιού χυμού καρότου καθημερινά, μειώνει τον κίνδυνο διαβήτη στις γυναίκες κατά 27%. Οι μελετητές δεν είναι σίγουροι γιατί συμβαίνει αυτό αλλά θεωρούν ότι μπορεί να οφείλεται στα υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών, κυρίως καροτενοειδών, που εντοπίζονται σε τέτοιου είδους λαχανικά. Τα φασόλια, επίσης, περιέχουν πλήθος αντιοξειδωτικών, μεταξύ των οποίων είναι οι πολυφαινόλες και τα φλαβονοειδή, με κύρια την καμφερόλη. Μελέτες καταδεικνύουν ότι τα συγκεκριμένου

είδους φασόλια συμβάλουν στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη, όχι μόνο στη μείωση της εμφάνισής του αλλά και στη διατήρηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα.

Ταυτόχρονα, η κανέλα, πλούσια σε φαινόλες αλλά κυρίως σε κινναμικό οξύ, έχει μελετηθεί αρκετά για την αντιοξειδωτική της δράση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η κανέλα μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα. Η κανέλα μπορεί να βοηθήσει σημαντικά ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II να βελτιώσουν την ανταπόκριση του οργανισμού στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου αίματος. Τόσο μελέτες στο εργαστήριο, όσο και σε πειραματόζωα κατέληξαν ότι συστατικά της κανέλας όχι μόνο ενεργοποιούν τους υποδοχείς ινσουλίνης των κυττάρων, αλλά επιπλέον αναστέλλουν ένα ένζυμο που τους απενεργοποιεί. Με αυτούς τους μηχανισμούς αυξάνουν την ικανότητα των κυττάρων να χρησιμοποιούν τη γλυκόζη. Μια από τις πρώτες μελέτες σε ανθρώπους δημοσιεύθηκε το 2003 στο περιοδικό Diabetes Care. Εξήντα ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έπαιρναν 1, 3 ή 6 γραμμάρια κανέλας την ημέρα σε μορφή χαπιού (η ποσότητα αυτή αντιστοιχεί περίπου σε ¼ έως 1 κουταλάκι κανέλας). Μετά από 40 ημέρες και οι τρεις ποσότητες κανέλας πέτυχαν μείωση της γλυκόζης νηστείας από 18 έως 29%, των τριγλυκεριδίων από 23 έως 30%, της «κακή» χοληστερίνης από 7 έως 27% και της ολικής χοληστερόλης από 12 έως 26%. Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της κανέλας σε 79 άτομα με διαβήτη τύπου II που υποβάλλονταν σε αντιδιαβητική αγωγή από το στόμα (όχι ινσουλίνη) και ακολουθούσαν κατάλληλη δίαιτα. Έπαιρναν περίπου 3 γραμμάρια κανέλας ή εικονικό φάρμακο (placebo) 3 φορές την ημέρα για 4 μήνες. Διαπιστώθηκε μια σημαντική μείωση των επιπέδων του σακχάρου αίματος στα άτομα που έπαιρναν την κανέλα σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εικονική αγωγή.

3.4 Αντιοξειδωτικά και οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μια ασθένεια που επηρεάζει ολόκληρη την άρθρωση, συμπεριλαμβανομένου του αρθρικού χόνδρου, των οστών και των μαλακών ιστών. Η ΟΑ είναι η πιο κοινή μορφή ασθένειας των αρθρώσεων και αιτία μυοσκελετικής αναπηρίας

στους ηλικιωμένους. Τα θρεπτικά συστατικά και τα συμπληρώματα διατροφής έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας και ορισμένα μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην επιρροή της πορείας της οστεοαρθρίτιδας. Γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη αναγνώριση της σημασίας των διατροφικών παραγόντων στη διατήρηση της υγείας των οστών και των αρθρώσεων (Wang et al., 2007).

Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, τα οποία παράγονται από κύτταρα εντός των αρθρώσεων και προκαλούν οξειδωτική βλάβη σε διάφορα μακρομόρια, έχει αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στην παθογένεση της οστεοαρθρίτιδας. Η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και τα καροτενοειδή είναι εξαιρετικά αντιοξειδωτικά που προστατεύουν τα κύτταρα από βλάβες από οξειδωτικά και των οποίων οι συγκεντρώσεις στο αίμα καθορίζονται κυρίως από τη διατροφική πρόσληψη. Αυτά τα αντιοξειδωτικά μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία των αρθρώσεων. Μελέτες πρότειναν ότι η διατροφική λήψη βιταμίνη C, βιταμίνη E και β-καροτίνη μείωσαν τον κίνδυνο εξέλιξης της οστεοαρθρίτιδας στο γόνατο. Οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα, ωστόσο, έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, δεν έχει εξεταστεί η επίδραση των αντιοξειδωτικών στον χόνδρο και στα οστά του γόνατος σε υγιή άτομα, πριν από τη συμπτωματική νόσο (Wang et al., 2007).

Οι Wang et al (2007) εξέτασαν την επίδραση των διαιτητικών αντιοξειδωτικών στη δομή του γόνατος σε μια ομάδα υγιών, μεσήλικων ατόμων χωρίς κλινική οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Διακόσιοι ενενήντα τρεις υγιείς ενήλικες (μέση ηλικία = 58,0 έτη, τυπική απόκλιση = 5,5) χωρίς πόνο στο γόνατο ή τραυματισμό στο γόνατο επιλέχθηκαν από μια υπάρχουσα κοόρτη που βασίζεται στην κοινότητα. Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών και πηγών τροφής από αυτά τα άτομα υπολογίστηκε από ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής κατά την έναρξη. Ο όγκος του χόνδρου, η περιοχή των οστών, τα ελαττώματα του χόνδρου και οι βλάβες του μυελού των οστών εκτιμήθηκαν περίπου 10 χρόνια αργότερα χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία. Η παρούσα μελέτη προτείνει μια ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και της πρόσληψης βιταμίνης C καθώς σχετίζονται με τη μείωση του μεγέθους των οστών και του αριθμού των βλαβών του μυελού των οστών, που είναι και οι δύο σημαντικές στην παθογένεση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος.

3.5 Αντιοξειδωτικά και ανοσοποιητικό σύστημα

Η δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου είναι μέρος της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων που εμπλέκονται στην άμυνα του ξενιστή, όπως τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, ιδιαίτερα κατά τη χημειοτακτική μετακίνηση και τη φαγοκυττάρωση. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ενδοκυτταρική θανάτωση βακτηρίων και άλλων οργανισμών εισβολής. Ενώ αυτή η μικροβιοκτόνος δράση είναι μια ευεργετική δραστηριότητα, από την άλλη πλευρά το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στο οξειδωτικό στρες, καθώς τα κύτταρα του ανοσοποιητικού βασίζονται στην επικοινωνία κυττάρων-κυττάρου μέσω υποδοχέων μεμβράνης και οποιαδήποτε βλάβη στα συστήματα σηματοδότησης έχει αποδειχθεί ότι βλάπτει την ικανότητα δημιουργίας ανοσολογικής απόκρισης . Ωστόσο, εκτός από τις αντιμικροβιακές και επομένως προστατευτικές ιδιότητες αυτών των οξειδωτικών, άλλα βιομόρια μπορεί να είναι ευάλωτα σε προσβολή ελεύθερων ριζών. Ειδικά, οι κυτταρικές μεμβράνες πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας είναι ευαίσθητες σε οξειδωτική καταστροφή, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης, μεταβολή της ρευστότητας της μεμβράνης και μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιώσεις της επικοινωνίας κυττάρου-κυττάρου, συμβάλλοντας έτσι σε εκφυλιστικές διαταραχές. όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αντιοξειδωτικά θα μπορούσε να διαδραματίσει ανοσοτροποποιητικό ρόλο αποτρέποντας τη βλάβη των ιστών που προκαλείται από δραστικά οξειδωτικά είδη που δημιουργούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδίως κυρίως σε πληθυσμιακές ομάδες με κακές διατροφικές συνήθειες. Η οριακή ή κλινική ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών μπορεί να βλάψει την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, καταστέλλοντας διάφορες ανοσολογικές λειτουργίες, οι οποίες είναι κρίσιμοι καθοριστικοί παράγοντες της αντίστασης του ξενιστή. Κατά συνέπεια, το άτομο με έλλειψη γίνεται πιο επιρρεπές σε λοιμώξεις. Σε πολλές περιπτώσεις, με την παροχή του ελλιπούς θρεπτικού συστατικού,

η λειτουργία του ανοσοποιητικού μπορεί να ομαλοποιηθεί και να αποκατασταθεί η αντίσταση στις λοιμώξεις (Wintergerst et al., 2006).

Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης C στο πλάσμα και στα λευκοκύτταρα μειώνονται γρήγορα κατά τη διάρκεια λοιμώξεων και στρες. Η συμπλήρωση βιταμίνης C βρέθηκε ότι βελτιώνει συστατικά του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος, όπως οι αντιμικροβιακές και φυσικές δραστηριότητες φονικών κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων, η χημειοταξία και η υπερευαισθησία καθυστερημένου τύπου. Η βιταμίνη C συμβάλλει στη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ακεραιότητας των κυττάρων και ως εκ τούτου τα προστατεύει από αντιδραστικά είδη οξυγόνου που δημιουργούνται κατά την αναπνευστική έκρηξη και στη φλεγμονώδη απόκριση. Ομοίως, ο υποσιτισμός ή η ανεπάρκεια ψευδαργύρου αποδείχθηκε ότι βλάπτει τους κυτταρικούς μεσολαβητές της έμφυτης ανοσίας, όπως η φαγοκυττάρωση, η φυσική δραστηριότητα των φονικών κυττάρων και η δημιουργία οξειδωτικής έκρηξης. Επομένως, και τα δύο θρεπτικά συστατικά παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού και στη ρύθμιση της αντίστασης του ξενιστή σε μολυσματικούς παράγοντες, μειώνοντας τον κίνδυνο, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των μολυσματικών ασθενειών. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σε πληθυσμούς στους οποίους επικρατεί η ανεπαρκής πρόσληψη αυτών των θρεπτικών συστατικών. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, αυτό συμβαίνει σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, αλλά και σε υποπληθυσμούς στις βιομηχανικές χώρες, π.χ. στους ηλικιωμένους. Είναι διαθέσιμος ένας μεγάλος αριθμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών παρέμβασης με πρόσληψη έως και 1 g βιταμίνης C και έως και 30 mg ψευδαργύρου. Αυτές οι δοκιμές τεκμηριώνουν ότι η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης C και ψευδαργύρου βελτιώνει τα συμπτώματα και μειώνει τη διάρκεια των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένου του κοινού κρυολογήματος. Επιπλέον, η βιταμίνη C και ο ψευδάργυρος μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης και βελτιώνουν την έκβαση των λοιμώξεων από πνευμονία, ελονοσία και διάρροια, ειδικά σε παιδιά στις αναπτυσσόμενες χώρες (Wintergerst et al., 2006).

Οι Woo et al., (2010) ερεύνησαν εάν η βιταμίνη C θα μπορούσε να ρυθμίσει την απόκριση σε ποντίκια επηρεάζοντας άμεσα τα B κύτταρα. Τα σπληνικά B κύτταρα απομονώθηκαν και ενεργοποιήθηκαν με σύνδεση υποδοχέα CD40- και B κυττάρων in vitro. Τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν με προκατεργασία βιταμίνης C από 0 έως 1 mM

συγκεντρώσεων. Η βιταμίνη C αύξησε ελαφρώς την απόπτωση των B κυττάρων ανάλογα με τη δόση και συμπεριφέρθηκε ως αντιοξειδωτικό. Βρέθηκε ότι η *in vivo* χορήγηση βιταμίνης C με ενδοπεριτοναϊκή ένεση επηρέασε την αλλαγή ιστοτύπου όπως αναφέρθηκε προηγουμένως: ο τίτλος του ειδικού για το αντιγόνο αντισώματος IgG1 μειώθηκε, ενώ αυτός του IgG2a δεν επηρεάστηκε. Κάπως διαφορετικά από εκείνα που παρατηρήθηκαν *in vivo*, η *in vitro* έκθεση στη βιταμίνη C μείωσε ελαφρώς τη μετάβαση ιστοτύπου σε IgG1 και αύξησε τη μετάβαση ιστοτύπου σε IgG2a. Η προεπεξεργασία με βιταμίνη C στο ασφαλές εύρος δεν επηρέασε ούτε τον πολλαπλασιασμό των καλλιεργημένων B κυττάρων ούτε την έκφραση των CD80 και CD86 σε αυτά τα κύτταρα. Συνολικά, τα *in vivo* αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη C δρα στη ρύθμιση της αλλαγής ιστοτύπου στο ποντίκι. Ωστόσο, λόγω των *in vitro* αποτελεσμάτων μας, προτείνεται ότι η ρύθμιση που ασκείται από τη βιταμίνη C *in vivo* επηρεάζει έμμεσα τα B κύτταρα, ίσως επηρεάζοντας άμεσα άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα δενδριτικά κύτταρα (Woo et al., 2010).

3.6 Αντιοξειδωτικά και νευροεκφυλιστικές διαταραχές

Τα σταυρανθή λαχανικά, όπως λάχανο, κουνουπίδι, μπρόκολο, κάρδαμο, λαχανάκια Βρυξελλών, περιέχουν ενώσεις με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (π.χ. καροτενοειδή, βιταμίνη C και φολικό οξύ) και μπορούν να αλλάξουν τη δραστηριότητα του ξενοβιοτικού⁴ μεταβολισμού. Αυτά τα συστατικά μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικά για άτομα που εκτίθενται σε ελεύθερες ρίζες και γονιδιοτοξικές ενώσεις, όπως για παράδειγμα είναι οι καπνιστές. Οι Riso et al. (2010) πραγματοποίησαν μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν την επίδραση της πρόσληψης μπρόκολου στους βιοδείκτες της βλάβης και της επιδιόρθωσης του DNA. Είκοσι επτά νεαροί υγιείς καπνιστές κατανάλωναν μια μερίδα μπρόκολου στον ατμό (250 g/ημέρα) ή μια δίαιτα ελέγχου για 10 ημέρες ο καθένας στο πλαίσιο ενός σχεδίου crossover με περίοδο έκπλυσης. Το αίμα συλλέχθηκε πριν και μετά από κάθε περίοδο. Το επίπεδο των αλλοιώσεων του DNA που έχουν υποστεί

⁴ Ξενοβιοτικά λέγονται οι χημικές ενώσεις που ένας οργανισμός τις προσλαμβάνει μέσω του περιβάλλοντος που ζει και δεν παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό, όπως φάρμακα, εντομοκτόνα, ρυπογόνες ουσίες βλ. <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/4248>

οξειδωτική βλάβη (θέσεις ευαίσθητες στη γλυκοζυλάση του DNA της φορμαμιδοπυριμιδίνης), η αντίσταση στην *ex vivo* θεραπεία με H₂O₂ και η επιδιόρθωση των οξειδωμένων βλαβών του DNA μετρήθηκαν σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs). Μετρήσαμε επίσης τα επίπεδα έκφρασης mRNA των ενζύμων επιδιόρθωσης και άμυνας: γλυκοζυλάση DNA 8-οξογουανίνης (OGG1), μοτίβο τύπου X 1 (NUDT1) συνδεδεμένο με διφωσφορικό νουκλεοζίτη και οξυγενάση αίμης 1 (HO-1). Μετά την κατανάλωση μπρόκολου, το επίπεδο των αλλοιώσεων του οξειδωμένου DNA μειώθηκε κατά 41% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 10%, 72%) και η αντίσταση στα σπασίματα του κλώνου DNA που προκαλούνται από το H₂O₂ αυξήθηκε κατά 23% (95% CI: 13%, 34%). Μετά τη λήψη μπρόκολου, παρατηρήθηκε υψηλότερη προστασία σε άτομα με γονότυπο M1-null της γλουταθειόνης S-transferase (GST). Το επίπεδο έκφρασης και η δραστηριότητα των επισκευαστικών ενζύμων ήταν αμετάβλητα. Συμπερασματικά, η πρόσληψη μπρόκολου συσχετίστηκε με αυξημένη προστασία έναντι σπασίματος κλώνων DNA που προκαλούνται από το H₂O₂ και χαμηλότερα επίπεδα οξειδωμένων βάσεων DNA σε PBMC από καπνιστές. Αυτή η προστατευτική δράση θα μπορούσε να σχετίζεται με μια συνολική βελτιωμένη αντιοξειδωτική κατάσταση (Riso et al., 2010).

Οι Miyake et al., (2010), μελέτησαν την πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών και της νόσου του Πάρκινσον. Διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης επιλεγμένων αντιοξειδωτικών βιταμινών, λαχανικών και φρούτων και του κινδύνου εμφάνιση Πάρκινσον στην Ιαπωνία χρησιμοποιώντας δεδομένα από μια πολυκεντρική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου βασισμένη στο νοσοκομείο. Συμπεριλήφθηκαν 249 ασθενείς εντός 6 ετών από την έναρξη της PD. Οι έλεγχοι ήταν 368 νοσηλεύομενοι και εξωτερικοί ασθενείς χωρίς νευροεκφυλιστική νόσο. Οι πληροφορίες σχετικά με τους διατροφικούς παράγοντες συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο αυτο-χορηγούμενου ιστορικού διαίτας. Έγινε προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, την περιοχή διαμονής, τα πακέτα-έτη καπνίσματος, τα έτη εκπαίδευσης, τον δείκτη μάζας σώματος, τη διατροφική πρόσληψη χοληστερόλης, αλκοόλ, συνολικών γαλακτοκομικών προϊόντων και καφέ και τον διαιτητικό γλυκαιμικό δείκτη. Η υψηλότερη κατανάλωση βιταμίνης E και β-καροτίνης συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο PD μετά από προσαρμογή για συγχυτές υπό μελέτη: η προσαρμοσμένη αναλογία

πιθανοτήτων στο υψηλότερο τεταρτημόριο ήταν 0,45 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,25–0,79, P για τάση = 0,009) για βιταμίνη E και 0,56 (95% CI: 0,33–0,97, P για τάση = 0,03) για β-καροτίνη. Στρωματοποιημένες ανά φύλο, τέτοιες αντίστροφες συσχετίσεις ήταν σημαντικές μόνο στις γυναίκες. Δεν παρουσιάστηκε καμία υλική σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C, α-καροτίνης, κρυπτοξανθίνης, πράσινων και κίτρινων λαχανικών, άλλων λαχανικών ή φρούτων και του κινδύνου για Πάρκινσον Η υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης E και β-καροτίνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο Πάρκινσον (Miyake et al., 2010).

Η βιταμίνη E είχε προταθεί ως θεραπεία για τη νόσο του Αλτσχάιμερ πριν από πολλά χρόνια. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, ακόμη και σήμερα, δεν είναι ξεκάθαρη. Η βιταμίνη E είναι ένα αντιοξειδωτικό και νευροπροστατευτικό και έχει αντιφλεγμονώδεις και υποχοληστερολαιμικές ιδιότητες, οδηγώντας στη σημασία της για την υγεία του εγκεφάλου. Επιπλέον, τα επίπεδα της βιταμίνης E σε ασθενείς με νόσο του Αλτσχάιμερ είναι χαμηλότερα από ό,τι σε άτομα που δεν πάσχουν από άνοια, γεγονός που μπορεί να δηλώνει κάποια συσχέτιση. Οι Casati et al. (2019) διερεύνησαν τη συσχέτιση διαφορετικών συγκεντρώσεων βιταμίνης E με την παρουσία και ανάπτυξη ορισμένων ομάδων κυττάρων που σχετίζονται με νόσο του Αλτσχάιμερ, τα τελομερή λεμφοκύτταρα (LTL). Στην έρευνα συμμετείχαν 53 άτομα με νόσο του Αλτσχάιμερ και 40 γνωστικά υγιείς μάρτυρες (CTs). Μετρήθηκαν η γ-τοκοφερόλη (δείκτης οξειδωτικής/νιτροδικής βλάβης) και τα τελομερή λεμφοκύτταρα (LTL). Τα άτομα με νόσο Αλτσχάιμερ έδειξαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλης, α- και δ-τοκοτριενόλης, ολικών τοκοφερολών, ολικών τοκοτριενολών και ολικής βιταμίνης E σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Τα άτομα με νόσο του Αλτσχάιμερ έδειξαν υψηλότερες τιμές νιτροζωτικής/οξειδωτικής βλάβης. Οι προσαρμοσμένες αναλύσεις επιβεβαίωσαν μια σημαντική σχέση της νόσου του Αλτσχάιμερ με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των α- και β-τοκοφερολών, δ-τοκοτριενόλης, ολικών τοκοφερολών, ολικής τοκοτριενόλης, ολικής βιταμίνης E και οξειδωτική/νιτροζωτική βλάβη. Ωστόσο, η νιτροζωτική βλάβη συσχετίστηκε σημαντικά με την νόσο του Αλτσχάιμερ μόνο σε άτομα με υψηλότερο LTL και όχι σε άτομα που εκφράζουν έντονη κυτταρική γήρανση (Casati et al., 2019).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ

Η συμμετοχή των ελευθέρων ριζών τόσο σε παθολογικές, όσο και σε φυσιολογικές καταστάσεις στον οργανισμό, αποτελεί κομμάτι της άμυνας του οργανισμού και βοηθά στην καταπολέμηση των παθογόνων μικροοργανισμών, ενώ παράλληλα συμμετέχει και σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων. Σε μεγάλες όμως συγκεντρώσεις, παρουσιάζουν τοξική δράση που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο. Αυτό ευθύνεται στην οξειδωτική δράση των ελευθέρων ριζών που έχουν την δυνατότητα να αποσπούν ηλεκτρόνια από σημαντικά μόρια που μπορεί να βρίσκονται στο περιβάλλον τους και τα τροποποιούν σε μη φυσικές και επικίνδυνες ουσίες. Έτσι ο οργανισμός παρουσιάζει την ανάγκη να εξασφαλίζει ισορροπία μεταξύ στα προ-οξειδωτικά και στα αντιοξειδωτικά μόρια, γιατί διαφορετικά αυξάνονται τα προ-οξειδωτικά μόρια και αυτό οδηγεί στην εμφάνιση του οξειδωτικού στρες.

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων και ασθενειών στον ανθρώπινο οργανισμό έχει γίνει πλέον αποδεκτός, αφού συσχετίζεται και με την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης, το εγκεφαλικό, την ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά και τον καρκίνο. Η παρούσα ανασκόπηση αποκαλύπτει έναν αριθμό σχετικών μελετών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες σε επιλεγμένες ανθρώπινες ασθένειες. Συνεπώς μέσω της έρευνας αυτής συμπεραίνεται ότι είναι απαραίτητη η πρόσληψη αντιοξειδωτικών, μέσω της διατροφής, για την θωράκιση του οργανισμού ενάντια στο οξειδωτικό στρες. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο άνθρωπος να καταναλώνει ποικιλία τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως φρούτα, λαχανικά, χυμοί, τσάι κ.ά., διότι το καθένα από αυτά παρέχει πληθώρα διαφορετικών ουσιών που τον βοηθούν στη μάχη κατά των ελευθέρων ριζών και στη διατήρηση της καλής υγείας των κυττάρων του, ενώ τον προστατεύουν από τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων εκφυλιστικών ασθενειών, όπως ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.

Φαίνεται ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατέψουν από τις ελεύθερες ρίζες με ποικίλους διαφορετικούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των καταλυτικών συστημάτων εξουδετέρωσης ή εκτροπής των ελευθέρων ριζών και της δέσμευσης ή αδρανοποίησης μεταλλικών ιόντων η οποία εμποδίζει τη δημιουργία Δραστικών Μορφών

Οξυγόνου μέσω της αντίδρασης Haber -Weiss. Όλο και περισσότερο πιστεύεται ότι η διατροφή μπορεί να διαδραματίσει ζωτικό ρόλο στην προστασία από το οξειδωτικό στρες και τις βλάβες που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες. Ως εκ τούτου, ορισμένα θρεπτικά συστατικά και διαιτητικά συστατικά με αντιοξειδωτικές ιδιότητες είναι σημαντικά για την προστασία από το οξειδωτικό στρες στο σώμα. Η κατανάλωση τροφής είναι μια σημαντική πηγή εξωγενών αντιοξειδωτικών και έχει εκτιμηθεί ότι μια τυπική διατροφή παρέχει πολλά θρεπτικά συστατικά που μπορούν να τροποποιήσουν μια πληθώρα διαδικασιών που σχετίζονται με διάφορες ασθένειες. Γενικά, τα αντιοξειδωτικά είναι άφθονα σε λαχανικά και φρούτα και βρίσκονται επίσης σε δημητριακά, μπιζέλια, όσπρια, ξηρούς καρπούς και άλλα προϊόντα διατροφής. Μάλιστα, από ότι φαίνεται η μείωση της πρόσληψης τροφών πλούσιων σε θρεπτικά και αντιοξειδωτικά μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες οξειδωτικού στρες που μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική βλάβη, επομένως η πρόσληψη τέτοιων φυσικών αντιοξειδωτικών μπορεί να δώσει προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι των ασθενειών που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες. Ο Πίνακας 2, συνοψίζει τα αποτελέσματα της μελέτης όσον αφορά την επίδραση των αντιοξειδωτικών στον ανθρώπινο οργανισμό.

Πίνακας 2: Αντιοξειδωτικά και επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό - μελέτες

Κατηγορία αντιοξειδωτικών	Επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό	Παραπομπή
<p>Βιταμίνη C</p> <p>Πορτοκάλια, μήλα, φράουλες, κεράσια, ροδάκινα, δαμάσκηνα, αχλάδια, πεπόνια, καρπούζια, πιπεριές, μαρούλια, σπανάκι, μπρόκολο</p>	<p>Προστατεύει από καρκίνους, προστατεύει από καρδιακές παθήσεις, διατηρεί ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα, βελτιώνει την παραγωγή αντισωμάτων, αυξάνει την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών</p>	<p>Barry (2008), Liu et al. (2002), Wang et al. (2007), Wintergerst et al. (2006), Woo et al. (2010), Thankachan et al. (2008) and Riso et al. (2010).</p>

<p>Βιταμίνη Ε</p> <p>Αμύγδαλα, καρύδια, φουντούκια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φακές, βερίκοκα, δαμάσκηνα, μούρα</p>	<p>Προλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, αποτρέπει τον σχηματισμό θρόμβων αίματος, μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και του προστάτη, προστασία του εγκεφάλου, μειώνει τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο άνοιας, μειώνει τον κίνδυνο νόσου του Πάρκινσον, προστατεύει το DNA, βελτιώνει την έκκριση ινσουλίνης και τον έλεγχο του διαβήτη</p>	<p>Pryor (2000), Traber et al. (2008), Weinstein et al. (2007), Muller et al. (2010), Devore et al. (2010) and Miyake et al. (2010, Bril et al, 2019, Casati et al., 2019, Said et al., 2021.</p>
<p>Καροτενοειδή</p> <p>Πεπόνια, ροδάκινα, βερίκοκα, μάνγκο, καρπούζια, πορτοκάλια, μανταρίνια, γλυκοπατάτες, γλυκοκολοκύθες, καρότα, ντομάτες</p>	<p>Προστασία από οξείδωση λιπιδίων, LDL, πρωτεϊνών και DNA, απομάκρυνση ελεύθερων ριζών, αναστολή πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων και αντιμετώπιση όγκων με απόπτωση κυττάρων</p>	<p>Visioli F et al. (2004), Peng et al (2017)</p>
<p>Φαινολικές ενώσεις</p> <p>Αρακάς, βατόμουρα, εσπεριδοειδή, κόκκινο κρασί, κρεμμύδια, φασόλια, μπρόκολο, πράσινο και μαύρο τσάι</p>	<p>Αναστολή οξείδωσης της LDL, μείωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, μικρότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, θεραπεία διαβήτη επίδραση αντικαρκινογένεσης, πρόληψη νευροεκφυλιστικών ασθενειών αναστολή συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων.</p>	<p>Manach et al. (2005), Russo et al. (2001), Schachinger et al. (2000), Corder et al. (2006), Yang et al. (2001), Halliwell (2000), Pan et al. (2003), Zunino et al. (2007), Atmaca et al. (2008), Hurrell et al. (1999), Shi et al., (2019), Tyagi et al. (2019), Paknahad et al., 2021</p>

Είναι επιτακτική ανάγκη, η επιστημονική έρευνα και οι κλινικές μελέτες να συνεχιστούν συστηματικά, ώστε να προσδιοριστεί πλήρως η σχέση και ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στην ανθρώπινη υγεία. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι τα αντιοξειδωτικά που περιέχονται σε διάφορες κατηγορίες τροφίμων συνεισφέρουν στη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών. Αυτό που θα πρέπει να εξεταστεί πιο διεξοδικά είναι η αποτελεσματικότητα του πιθανού συνδυασμού αντιοξειδωτικών συστατικών στην πρόληψη και αντιμετώπιση πολλών ασθενειών, αλλά και η συνεργατική σχέση που μπορεί να έχουν αναπτύξουν με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή. Είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η απαιτούμενη δόση, ποιοτικά και ποσοτικά, που πρέπει να χορηγείται σε ένα άτομο, ώστε να υπάρχει η μέγιστη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Anand Swarup, K. R., Sattar, M. A., Abdullah, N. A., Abdulla, M. H., Salman, I. M., Rathore, H. A., & Johns, E. J. (2010). Effect of dragon fruit extract on oxidative stress and aortic stiffness in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacognosy research*, 2(1), 31–35. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.60582>
- Asgary S., Keshvari M., Sahebuar A., Hashemi M. & Rafieian – Kopaei M. (2013). Clinical investigation of the acute effects of pomegranate juice on blood pressure and endothelial function in hypertensive individuals. *Arya atherosclerosis*, 9
- Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, Kucuk O. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008;15:748–57.
- Avila-Escalante, M.L., Coop-Gamas, F., Cervantes-Rodrigues, M., Mendez-Iturbide, D., Aranda-Gonzalez, I.I. (2020). The effect of Diet in oxidative stress and metabolic diseases-Clinically controlled trials. *Journal of Food Biochemistry*, 44 (5): 1-16: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13191>
- Barry I. (2008). Vitamin C: friends or foe? *Nature Reviews Cancer*, 8: 830: <https://doi.org/10.1038/nrc2537>
- Benzie IF, Choi SW. Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. *Adv Food Nutr Res*. 2014;71:1-53. doi: 10.1016/B978-0-12-800270-4.00001-8. PMID: 24484938.
- Birben, E. Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defence. *World Allergy Organization Journal*, 5:9-19
- Bhupathiraju SN, Tucker KL. Greater variety in fruit and vegetable intake is associated with lower inflammation in Puerto Rican adults. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jan;93(1):37-46. doi: 10.3945/ajcn.2010.29913. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21068354; PMCID: PMC3001597.
- Bostancıoğlu RB, Kürkçüoğlu M, Başer KH, Koparal AT. Assessment of anti-angiogenic and anti-tumoral potentials of *Origanum onites* L. essential oil. *Food Chem Toxicol*.

2012 Jun;50(6):2002-8. doi: 10.1016/j.fct.2012.03.074. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22504090.

Bril, F., Biernacki, D.M., Kalavalapalli, S., Lomonaco, R., Subbarayan, S.K., Lai, J., Tio, F., Susan, A., Orsak, B., Hencht, J., Cusi, K. (2019). Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes: A randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 42 (8): 1481-1488: <https://doi.org/10.2337/dc19-0167>

Byrne, D., Noratto, G., Cisneros-Zevallos, L., Porter, W. and Vizzotto, M., 2009. HEALTH BENEFITS OF PEACH, NECTARINE AND PLUMS. *Acta Horticulturae*, (841), pp.267-274.

Casati, M., Boccardi, V., Ferri, E., Bertagnoli, Bastiani, P., Ciccone, S., Mansi, M., Scamosci, M., Rossi, P.D., Mecocci, P., Arosio, B. (2019). Vitamin E and Alzheimer's disease: the mediating role of cellular aging. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32: 459-464: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01209-3>

Corder R, Mullen W, Khan NQ, et al. *Oenology: red wine procyanidins and vascular health. Nature* 2006;444:566.

Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med.* 2014 May;127(5):364-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.014. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24384466.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705069.

- DeLeon, E.R., Gao, Y., Huang, E., Arif, M., Arora, N., Divietro, A., Patel, S., Olson, K.R. (2016). A case of mistaken identity: are reactive oxygen species actually reactive sulfide species? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310: R549-560: <https://doi.org/10.1152/ajprequ.00455.2015>
- Del Rio, L.A. (2015). ROS and RNS in plant physiology: an overview. *Journal of Experimental Botany*, 66 (10): 2827-2837: <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/erv099>
- Doll S, Ricou B. Severe vitamin C deficiency in a critically ill adult: a case report. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Aug;67(8):881-2. doi: 10.1038/ejcn.2013.42. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23549202.
- Donaldson M. S. 2004. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr. J.* 3: 19–40
- Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. *J Nutr Biochem* 2001 Jul;12(7):404-421 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448616>.
- Esterbauer, H., Schmidt, R. and Hayn, M. 1997. Relationships among oxidation of low-density lipoprotein, antioxidant protection, and atherosclerosis. *Adv Pharmacol* 38 425-456.
- Evans, H.M. and Bishop, K.S. 1922. Fetal resorption. *Science* 55 650-651.
- Galaris D, Pantopoulos K. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(1):1-23. doi: 10.1080/10408360701713104. PMID: 18293179.
- Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot I., Leroy, P., Parent, M. (2018). Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants (Basel)*, 7 (5): 62: <https://dx.doi.org/10.3390/antiox7050062>
- Gerald F. Combs, Jr, 2012. *The Vitamins*.
- Greenwald P., Milner J.A., Anderson D.E., McDonald S. S. 2002, Micronutrients in cancer chemoprevention, *Cancer Metastasis Rev.* 21: 217–230

- Gylling, H., & Miettinen, T. A. (2001). A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Current controlled trials in cardiovascular medicine*, 2(3), 123–128. <https://doi.org/10.1186/cvm-2-3-123>
- Halliwel B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001;18:685–716.
- Halliwel B., 2007, Biochemistry of oxidative stress. *Biochem, Soc. Trans.* 35: 1147–1150.
- Halliwel B., Gutteridge J.M.C. 2000. Free radicals and antioxidants in the year 2000, A historical look to the future, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 899: 136–147.
- Hertog MG, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer*. 1993;20(1):21-9. doi: 10.1080/01635589309514267. PMID: 8415127.
- Hu FB, Willett WC. Diet and coronary heart disease: findings from the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study. *J Nutr Health Aging*. 2001;5(3):132-8. PMID: 11458281.
- Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol*. 2000 May 15;151(10):975-81. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010141. PMID: 10853636.
- Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999;81:289–95.
- Jones D.P. 2006, Redefining oxidative stress, *Antioxid. Redox Signal*. 8: 1865–1879.
- Juan, D., PÉrez-VizcaÍno, F., JimÉnez, J., Tamargo, J. and Zarzuelo, A., 2001. Flavonoids and cardiovascular diseases. *Bioactive Natural Products (Part F)*, pp.565-605.
- Kastorini CM, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Georgousopoulou E, Pitaraki E, Puddu PE, Tousoulis D, Stefanadis C, Pitsavos C; ATTICA Study Group. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular

disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:87-93. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.025. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26761772.

Koutelidakis AE, Kizis D, Argyri K, Kyriakou A, Komaitis M, Kapsokefalou M. The effect of iron and fat in a diet containing green tea extract (*Camellia sinensis*) on the antioxidant capacity of some organs and the mRNA expression of specific genes in mice. *J Med Food*. 2014 Nov;17(11):1232-8. doi: 10.1089/jmf.2013.0154. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25055080.

Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1156-62. doi: 10.1056/NEJM199605023341803. PMID: 8602181.

Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, Skaltsounis AL, Kremastinos DT. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005 Dec;12(6):596-600. doi: 10.1097/00149831-200512000-00013. PMID: 16319551.

Liu L., Zhao S.P., Gao M., Zhou Q.C.Z., Li Y.L, Xia B. (2002). Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal. *Clinical Cardiology* 25(5): 219–224: <https://doi.org/10.1002/clc.4950250505>

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010 Jul;4(8):118-26. doi: 10.4103/0973-7847.70902. PMID: 22228951; PMCID: PMC3249911.

Mamani-Ortiz, Y., San Sebastián, M., Armaza, A. X., Luizaga, J. M., Illanes, D. E., Ferrel, M., & Mosquera, P. A. (2019). Prevalence and determinants of cardiovascular disease risk factors using the WHO STEPS approach in Cochabamba, Bolivia. *BMC Public Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7064-y>

Manach C, Mazur A, Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:77–84.

- Mano, J., Biswas, M.S., Sugimoto, K. (2019). Reactive Carbonyl Species: A Missing Link in ROS Signaling. *Plants (Basel)*, 8 (10): 391:
<https://dx.doi.org/10.3390%2Fplants8100391>
- McCullough M.L., Rodriguez C., Diver W.R., Feigelson H.S., Stevens V.L., Thun M.J., Calle E.E. 2005, Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 2898–2904.
- Miyake Y, Fukushima W, Tanaka K, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case–control study in Japan. *Eur J Neurol* 2010.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03088>.
- Muller DPR. Vitamin E and neurological functions. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1–9.
Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary antioxidant and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010;67:819–25.
- Nimse S.B. & Pal D. 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.*, 5: 27986-28006
- Oroian M., Escriche I. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Res Int.* 2015 Aug;74:10-36. doi: 10.1016/j.foodres.2015.04.018. Epub 2015 Apr 20. PMID: 28411973.
- Packer, L., Weber, S.U. and Rimbach, G. 2001. Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *J Nutr* 131(2) 369S-373S.
- Paknahad, Z., Moosavian, S.P., Mahdavi, R., Rajadi, P. (2021). The effects of olive oil and cholesterol enriched diets on aortic fatty streak developments and lipid peroxidation in rabbits. *Nutrition and Health*, 20 (10): 1-8:
<https://doi.org/10.1177/02601060211022260>
- Palermo A, Maggi D, Maurizi AR, Pozzilli P, Buzzetti R. Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible? *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Mar;30 Suppl 1:4-12. doi: 10.1002/dmrr.2513. PMID: 24353270.
- Pan T, Jankovic J, LeW. Potential therapeutic properties of green tea polyphenols in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2003;20:711–21.

- Peeke, P., 2003. *Katapolemēste to pachos meta ta saranta*. Athēna: Iatrikes Ekdoseis P. Ch. Paschalidēs.
- Peng, S.J., Li, J., Zhou, Y., Tuo M., Qin, X.X., Yu, Q., Cheng, H., Li, Y.M. (2017). In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells. *Genetics and Molecular Research*, 16 (2): 1-8:
<https://doi.org/10.4238/gmr16029434>
- Pisoschi A.M. and Negulescu G.P. (2011). Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. *Biochemistry and Analytical Biochemistry*
- Pokorný, J., & Schmidt, Š. (2001). Natural antioxidant functionality during food processing. *Antioxidants In Food*, 331-354. doi: 10.1016/9781855736160.4.331
- Pryor WL. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 2000;28:141–61.
- Riso P, Martini D, Moller P, et al. DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers. *Mutagenesis* 2010:1–8.
- Russo P, Tedesco I, Russo M, Russo GL, Venezia A, Cicala C. Effects of de-alcoholated red wine and its phenolic fractions on platelet aggregation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:25–9.
- Santillo V.M. & Lowe F. (2006). Role of vitamins, minerals and supplements in the prevention and management of prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 33 (2), 237 – 246.
- Said, E., Mousa S., Fawzi, M., Sabry, N, Farid, S. (2021). Compined effect of high-dose vitamin A, vitamin E supplementation, and zinc on adult patients with diabetes: A randomized trial. *Journal of Advanced Research*, 28: 27-33:
<https://doi.org/10.2337/dc19-0167>
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.

- Shahidi, F. and Zhong, Y., 2015. Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 18, pp.757-781.
- Shi, Y., Jia, M., Xu, L., Fang, Z., Wu, W., Zhang, Q., Chung, P., Lin, Y., Wang, S., Zhang, Y. (2019). Mir-96 and autophagy are involved in the beneficial effect of grape seed proanthocyanidins against high-fat-diet-induced dyslipidemia in mice. *Phytotherapy Research*, 33 (4): 1222-1232: <https://doi.org/10.1002/ptr.6318>
- Sies, H., Berndt C., Jones, D.P. 2017. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86: 715-748: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
- Singh, D.P., Prabha, R., Verma, S. et al. Antioxidant properties and polyphenolic content in terrestrial cyanobacteria. *3 Biotech* 7, 134 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0786-6>
- Škrovánková S., Mišurcová L. and Machů L. (2012) Antioxidant Activity and Protecting Health Effects of Common Medicinal Plants. *Advances in Food and Nutrition Research*, 67, pp. 75-124
- Thankachan P, Walczyk T, Muthayya S, Kurpad AV, Hurrell RF. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 2008;87:881–6.
- Traber MG, Frei B, Beckman JS. Vitamin E revisited: do new data validate for chronic disease prevention? *Curr Opin Lipidol* 2008;19:30–8.
- Tyagi, A., Kumar, S., Raina, K, Wempe, M.F., Maroni, P.D., Agarwai, R., Agarwasi, C. (2019). Differential effect of grape seed extract and its active constituent procyanidin B2 3, 3'-di-O-gallate against prostate cancer stem cells. *Molecular carcinogenesis*, 58 (7): 1105-1117: <https://doi.org/10.1002/mc.22995>
- Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C. The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:337–43.
- Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, et al. Effect of antioxidant on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:1–9.

Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA, et al. Serum and dietary vitamin E in relation to prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1253–8.

WHO, 2020. Cardiovascular Diseases. [online] Who.int. Available at:

<https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1>

Wintergerst ES, Maggini S, Homig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006;50:85–94.

Woo A, Kim JH, Jeong YJ, et al. Vitamin C acts indirectly to modulate isotype switching in mouse B cells. *Anat Cell Biol* 2010;43:25–35.

Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann Rev Nutr* 2001;21:381–406.

Zunino SJ, Storms DH, Stephensen CB. Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the development of Type I autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Nutr* 2007;137:1216–21.