



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Πτυχιακή Εργασία

« Ανοσοποιητικό και Διατροφή »



**ΝΙΖΑΜΗ ΜΑΡΙΝΑ ΕΛΕΝΗ, ΧΟΝΔΡΟΡΙΖΟΣ ΡΙΖΟΣ
ΤΑΞΙΑΡΧΗΣ**

ΑΜ: 19684064 , 19684110

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια:
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ**

Αθήνα, Μάρτιος 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF FOOD SCIENCES
DEPARTMENT OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY

Diploma thesis

«Immune system and Diet»

**NIZAMI MARINA- ELENI, CHONDRORIZOS RIZOS-
TAXIARCHIS**

RN: 19684064 , 19684110

Supervisor:

KANELLOU ANASTASIA

Athens, March 2024

Έγινε δεκτή

Οι υπογράφωντες δηλώνουμε ότι έχουμε εξετάσει την πτυχιακή εργασία με τίτλο <<Ανοσοποιητικό και Διατροφή>> που παρουσιάστηκε από τους φοιτητές Νιζάμη Μαρίνα – Ελένη με αριθμό μητρώου 19684064 και Χονδρορίζο Ρίζο Ταξιάρχη με αριθμό μητρώου 19684110 και βεβαιώνουμε ότι έγινε δεκτή.

α/α	Όνοματεπώνυμο	Βαθμίδα/ιδιότητα	Ψηφιακή υπογραφή
1.	Αναστασία Κανέλλου	Καθηγήτρια επιβλέπουσα	
2.	Ανθιμία Μπατρίνου	Επίκουρη καθηγήτρια μέλος	
3.	Δήμητρα Χούχουλα	Καθηγήτρια μέλος	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι **Νιζάμη Μαρίνα – Ελένη του Χρήστου με αριθμό μητρώου 19684064**, και **Χονδρορίζος Ρίζος – Ταξιάρχης του Ρίζου με αριθμό μητρώου 19684110** φοιτητές του

Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνουμε υπεύθυνα ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε 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, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος.

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

Η Δηλούσα

Ο Δηλών

Νιζάμη Μαρίνα – Ελένη

Χονδρορίζος Ρίζος - Ταξιάρχης

Πίνακας περιεχομένων

Εισαγωγή.....	6
1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Ανοσοποιητικό σύστημα	8
1.1 Μηχανισμός - Κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος - Αντιγόνα	8
1.1.1 Ανοσοποιητικό σύστημα.....	8
1.1.2 Εξωσώματα – κύτταρα ανοσοποιητικού σχετικά με τον καρκίνο	8
1.1.3 Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού.....	9
1.2: Σύνδεση ανοσοποιητικού συστήματος και σκελετικού συστήματος	10
1.2.1 Οστεοανοσολογία.....	10
1.2.2 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.....	11
1.2.3 Κύτταρα του σκελετικού συστήματος.....	12
1.3: Τροφική αλλεργία και ανοσοποιητικό σύστημα	16
1.3.1 Τροφική αλλεργία.....	16
1.3.2 Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα	17
1.3.3 Αυγά και προϊόντα αυγού	18
1.3.4 Ιχθυηρά και οστρακοειδή.....	18
1.3.5 Ξηροί καρποί.....	19
1.3.6 Προϊόντα σιτηρών	20
2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Θρεπτικά στοιχεία και ανοσοποιητικό σύστημα	21
2.1 Βιταμίνες, Μέταλλα και ιχνοστοιχεία	21
2.1.2 Βιταμίνη C.....	22
2.1.3 Βιταμίνη E.....	23
2.1.4 Σελήνιο.....	24
2.2 : Πρωτεΐνες , υδατάνθρακες , λιπίδια	25
2.2.1 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ και έμφυτη ανοσία.....	25
2.2.2 Υδατάνθρακες	27
2.2.3 Λιπίδια	27
2.3: Προβιοτικά και ανοσοποιητικό σύστημα	29
2.3.1 Εντερικό μικροβίωμα και προβιοτικά – πρεβιοτικά – συνβιοτικά.....	29
2.4: Συμπληρώματα διατροφής.....	32
2.4.1 Ανάπτυξη συμπληρωμάτων διατροφής	32
2.4.2 Περιορισμοί.....	33
3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Διαταραχές του ανοσοποιητικού και διατροφή.....	34
3.1 : Καρκίνος.....	34
3.1.1 Επίδραση διαφόρων ειδών διατροφής στη θεραπεία του καρκίνου.....	35

3.1.2 Μηχανισμοί μεταξύ των τροφών της μεσογειακής διατροφής και διάφορων τύπων καρκίνου.....	39
3.2 : Οστεοπόρωση	46
3.2.1 Επίδραση των θρεπτικών συστατικών στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης	48
3.2.2 Διατροφικά μοτίβα για την οστεοπόρωση	56
3.3 : Οστεοαρθρίτιδα	60
3.3.1 Διατροφικά συμπληρώματα για την αποφυγή επιδείνωσης της οστεοαρθρίτιδας και την αντιμετώπισή της	61
3.4: Ρευματοειδής αρθρίτιδα	69
3.4.1 Διατροφικά μοτίβα και συστατικά που επιδρούν θετικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.....	70
3.5 : Ψωρίαση	77
3.5.1 Επίδραση διατροφικών συνηθειών στην ψωρίαση	77
3.6 : Covid-19.....	81
3.6.1 Διατροφικοί συνδυασμοί και συστατικά που δρουν προστατευτικά στους ασθενείς με Covid-19	82
4° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συμπεράσματα.....	92
Βιβλιογραφία	95

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1: Ανοσοβιολογική απόκριση- κύτταρα	10
Εικόνα 2: Ο ρόλος των κυτταροκινών/ παραγόντων στο ανοσοποιητικό σύστημα ...	15
Εικόνα 3: Αλλεργιογόνα τρόφιμα	16
Εικόνα 4: Κατηγορίες αλλεργιογόνων τροφίμων	17
Εικόνα 5: Αλλεργιογόνα- υποκατηγορίες	20
Εικόνα 6: Μεσογειακή διατροφική πυραμίδα	41
Εικόνα 7: Σχηματισμός εικοσανοειδών από πρόδρομες ουσίες 20 ανθράκων.....	65
Εικόνα 8: Μηχανισμός Ψωρίασης	77

Εισαγωγή

Το ανοσοποιητικό σύστημα θεωρείται από τα σημαντικότερα συστήματα κάθε οργανισμού διότι αποτελεί την άμυνά του σε μικροοργανισμούς που είναι ικανοί να τον βλάψουν. Με την εισβολή ενός παράσιτου ενεργοποιείται μια σειρά αντιδράσεων που ονομάζεται ανοσοβιολογική απόκριση και είναι ικανή να προστατεύσει τον οργανισμό. Διάφορα είδη κύτταρων που ανήκουν στην μεγάλη οικογένεια των λεμφοκυττάρων, όπως τα T- λεμφοκύτταρα, συνεργάζονται μεταξύ τους με σκοπό το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Σε αυτή την διαδικασία παίζει καθοριστικό ρόλο η διατροφή του ανθρώπου καθώς η άμυνά του ενισχύεται ιδιαίτερα με μια ισορροπημένη διαίτα πλούσια σε βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία. Πιο συγκεκριμένα, τα προβιοτικά εστιάζουν στην ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος διατηρώντας σε φυσιολογικά επίπεδα τους δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς που εντοπίζονται στο συγκεκριμένο περιβάλλον. Παρολα αυτά, υπάρχουν συνθήκες όπου κλωνίζεται το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου και υπολειτουργεί προκαλώντας έτσι διάφορες διαταραχές ,άλλοτε σοβαρές και άλλοτε όχι τόσο. Από μία απλή ίωση μέχρι μια σπάνια μορφή καρκίνου καταλυτικό ρόλο στην εξέλιξη της εκάστοτε περίπτωσης διαδραματίζει η διατροφή του ασθενούς. Έτσι, οφείλεται να ακολουθείται συγκεκριμένο μοντέλο διατροφικών συνηθειών σύμφωνα με ιατρικές συμβουλές ώστε να ενισχυθεί καλύτερα το ανοσοποιητικό σύστημα και να αποφευχθούν ή ακόμα και να καταπολεμηθούν διάφορες ασθένειες.

Abstract

The immune system is considered one of the most important systems in any organism because it serves as its defense against microorganisms that are capable of harming it. When a parasite invades, a series of reactions called the immune response is triggered, capable of protecting the organism. Various types of cells belonging to the large family of lymphocytes, such as T lymphocytes, work together to achieve the best possible outcome. In this process, the individual's diet plays a crucial role as their defense is particularly strengthened with a balanced diet rich in vitamins, minerals, and trace elements. Specifically, probiotics focus on balancing the intestinal microbiota, maintaining potentially pathogenic microorganisms found in that environment at normal levels. However, there are conditions where the human immune system is compromised, causing various disorders, sometimes serious and sometimes not. From a simple cold to a rare form of cancer, the patient's diet plays a crucial role in the evolution of each case. Therefore, a specific dietary model should be followed according to medical advice in order to better strengthen the immune system and prevent or even combat various diseases.

1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Ανοσοποιητικό σύστημα

1.1 Μηχανισμός - Κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος - Αντιγόνα

1.1.1 Ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την προστασία του ξενιστή από την επίθεση ξένων και πιθανώς παθογόνων μικροοργανισμών. Έχει την ιδιότητα να αναγνωρίζει τα αντιγόνα που εκφράζονται από αυτούς τους μικροοργανισμούς και ενεργοποιώντας μια ανοσοβιολογική απόκριση κατά όλων των κυττάρων που τα εκφράζουν, με τον τελικό στόχο την εξάλειψή τους (O' Gara A., 2004). Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι μηχανισμοί για τον έλεγχο και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου να αποτρέψει ή να ελαχιστοποιήσει την αντίδρασή του σε αυτοαντιγόνα ή μια υπερβολικά εντυπωσιακή αντίδραση σε έναν παθογόνο, που και τα δύο μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του ξενιστή. Η διαγραφή αυτοαντιδραστικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των T- και B-κυττάρων επιτρέπει στο ανοσοποιητικό σύστημα να μάχεται προς τα περισσότερα αυτοαντιγόνα. Σε αυτή την μεγάλη κατηγορία κυττάρων ανήκουν τα περιφερικά αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα. Πιο πρόσφατα, ωστόσο, έγινε σαφές ότι η αποφυγή βλάβης στον ξενιστή επιτυγχάνεται επίσης με την ενεργό καταστολή που διαμεσολαβείται από τα T- λεμφοκύτταρα. Τα κύτταρα Treg (T-λεμφοκύτταρα) θεωρούνται οι εσωτερικοί πολεμιστές του ανοσοποιητικού συστήματος κατά της παθολογικής ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού. Είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της περιφερικής ανοχής και μεσολαβούν στον ανοσοβιολογικό έλεγχο. Ο ρόλος τους είναι να ενεργοποιούν ερεθισμάτα των ανοσοποιητικών παραγόντων, προκειμένου να αποτραπεί η ανοσοπαθολογία για την επιβίωση του ξενιστή. Σκοπός τους είναι να αποκρυπτογραφήσουν την παθογένεια και την βλάβη που διαπράττουν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί τόσο στα δευτερογενή λεμφαδενικά όργανα όσο και στους μη – λεμφαδενικούς ιστούς (O' Gara A., 2004).

1.1.2 Εξωσώματα – κύτταρα ανοσοποιητικού σχετικά με τον καρκίνο

Σε αυτήν την ενότητα, αναλύεται ο μηχανισμός που χρησιμοποιούν διάφορα είδη φορτίων εξωσωμάτων, ειδικότερα τα νουκλεϊνικά οξέα των εξωσωμάτων (RNA, DNA), οι πρωτεΐνες των εξωσωμάτων (συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων) και τα φορτίων που προέρχονται από τους όγκους. Τα εξωσώματα παίζουν κρίσιμο ρόλο στη μεσολάβηση της κυτταρικής επικοινωνίας, ειδικά στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και της πρόοδου του καρκίνου (Grasseau A., 2020). Η ικανότητα των κυττάρων να εκκρίνουν και να απορροφούν εξωσώματα επιταχύνει την ανταλλαγή συγκεκριμένων βιολογικών μακρομόριων, όπως πρωτεΐνες, DNA, RNA και λιπίδια, μεταξύ των κυττάρων. Ο μηχανισμός έχει σημαντικό ρόλο για τον έλεγχο των ανοσοβιολογικής απόκρισης, όπως υποδηλώνεται από την λειτουργία των εξωσωμάτων που προέρχονται από τα ανοσοκύτταρα του οργανισμού σε συνδυασμό

με την επικοινωνίας μεταξύ των εγγενών και προσαρμοστικών ανοσοκυττάρων, οδηγώντας έτσι σε πιο αποτελεσματικό έλεγχο της πρόοδου του καρκίνου και των διάφορων άλλων διαταραχών του ανοσοβιολογικού συστήματος.

Η επικοινωνία που υπάρχει μεταξύ των εξωσωμάτων είναι περίπλοκη διότι περιλαμβάνει την απελευθέρωση και την απορρόφηση κύστεων που μεταφέρουν διάφορες ουσίες. Πιο συγκεκριμένα, τα εξωσώματα που προέρχονται από ανοσοκύτταρα μπορούν να προκαλέσουν οργανωμένη επικοινωνία μεταξύ των εγγενών και προσαρμοστικών ανοσοκυττάρων, επιφέροντας έτσι πιο αποτελεσματικό έλεγχο της πρόοδου των ασθενειών και ειδικότερα του καρκίνου (Grasseau A., 2020).

Ωστόσο, η διττή φύση των εξωσωμάτων εμφανίζεται σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου το περιεχόμενο τους μπορεί να ενισχύσει την αντίσταση των κυττάρων του καρκίνου στη θεραπεία με φάρμακα. Αυτό το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των εξωσωμάτων στον καρκίνο μπορεί είτε να καταστέλλει είτε να ενεργοποιεί την ανοσοβιολογική απόκριση, συμβάλλοντας έτσι στον πολύπλοκο ρόλο τους στην πρόοδο της συγκεκριμένης ασθένειας.

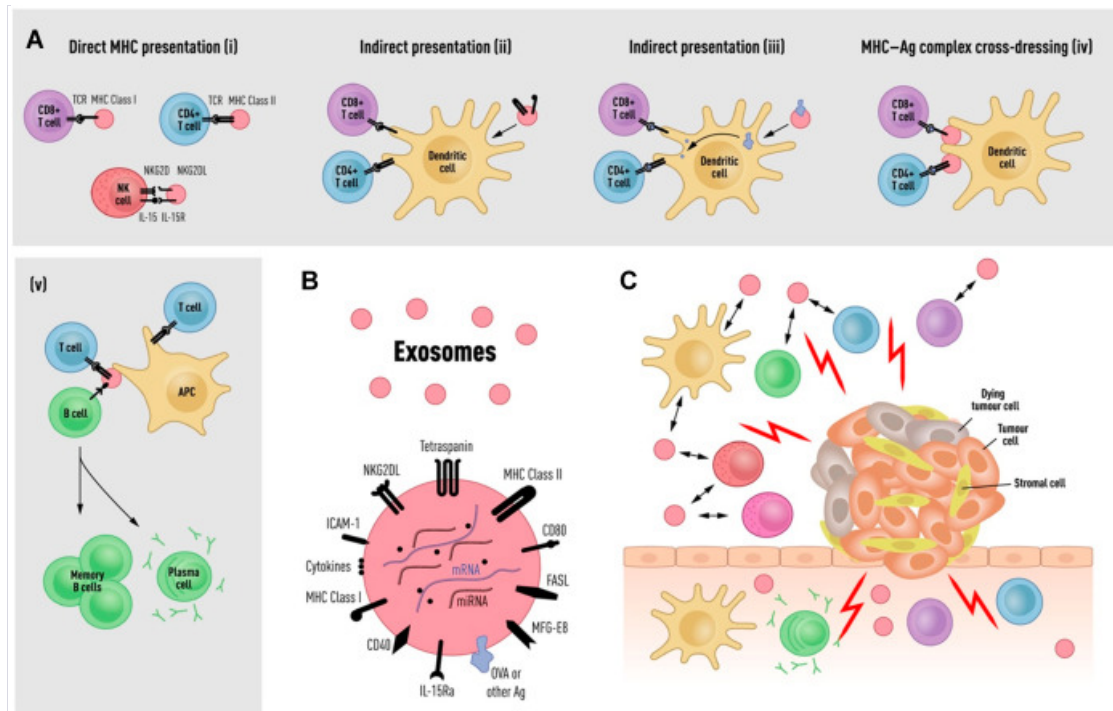
Η ποικιλία των βιομορίων που περιέχονται στα εξωσώματα, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών, αντιγόνων, αντισωμάτων, νουκλεϊνικών οξέων (DNA, RNA) και μικρών πρωτεϊνών-πεπτιδίων, τους δίνει την δυνατότητα να ρυθμίζουν τις ανοσοαποκρίσεις με διάφορους τρόπους. Η ακτινολογία και ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης από τα εξωσώματα θα παρουσιάσουν πολλαπλές μορφές σύμφωνα με τον τύπο του βιομορίου που ευθύνεται για τον ενεργοποιητή (Grasseau A., 2020).

1.1.3 Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού

Τα εσωτερικά πυρήνια των εξωσωμάτων αποτελούν μέρος των αλυσιδωτών αντιδράσεων που οδηγούν σε ένα νέο ανοσολογικό καθεστώς σχετικά με την αντιμετώπιση του καρκίνου. Τα συγκεκριμένα διαμεσολαβούν τη μεταφορά γενετικών πληροφοριών ως RNA, χρησιμοποιώντας τις εξωκυττάρια κύστες ως μεσολαβητές υλοποίησης για τη θεραπεία. Τα εξωσώματα που περιέχουν εξωγενές RNA φαίνεται να συμπεριφέρονται ως μοτίβα μοριακών διαταραχών (DAMPs), ενεργοποιώντας διάφορους σχετιζόμενους με το εγγενές ανοσοποιητικό μηχανισμούς απόκρισης, όπως η ενεργοποίηση του υποδοχέα αναγνώρισης προτύπου (PRR) σε συγκεκριμένες συνθήκες άγχους και παθολογικής κατάστασης (Grasseau A., 2020) .

Τα DAMPs χρησιμοποιούνται από τα εξωσώματα DNA που προέρχονται από κύτταρα καρκίνου ή κύτταρα που έχουν μολυνθεί από παθογόνους. Τα DAMPs ενεργοποιούν τα εγγενή ανοσοκύτταρα, όπως οι δερματικά κύτταρα (DCs) ή οι μακροφάγοι. Πολλοί όγκοι διαθέτουν πρωτεΐνες σχετικές με το γονίδιο Interferon Stimulated Gene (ISG) στην επιφάνειά τους οι οποίες εκφράζουν γονίδια που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ πρωτεϊνών interferon και πρωτεϊνών σήμανσης κινδύνου που απελευθερώνονται από μολυσμένα κύτταρα για να ενθαρρύνουν την έκφραση του γονιδίου σήμανσης κινδύνου. Σε αυτήν την κατάσταση, η ενεργοποίηση του ISG προηγείται από τη μεταφορά εξωσωμάτων τα οποία προέρχονται από κύτταρα στρωματικών φιβροβλαστών στα κύτταρα

καρκίνου του μαστού (Grasseau A., 2020). Το Exo-RNA θα ενεργοποιήσει τον PRR RIG-1 για τη μεταγραφή και ενεργοποίηση του ISG. Τα εξωσώματα απορροφώνται κυρίως από τα δερματικά κύτταρα και εμφανίζουν υψηλή αποτελεσματικότητα στην απελευθέρωση του DNA για να ενεργοποιήσουν τον μηχανισμό του Interferon Stimulator Gene (STING), οδηγώντας σε αντι-όγκιμη ανοσοαπόκριση. Η απελευθέρωση ανοσοενεργού DNA παρατηρείται μέσω ακτινοθεραπείας. Παρόλο που αυτό το νουκλεϊκό οξύ φαίνεται οξειδωμένο, μπορεί παρόλα αυτά να προκαλέσει την απόδραση των DCs ενεργοποιώντας το μονοπάτι του STING.



Εικόνα 1: Ανοσοβιολογική απόκριση- κύτταρα

1.2: Σύνδεση ανοσοποιητικού συστήματος και σκελετικού συστήματος

1.2.1 Οστεοανοσολογία

Ο όρος οστεοανοσολογία αναφέρεται σε ένα διεπιστημονικό πεδίο έρευνας που συνδυάζει τους υπάρχοντες τομείς της οστεολογίας (βιολογία των οστών) και της ανοσολογίας σε έναν κοινό παρονομαστή. Η "οστεοανοσολογία" δημιουργήθηκε από τους Aaron και Choi το 2000, καθώς επισήμαναν την αμφίδρομη επικοινωνία ανάμεσα στα σκελετικά και ανοσολογικά συστήματα, ιδίως σε διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα των οστών (Hamid Y. Dar, 2018). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του σκελετικού και του ανοσοποιητικού συστήματος έχει αναλυθεί εδώ και καιρό, αλλά έχουν συσχετισθεί μόνο οι πιο πρόσφατες έρευνες που αφορούν τους φαινότυπους των οστών που εντοπίζονται σε διάφορα είδη πονοκεφάλων που σχετίζονται με το

ανοσοποιητικό σύστημα, ανοίγοντας έτσι τον δρόμο για την εμφάνιση αυτού του καινοτόμου διεπιστημονικού πεδίου που ονομάζεται οστεοανοσολογία.

Η οστεοανοσολογία μελετά τη σχέση μεταξύ του σκελετικού και του ανοσοποιητικού συστήματος (οστεο-ανοσοποιητικό σύστημα), δίνοντας έμφαση στην ποικιλία συνδεδεμένων κυττάρων και μοριακών σηματοδοτών που ρυθμίζουν αυτές τις διαδικασίες σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η οστεοπόρωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο καρκίνος, η περιοδοντική νόσος κ.ά. Το οστό είναι ένας ενεργός ιστός, το οποίο ανανεώνεται διαρκώς στους υγιείς ανθρώπους, με τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος σε μεγάλο βαθμό. Τόσο τα κύτταρα των οστών όσο και του ανοσοποιητικού προέρχονται από κοινά κύτταρα-προγόνους που εντοπίζονται σε ένα κοινό περιβάλλον ο αποκαλούμενος οστεομυελικός χώρος. Κάθε ανισορροπία μεταξύ των διαδικασιών της δημιουργίας και της απορρόφησης των οστών συσχετίζεται με διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα των οστών. Η ομοιόσταση των οστών ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από διάφορες ανοσολογικές αποκρίσεις τόσο κάτω από φυσιολογικές συνθήκες όσο και κατά την πάθηση και τη γήρανση. Ο ρόλος των ανοσοκυττάρων στην ρύθμιση της υγείας των οστών είναι πλέον ευρέως γνωστός· ωστόσο, οι μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τέτοια κλινικά φαινόμενα είναι σε πρώιμο στάδιο έρευνας και αποκαλύπτονται με την πρόοδο της οστεοανοσολογίας (Hamid Y. Dar, 2018).

1.2.2 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα εξαιρετικά ευέλικτο σύστημα άμυνας που έχει εξελιχθεί για την προστασία των οργανισμών από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών. Τόσο η προσαρμοστική όσο και η εγγενής ανοσία διαμεσολαβούν αποτελεσματικά σε αυτήν την περίπτωση. Συγκεκριμένα, τα ανοσοποιητικά και τα οστικά κύτταρα κατοικούν εντός του ίδιας φυσιολογικού περιβάλλοντος του μυελού των οστών, δημιουργώντας έτσι ποικίλες επιλογές αλληλεπίδρασης ανάμεσα στα δύο συστήματα (Hamid Y. Dar, 2018). Ως εκ τούτου, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ανοσοποιητικών και των οστικών κυττάρων είναι αντικείμενο μεγάλου επιστημονικού ενδιαφέροντος τόσο για τους ερευνητές όσο και για τους κλινικούς. Τα T κύτταρα αποτελούν τους κύριους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια των διάφορων ανοσοποιητικών αποκρίσεων. Τα βοηθητικά Th κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε διάφορες υποομάδες σύμφωνα με τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (αντιγόνα, κυτταροκίνες κ.λπ.) που λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησής τους. Βασιζόμενοι σε αυτά, τα Th κύτταρα ταξινομούνται πλέον σε τέσσερις καθιερωμένες υποομάδες, δηλαδή τα Th1, Th2, Treg και Th17 κύτταρα. Ο ρόλος των αδρανών T κυττάρων στην προστασία των οστών καθίσταται εμφανής από το εύρημα πως τα ποντίκια με έλλειψη αυτών των κυττάρων εμφανίζουν ενισχυμένη οστεοβλαστογένεση και, συνεπώς, μειωμένη πυκνότητα οστών σε σχέση με τα υπόλοιπα ζώα. Τα μη ενεργοποιημένα Th κύτταρα έχουν αναφερθεί ότι εμποδίζουν την οστεοβλαστογένεση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Υπό βασικές συνθήκες ομοιόστασης, τα Th κύτταρα δεν απελευθερώνουν RANKL. Αντιθέτως, η ενεργοποίηση των T κυττάρων κατά τη διάρκεια φλεγμονώδων συνθηκών οδηγεί σε ενισχυμένη παραγωγή του RANKL και του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF- α ,

προάγοντας έτσι την οστεοβλαστογένεση και επομένως την απώλεια οστού σε διάφορες φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η περιοδοντίτιδα, ο καρκίνος και η οστεοπόρωση. Ωστόσο, δεν είναι όλοι οι τύποι T κυττάρων οστεοβλαστογονικοί, καθώς έχει αναφερθεί ότι τα CD8+ T κύτταρα έχουν έναν προστατευτικό ρόλο στα οστά. Τα CD8+ T κύτταρα έχουν δείξει πως εμποδίζουν την οστεοβλαστογένεση μέσω της έκκρισης διάφορων διαλυτών πρωτεϊνών, όπως η OPG. Ωστόσο, η χρήση αναστολέων κατά της OPG δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην παρεμπόδιση της αναστολής της οστεοβλαστογένεσης που προκαλείται από τα CD8+ T κύτταρα, υποδεικνύοντας τον ρόλο ενός άλλου παράγοντα ή παραγόντων. Πρόσφατα, επίσης αποδείχθηκε ο κύριος ρόλος των CD8+ T κυττάρων στον καρκίνο των οστών, προστατεύοντας έτσι το οστό από τη μετάσταση (Hamid Y. Dar, 2018)

Σε συνέχεια των ανωτέρω, άξιο αναφοράς είναι και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας TNF-α και η interleukin-6 (IL-6), που διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στις ανοσοαποκρίσεις και το μεταβολισμό των οστών (Wang T, 2020). Το TNF-α και το IL-6 ενισχύουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την παρουσίαση αντιγόνων, καθώς και τον έλεγχο της ανοσίας μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Πολλές ομάδες επιστημόνων έχουν αναφέρει ότι ο TNF-α εμποδίζει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών σε ορισμένα στάδια διαφοροποίησης και ενθαρρύνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοκλάστων. Αντίθετα, η IL-6 μεσολαβεί στις ενέργειες των οστεοβλαστών και των οστεοκλάστων μέσω πολύπλοκων μηχανισμών. Και ο TNF-α και η IL-6 μπορούν να μεσολαβούν στη δραστηριότητα των οστεοκυττάρων.

1.2.3 Κύτταρα του σκελετικού συστήματος

Πιο αναλυτικά, στα κύτταρα του σκελετικού συστήματος συγκαταλλέγονται τα εξής:

- Οστεοβλάστες : Οι οστεοβλάστες είναι κύτταρα που δημιουργούν το οστό και προέρχονται από μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) που βρίσκονται στον οστεομυελικό χώρο και σχηματίζουν δομές που καλύπτουν την επιφάνεια του οστού. Μεταβολικά θεωρούνται ως υψηλά ενεργοί, συνθέτοντας κολλαγόνωδης και μη-κολλαγόνωδης πρωτεΐνες της οστικής μήτρας, η οποία ορίζεται ως η διακυτταρική ουσία που ενσωματώνονται τα διάφορα κύτταρα που απαρτίζουν τα οστά, οι οποίες εκκρίνονται και εναποθέτονται μεταξύ των οστεοβλαστών και της επιφάνειας του οστού. Το νεοσύστατο αυτό πλέγμα, που δεν έχει ακόμα ασβεστοποιηθεί, ονομάζεται οστεοειδές. Η στατική φάση μεταξύ της εναπόθεσης του οστεοειδούς και της οστεοποίησης του διαρκεί σχεδόν 10 ημέρες. Η διαφοροποίηση των MSCs σε οστεοβλάστες εξαρτάται από την έκφραση δύο βασικών παραγόντων μεταγραφής, του Runx2 και του στόχου του, Osterix, ως απάντηση στα εξωτερικά ερεθίσματα. Η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH), η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), ο παράγοντας παρόμοιος με το ινσουλίνη (IGF)-1, οι πρωτεΐνες μορφογένεσης οστού (BMPs) και οι πρωτεΐνες Wingless και Int-1 (Wnt) είναι καίρια ερεθίσματα για τη διάκριση

των οστεοβλαστών. Η PGE2 είναι ένας σημαντικός αναβολικός παράγοντας για το οστό και προκαλεί την έκφραση της οστεοσιαλοπρωτεΐνης και της αλκαλικής φωσφατάσης στα μεσεγχυματικά κύτταρα. Οι πρωτεΐνες BMPs και ο παράγοντας μετασχηματισμού της ανάπτυξης (TGF)- β , ο οποίος έχει δομικές ομοιότητες με τις BMPs, ενισχύουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών ενεργοποιώντας τις ενδοκυττάριας πρωτεΐνες SMADs. Οι πρωτεΐνες Wnt ανήκουν σε μια οικογένεια υψηλά συντηρημένων μοριακών σημάτων που είναι ισχυροί ενεργοποιητές της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και συνδέονται με υποδοχείς σε μεσεγχυματικά κύτταρα όπως ο Frizzled και ο υποδοχέας λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας – συγγενής πρωτεΐνη 5 (LRP5). Έτσι, προκαλείται η ενεργοποίηση και η μετακίνηση της β -κατενίνης στον πυρήνα του κυττάρου, προκαλώντας έτσι τη μεταγραφή γονιδίων που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Οι πρωτεΐνες Wnt δρουν όχι μόνο σε στενή συνεργασία με τις BMPs, αλλά επίσης αλληλεπιδρούν με το σύστημα RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) - OPG (osteoprotegerin), το οποίο συμμετέχει στη διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών, των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του οστού (Hamid Y. Dar, 2018).

- Οστεοκύτταρα: θεωρούνται ως ο πλέον κοινός τύπος κυττάρων που βρίσκεται στο εσωτερικό του οστού. Ένα κυβικό χιλιοστό του οστού περιέχει έως 25,000 οστεοκύτταρα, τα οποία είναι ισχυρά συνδεδεμένα μεταξύ τους και με την επιφάνεια του οστού μέσω μικρών σωλήνων (canaliculi), σχηματίζοντας έτσι ένα μεγάλο και πυκνό δίκτυο επικοινωνίας εντός του οστού. Η επιφάνεια αυτού του δικτύου αποτελείται από κοιλότητες (lacunae) που περιέχουν τα οστεοκύτταρα μαζί με τους μικρούς σωλήνες που περιέχουν τα διασυνδεδεμένα νήματα των οστεοκυττάρων, καλύπτει μια περιοχή από 1000 έως 4000 τετραγωνικά μέτρα. Τα οστεοκύτταρα προέρχονται από τους οστεοβλάστες, οι οποίοι στη συνέχεια ενσωματώνονται στην μήτρα του οστού. Ωστόσο, τα οστεοκύτταρα εκφράζουν γονίδια που είναι ειδικά για τα συγκεκριμένα και δεν βρίσκονται σε άλλα κύτταρα όπως οι οστεοβλάστες. Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα προϊόντα των οστεοκυττάρων είναι η σκληροστίνη, ένα πρωτεϊνικής φύσης μόριο που συνδέεται με τους LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related proteins) και εμποδίζει την οστεογένεση που προκαλείται από τη Wnt (Wingless and Int-1). Συνεπώς, σύμφωνα με τη λειτουργία του ως αναστολέα της δημιουργίας οστού, η υπερλειτουργία της σκληροστίνης οδηγεί σε χαμηλή οστική μάζα, ενώ η απουσία του οδηγεί σε αυξημένη πυκνότητα και αντοχή του οστού. Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του γονιδίου SOST που κωδικοποιεί τη σκληροστίνη οδηγούν σε αυξημένη οστική μάζα στους ανθρώπους, μια πάθηση που ονομάζεται σκληροστέωση. Διάφοροι τοπικοί και συστηματικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο της έκφρασης της

σκληροστίνης στα οστεοκύτταρα (Hamid Y. Dar, 2018).

- **Οστεοβλάστες:** είναι κύτταρα με έως και 20 πυρήνες που αποικοδομούν τον οστικό ιστό. Είναι άμεσα συνδεδεμένοι με την επιφάνεια του οστού και δημιουργούν κοιλότητες απορρόφησης (Howship's lacunae). Εκτός από τους πολλαπλούς πυρήνες, ένα χαρακτηριστικό ακόμη των οστεοκλαστών είναι το κυματιστό τοίχωμα, μια υψηλά πτυχωτή κυτταρική μεμβράνη που καλύπτει τη μήτρα του οστού και σκοπός της είναι να εκκρίνει και να απορροφά πρωτεΐνες και ιόντα στον χώρο μεταξύ του οστεοκλάστη και της επιφάνειας του οστού. Ο χώρος μεταξύ αυτής της κυματιστής μεμβράνης και της επιφάνειας του οστού είναι ο χώρος όπου πραγματοποιείται η απορρόφηση του οστού. Περικυκλώνεται από πρωτεΐνες και σφιχτές ζώνες (ζώνη σφράγισης του χώρου μεταξύ της κυματιστής μεμβράνης των οστεοκλαστών και της επιφάνειας του οστού) επειδή αντιπροσωπεύει μία από τις λίγες περιοχές του ανθρώπινου σώματος όπου εντοπίζεται ένα υψηλό όξινο περιβάλλον. Η αποδόμηση του οστού από τους οστεοβλάστες περιλαμβάνει δύο βασικά βήματα: την απομετάλλωση από τα ανόργανα συστατικά και την αφαίρεση του οργανικού κλάσματος της οστικής μήτρας. Για να απομεταλλοποιήσουν το οστό, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν υδροχλωρικό οξύ μέσω αντλιών πρωτονίων στις κοιλότητες απορρόφησης. Η ενέργεια παρέχεται από ένα μόριο ATP που επιτρέπει τον εμπλουτισμό των πρωτονίων στον χώρο απορρόφησης, ο οποίος, στην πραγματικότητα, αντιπροσωπεύει ένα εξογκωμένο λυσοσώμα. Εκτός από πρωτόνια και χλώριο, οι οστεοκλάστες απελευθερώνουν και ένζυμα που καταστρέφουν την οστική μήτρα, συμπεριλαμβανομένης της όξινης φωσφατάσης TRAP, της λυσοσωμικής καθεψίνης K, και άλλων καθεψινών. Η καθεψίνη K μπορεί να καταστρέψει αποτελεσματικά κολλαγόνα και άλλες πρωτεΐνες της οστικής μήτρας. Ως εκ τούτου, οι αναστολείς της καθεψίνης K αποκόβουν τη λειτουργία των οστεοβλαστών και επιβραδύνουν την απομεταλλοποίηση των οστών. Οι οστεοβλάστες προέρχονται από πρόδρομα ερυθροκύτταρα που ονομάζονται μονοκύτταρα, τα οποία υπό την επίδραση συγκεκριμένων σημάτων διαφοροποιούνται σε ώριμους οστεοβλάστες (οστεοβλαστογένεση). Η οστεοβλαστογένεση απαιτεί τους παράγοντες MCSF και RANKL για να σηματοδοτηθεί η συγκεκριμένη διαδικασία (Hamid Y. Dar, 2018).

Οι προ-οστεοβλάστες εκφράζουν τόσο τον παράγοντα MCSF όσο και τον RANKL και έτσι προκαλούν την οστεοβλαστογένεση, τονίζοντας τη στενή αλληλεπίδραση μεταξύ των διαδικασιών του σχηματισμού και της απομεταλλοποίησης των οστών. Κατά τη διάρκεια των διαδικασιών διαφοροποίησης και ωρίμανσης, οι οστεοβλάστες αποκτούν συγκεκριμένους δείκτες (π.χ. TRAP) και συγχωνεύονται μεταξύ τους για να δημιουργήσουν πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα. Το RANKL (ένα μέλος της οικογένειας των TNF) εκφράζεται στην επιφάνεια διαφόρων τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προ-οστεοβλαστών και των ενεργοποιημένων T κυττάρων. Η έκφρασή του ενεργοποιείται στους οστεοβλάστες ως αντίδραση

σε διάφορους παράγοντες, όπως το PTH, η βιταμίνη D και οι προσταγλανδίνες (Hamid Y. Dar, 2018). Επιπλέον, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως το TNF, η interleukin (IL)-1 και η IL-17, ενισχύουν την έκφραση του RANKL. Το RANKL είναι αναγκαίο τόσο για τη διαφοροποίηση των οστεοβλάστων όσο και για την ικανότητά τους να απορροφούν το οστό, αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα RANK του, στα πρόδρομα μονοκύτταρα των οστεοκλαστών. Η αλληλεπίδραση του RANKL με το RANK ρυθμίζεται από την OPG (μια εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη), υπεύθυνη για την κατάσταση καταστολής της οστεοκλαστογένεσης τόσο in vitro όσο και in vivo. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η έκφραση του OPG επιταχύνεται από τα οιστρογόνα, πράγμα που εξηγεί την αύξηση του αριθμού των οστεοβλάστων και την ενισχυμένη απομεταλλοποίηση των οστών μετά την εμμηνόπαυση.

Cytokine	Source	Effect on OCs	Effect on immunity	Function in bone Homeostasis	Ref.
IL-1	Macrophage and DCs	OC↑	Pro-inflammation	Directly activates RANK signaling to promote osteoclastogenesis	(51)
IL-3	Activated T cells	OB↑	Blocks RANKL induced osteoclast	Inhibits osteoclastogenesis	(60, 199–202)
IL-4	Th2	OC↓	Humoral Immunity	Inhibits osteoclastogenesis	(201)
IL-6	Macrophage, DCs	OC↑	Pro-inflammation, Th17 induction	Activation of osteoclastogenesis	(203)
IL-7	BMSC	OC↑	Promotion of T/B cell development	B cell development	(80)
IL-10	Treg	OC↓	Anti-inflammation	Suppress bone resorption	(58)
IL-17	T cells	OC↑	Pro-inflammatory cytokine	RANKL expression and vigorous pro-inflammatory potency	(2)
IL-18	Macrophage	OC↓	Th1 differentiation, IFN- γ induction	Inhibits TNF- α mediated osteoclast formation in a T cell independent manner	(204)
IL-23	Macrophage and DCs	OC↑	Th17 induction	Indirect osteoclast activation	(135)
IL-27	Macrophage and DCs	OC↓	Th1 and Treg↑; Th17 induction	Inhibits osteoclast formation, blocking RANK dependent osteoclastogenesis	(205)
GM-CSF	Th1	OC↓	Pro-inflammation	Inhibits osteoclastogenesis	(52)
IFN- γ	Th1, NK cells	OC↓	Cellular immunity	Inhibits osteoclastogenesis	(203)
OPG	Osteoclasts	OC↓	Decoy receptor for RANKL	Inhibits osteoclastogenesis	(46)
RANK	Osteoclasts, DCs	OC↑	DCs activation	Osteoclast differentiation and activation	(52)
RANKL	Osteoblast, Th cells	OC↑	DCs maturation and osteoclast differentiation	Direct osteoclast activation through RANK	(206)
TNF- α	Th17, Macrophage DCs	OC↑	Pro-inflammatory cytokine	Indirect osteoclastic activation through RANKL	(206)
TGF- β	Multiple cell lines	OC↑	Blocks activation of lymphocytes and monocytes derived phagocytosis	Indirect osteoclast activation, Inhibits osteoblast differentiation	(52, 207)

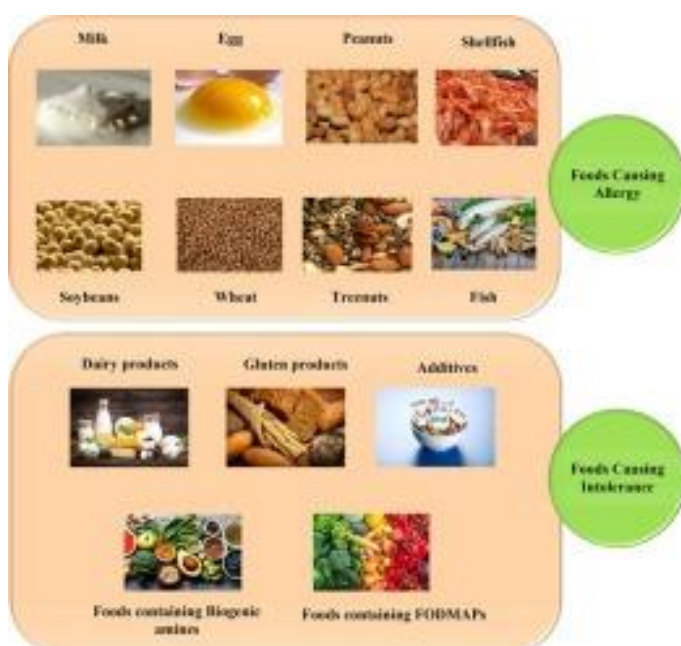
Abbreviations: IL: Interleukin; OC: osteoclast; OB: Osteoblast; DCs: Dendritic Cell (s); RANK: Receptor activator for nuclear factor κ B; RANKL: Receptor activator for nuclear factor κ B ligand; IFN- γ : Interferon- γ ; BMSC: Bone marrow stromal cells; TNF- α : Tumor necrosis factor; TGF- β : Transforming growth factor; GMCSF: Granulocyte macrophage colony stimulating factor; OPG: Osteoprotegerin; NK cells: Natural killer cells.

Εικόνα 2: Ο ρόλος των κυτταροκινών/ παραγόντων στο ανοσοποιητικό σύστημα

1.3: Τροφική αλλεργία και ανοσοποιητικό σύστημα

1.3.1 Τροφική αλλεργία

Τροφική αλλεργία αποτελεί τροφική δυσανεξία που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού. Η αλλεργία στρέφεται κατά του ανοσοποιητικού συστήματος και η μη ανοσοποιητική ανεκτικότητα στρέφεται κατά τροφών οι οποίες κατατάσσονται ως οι πιο συνηθισμένες αρνητικές αντιδράσεις που προκαλούνται από την κατανάλωση ορισμένων τροφών. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη αγωγή, η πιθανή θεραπεία για να αποφευχθούν αυτές οι αρνητικές αντιδράσεις είναι η τήρηση μιας αυστηρής διαίτας απαλλασσόμενη από τροφές που προκαλούν αλλεργίες. Τέτοιες τροφές που καταναλώνονται συχνά, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά, ψάρι, οστρακοειδή, ξηροί καρποί, φιστίκια, φασόλια σόγιας και προϊόντα βασισμένα σε σιτηρά έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αλλεργία. Τρόφιμα που περιέχουν λακτόζη, γλουτένη, υψηλά FODMAPs, βιογενείς αμίνες και ορισμένα πρόσθετα τροφίμων απειλούν την υγεία σε ανεκτικά άτομα (Janani Muthukumar, 2020). Επιπλέον, υπάρχουν διάφορα τρόφιμα των οποίων το μηχανισμός ενεργοποίησης της αλλεργίας και της ανεκτικότητας δεν έχει καθοριστεί ακόμα. Ωστόσο, η κατανόηση από το κοινό σε βάθος για τα φυσικά τρόφιμα, τα επεξεργασμένα τρόφιμα και τα συσκευασμένα προϊόντα τροφίμων που προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις και ανεκτικότητα παραμένει χαμηλή. Συνεπώς, η ευαισθητοποίηση των καταναλωτών για δίαιτα που εξαιρεί εν μέρει ή εξ ολοκλήρου την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων που συνδέονται με αυτές τις αντιδράσεις πρέπει να είναι ευρέως διαδεδομένη (Janani Muthukumar, 2020).



Εικόνα 3: Αλλεργιογόνα τρόφιμα



Εικόνα 4: Κατηγορίες αλλεργιογόνων τροφίμων

1.3.2 Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα

Το γάλα είναι ένα τρόφιμο που καταναλώνεται από ανθρώπους σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων βρεφών και παιδιών. Πρόκειται για ένα υψηλά θρεπτικό τρόφιμο που παράγεται από τους μαστούς των θηλαστικών μητέρων κατά τη διάρκεια της μετεγκαρδιακής περιόδου. Το γάλα μέσω του θηλασμού αποτελεί τον μοναδικό πηγαίο τροφικό πόρο για βρέφη ηλικίας περίπου πέντε έως έξι μηνών, ακολουθούμενο από την αργή εισαγωγή άλλων τροφών. Λειτουργεί ως η κύρια πηγή θρεπτικών συστατικών, καλύπτοντας τις ανάγκες για την ανάπτυξη και εξέλιξη των βρεφών. Παρά ταύτα, το γάλα αγελάδας κατατάσσεται πρώτο στις τροφικές αλλεργίες εξαιτίας της καζεΐνης που βρίσκεται στο στερεό τμήμα και οι πρωτεΐνες ορού γάλακτος που βρίσκονται στο υγρό τμήμα του γάλακτος θεωρούνται ως σημαντική πηγή αλλεργιογόνου. Αυτές οι δυο πρωτεΐνες ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα βρέφη και τα παιδιά εξαιτίας του εξελισσόμενο ανοσοποιητικού τους συστήματος που δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα η διαμόρφωσή του και δεν μπορούν να πέσουν τις πρωτεΐνες του γάλακτος, οι οποίες και αναγνωρίζονται ως αλλεργία από το ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι, αυτή η αλλεργική κατάσταση εμφανίζεται κυρίως σε βρέφη και παιδιά και σιγά-σιγά εξαφανίζεται κατά

τη διάρκεια της εξελισσόμενης τους φάσης. Η αλλεργία στο γάλα είναι μια συχνή υπερευαισθησία που προκαλεί διάφορα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της οίδησης, του ερεθισμού, του εμετού, και προβλημάτων αναπνοής, όπως πνιγμού, σπασμών, διάρροιας, και σπανίως αναφυλακτικής αντίδρασης. Τα τρόφιμα που περιέχουν καζεΐνη και πρωτεΐνες ορού γάλακτος μπορούν να αποφευχθούν από τη δίαιτα μετά την επιβεβαίωση της αλλεργίας στο γάλα (Janani Muthukumar, 2020).

1.3.3 Αυγά και προϊόντα αυγού

Τα αυγά αποτελούν εύκολα διαθέσιμο τρόφιμο πλούσιο σε πρωτεΐνες, βιταμίνες, μέταλλα και λιπαρά. Ενισχύουν την ανοσία, τη δύναμη του εγκεφάλου, του δέρματος, του ματιού, των μυών και της καρδιάς, καθώς και συνδράμουν στον έλεγχο του βάρους (Réhault-Godbert, Guyot, & Nys, 2019). Το εξωτερικό λευκό μέρος (αλβουμίνη) και το εσωτερικό κίτρινο μέρος (κρόκος) βρίσκονται μέσα στο κέλυφος του αυγού. Και τα δύο είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και προστατεύονται από διάφορα λεπτά μεμβράνες. Παρά τα πολλά οφέλη για την υγεία, το αυγό κοτόπουλου εμφανίζεται ως ένα από τα οκτώ σημαντικότερα αλλεργιογόνα τρόφιμα. Η επιδημιολογία της αλλεργίας στο αυγό μεταξύ των παιδιών είναι υψηλή και σταδιακά μειώνεται κατά τη μέση παιδική ηλικία (Dai et al., 2020). Πρωτεΐνες όπως η οβαλβουμίνη, η οβομυκοειδής, η κωναλβουμίνη και οι ένζυμοι λυσοζύμης είναι κοινά αλλεργιογόνα που βρίσκονται στο λευκό τμήμα του αυγού, ενώ η αλφα-λιβετίνη, η βιτέλλινη και η αποπρωτεΐνη Β είναι αλλεργιογόνα που βρίσκονται στον κρόκο. Η αλφα-λιβετίνη είναι η κύρια πηγή αλλεργιογόνου που συμμετέχει σε αλλεργικές αντιδράσεις (Hemmer, Klug, & Swoboda, 2016) και εξαιτίας της υψηλής περιεχόμενης πρωτεΐνης στο λευκό τμήμα του αυγού προκαλεί περισσότερες αλλεργικές αντιδράσεις από τον κρόκο. Οι πρωτεΐνες του λευκού αυγού είναι θερμοανθεκτικές και διατηρούν την ιδιότητα της αλλεργιογόνου ακόμα και στα τελικά επεξεργασμένα προϊόντα (Onoda et al., 2020). Αντίθετα, έχει αναφερθεί ότι η αλλεργία στο λευκό αυγού μπορεί να προληφθεί με τον τρόπο της αποσύνθεσης ή απενεργοποίησης των πρωτεϊνών του λευκού αυγού κατά τη θέρμανση, δηλαδή με τον σκληρό βρασμό και το βαθύ ψήσιμο (Janani Muthukumar, 2020).

1.3.4 Ιχθυηρά και οστρακοειδή

Η κατανάλωση ψαριών και προϊόντων ψαριών αποτελεί σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη διατροφή και βοηθά στην καταπολέμηση ελλείψεων σε μικροθρεπτικά στοιχεία. Έχουν υψηλή περιεκτικότητα πρωτεΐνης, υγιή λιπαρά όπως το αλφα-λινολεϊκό οξύ (ALA), το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA) και το ντοκοξαενοϊκό οξύ (DHA), λιποδιαλυτές βιταμίνες και μέταλλα που είναι απαραίτητα για μια υγιεινή διατροφή. Η κατανάλωση ψαριών με πλευρές εκτεταμένης επιφάνειας προκαλεί διάφορα αλλεργικά συμπτώματα και συγκεκριμένα έντονη αναφυλαξία. Περίπου το 40% των ενηλίκων παρουσιάζει αλλεργίες που σχετίζονται με τα ψάρια, οι οποίες συνήθως είναι εφ' όρου ζωής παρούσα κατάσταση. Τα αλλεργιογόνα βρίσκονται στους μυς, το δέρμα, τα οστά, το αίμα και τις σωματικές υγρασίες διάφορων ειδών

ψαριών. Η υποτύπος β της παρβαλμπούμης θεωρείται ως ο κύριος λόγος αλλεργίας ψαριών που προκαλεί αλλεργικά συμπτώματα με μεσολαβούμενη από την IgE. Το επίπεδο σοβαρότητας των αλλεργικών συμπτωμάτων που προκαλούν τα ψάρια σχετίζεται άμεσα με την περιεκτικότητα σε παρβαλμπούμη, η οποία διαφέρει μεταξύ των ειδών ψαριών (Janani Muthukumar, 2020).

Τα οστρακοειδή κατηγορούνται γενικά ως μολυσκά και καρκινιδιαία. Και τα δύο φαίνονται παρόμοια στη μορφολογία, αλλά διαφέρουν στον τύπο πρωτεΐνης που περιέχεται σε αυτά. Στην κατηγορία των καρκινιδιαίων συμπεριλαμβάνονται τα καβούρια, αστακούς, γαρίδες, κ.λπ., ενώ στους μολυσκούς συμπεριλαμβάνονται τα μύδια και στρείδια, σαλιγκάρια, καλαμάρια και χταπόδια. Σε ολόκληρο τον κόσμο, καταναλώνονται είτε ωμά, μερικώς μαγειρεμένα είτε πλήρως μαγειρεμένα ως ψητά, ατμιστά και τηγανητά φαγητά. Είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, λιπαρά ωμέγα-3, βιταμίνη B12, ψευδάργυρο και άλλα μικροθρεπτικά στοιχεία που βοηθούν στην απώλεια βάρους, ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα, τον εγκέφαλο και την λειτουργία της καρδιάς. Η αλλεργία στα οστρακοειδή συνήθως εμφανίζεται άμεσα και τα συμπτώματα κυμαίνονται από ελαφρά έως σοβαρά. Αποτελούν το τρίτο αλλεργιογόνο που προκαλεί αναφυλαξία μετά τα φιστίκια και τους ξηρούς καρπούς. Η τροπομυοσίνη είναι μια πρωτεΐνη των μυών που υπάρχει στα οστρακοειδή και λειτουργεί ως το κύριο αλλεργιογόνο υπεύθυνο για τις αλλεργίες στα οστρακοειδή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αλλεργία στα οστρακοειδή είναι εντελώς διαφορετική από την αλλεργία στα ψάρια, καθώς και τα δύο συχνά παρεξηγούνται (Janani Muthukumar, 2020).

1.3.5 Ξηροί καρποί

Οι ξηροί καρποί είναι ένα στοιχείο στη διατροφή που χρησιμοποιείται για να διακοσμήσει τα μαγειρεμένα πιάτα σε μικρές ποσότητες, να ενισχύσει τη γεύση, αλλά και να χρησιμεύσει ως πηγή διάφορων φυτικών πρωτεϊνών. Κατά κύριο λόγο, όλοι οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι με βασικά θρεπτικά συστατικά και περιέχουν περίπου 50-60% λίπους. Ωστόσο, αποτελούν ισχυρό και συχνό αλλεργιογόνο τρόφιμο που μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες επιπτώσεις στην υγεία, παρόλο που οι αντιδράσεις τους δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρές και ισχυρές. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλλεργία σε ένα συγκεκριμένο είδος ξηρού καρπού δεν σημαίνει απαραίτητα ότι κάποιος είναι αλλεργικός σε όλους τους ξηρούς καρπούς (Janani Muthukumar, 2020).

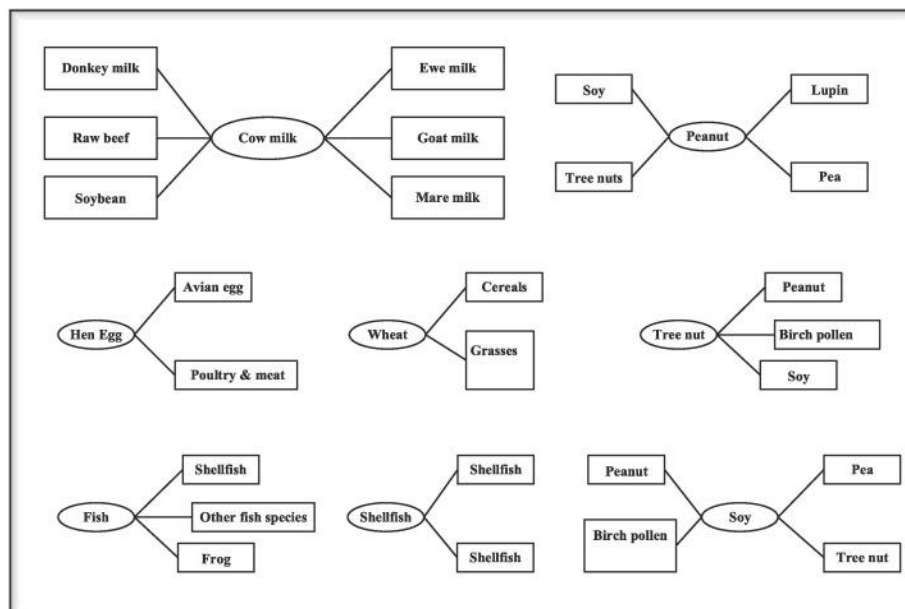
Ορισμένοι ξηροί καρποί, όπως τα κάσιους, οι φουντούκια, οι αμύγδαλοι και τα καρύδια, προκαλούν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτοί οι ξηροί καρποί περιέχουν διάφορες πρωτεΐνες αποθήκευσης σπόρων, όπως η βικιλίνη, οι λεγουμίνες και οι 2s αλβουμίνες, οι οποίες δρουν ως κύρια αλλεργιογόνα, ενώ οι πρωτεΐνες φρουρού και οι προφίλινες θεωρούνται ως ισχνά αλλεργιογόνα.

Η συνύπαρξη των ξηρών καρπών με τη σκόνη από το ξύλο του σημύδα προκαλεί εμφάνιση ελαφρών συμπτωμάτων γύρω από το στόμα, και αυτό χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο αλλεργίας σε σκόνη ή τρόφιμα. Η εμφάνιση ελαφρών συμπτωμάτων σε

αυτήν την περίπτωση οφείλεται στην απονιτροποίηση των αλλεργιογόνων πρωτεϊνών κατά τη διαδικασία μαγειρέματος, καθώς αυτές είναι θερμοευαίσθητες και απορροφούνται εύκολα από το περιεχόμενο του στομάχου.

1.3.6 Προϊόντα σιτηρών

Ανάμεσα στα δημητριακά, το σιτάρι είναι η πιο σημαντική πηγή υδατανθράκων με υψηλή περιεκτικότητα πρωτεΐνης. Ως βασικό τρόφιμο, το σιτάρι χρησιμοποιείται σε διάφορες μορφές, όπως αλεσμένο ακατέργαστο αλεύρι σιταριού, σημιτάρι από σιτάρι durum, βύνη από ξηραμένο αναπτυσσόμενο σιτάρι durum, καθαρισμένο και προσυμπαρασκευασμένο σιτάρι κ.ά. Υπολογίζεται ότι περίπου το 75% των προϊόντων που προέρχονται από το σιτάρι χρησιμοποιούνται ως τροφή για τον άνθρωπο, ενώ το υπόλοιπο αφορά τη ζωοτροφή και εφαρμογές που δεν σχετίζονται με τροφή. Οι πρωτεΐνες του σιταριού κατηγορούνται ως αλβουμίνες (υδατοδιαλυτές), γλοβουλίνες (αλάτι-διαλυτές) και γλουτένη. Η γλουτένη είναι η κύρια πρωτεΐνη του σιταριού και, σύμφωνα με τη διαλυτότητά της, χωρίζεται σε γλιαδίνη, η οποία είναι διαλυτή στην αιθανόλη και γλουτεΐνη, η οποία είναι διαλυτή σε όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον. Η γλουτένη προκαλεί αντιδράσεις αλλεργίας τύπου IgE, των οποίων τα συμπτώματα κυμαίνονται από ελαφριά έως σοβαρά ανάλογα με τη δοσολογία κατανάλωσης. Οι πιο συνηθισμένες αλλεργικές αντιδράσεις είναι δερματίτιδα, εξανθήματα και ερυθρότητα στο δέρμα, φλεγμονή του δέρματος, των χειλιών και του λαιμού, προβλήματα πέψης, συμπεριλαμβανομένων διαρροών, αίσθησης εμετού, πόνου στην κοιλιά και προβλημάτων στη μύτη (Janani Muthukumar, 2020).



Εικόνα 5: Αλλεργιογόνα- υποκατηγορίες

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Θρεπτικά στοιχεία και ανοσοποιητικό σύστημα

2.1 Βιταμίνες, Μέταλλα και ιχνοστοιχεία

Η διατήρηση της υγείας του ανοσοποιητικού συστήματος είναι απόλυτα σημαντική για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των μολύνσεων. Για να συμβεί αυτό επιβάλλονται διάφοροι παράγοντες, όπως η εμβολιασμός, η φαρμακευτική θεραπεία και οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (NPI) στον έλεγχο των μολύνσεων (R M Khadim, 2020). Πέραν από αυτές τις προσεγγίσεις, η διατροφική διατροφή και η ψυχολογική υγεία διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην υποστήριξη της υγείας του ανοσοποιητικού συστήματος, ειδικά κατά τη διάρκεια εξάρσεων διάφορων μολύνσεων. Ανάμεσα σε όλα τα διατροφικά στοιχεία, οι βιταμίνες θεωρούνται οι ενεργοί ρυθμιστές της ανοσοβιολογικής απόκρισης επιδρώντας άμεσα στη συνολική ανοσία του οργανισμού.

Καίριο ρόλο στην άμυνα του οργανισμού αποτελούν οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες συμπεριλαμβανομένων των C, E και A οι οποίες αποτελούν ζωτικό ρόλο στο ανθρώπινο σώμα. Απαντώνται σε διάφορα τρόφιμα και αρκούν σε μικρές ποσότητες για τη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας. Η βασική τους λειτουργία περιλαμβάνει τον έλεγχο και τη μείωση του οξειδωτικού στρες καθώς και την αντιμετώπιση μολύνσεων (R M Khadim, 2020). Συγκεκριμένα, οι βιταμίνες C, E και A διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ενίσχυση της αντίστασης του έναντι μικροοργανισμών, όπως βακτήρια, ιοί και παράσιτα. Επιβάλλεται η καθημερινή κατανάλωση αντιοξειδωτικών, καθώς η έλλειψή τους μπορεί να αποδυναμώσει το ανοσοποιητικό σύστημα και την ικανότητά του να προστατεύει τον οργανισμό από ασθένειες. Παρόλο που είναι απαραίτητο να διατηρούνται συγκεκριμένες δόσεις βιταμινών για τη λειτουργία ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος, συχνά χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα. Για παράδειγμα, η συμπλήρωση με βιταμίνη C έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση της διάρκειας και της σοβαρότητας αναπνευστικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος. Επιπλέον, έχει υποδειχθεί ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ έλλειψης βιταμινών και μολυσματικών ασθενειών, όπως η φυματίωση, ο AIDS και ο SARS-CoV-2, καθώς και μολυσματικών νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω του αναπνευστικού και του πεπτικού συστήματος.

Αποδείχτηκε ότι η έλλειψη βιταμινών μπορεί να προκαλέσει αυξημένη φλεγμονή και μειωμένη ανοσία, που συνήθως ξεκινά στα ούλα. Η κατάλληλη συμπλήρωση βιταμινών αναγνωρίζεται ως αποτελεσματική για την βελτιστοποίηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού, την ενίσχυση της ανοσίας των ούλων και τη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων των μολυσματικών παθογόνων στο ανθρώπινο σώμα. Αυτό αποτελεί αποτελεσματική και καθολικά εφαρμόσιμη λύση κατά των μολύνσεων (R M Khadim, 2020).

2.1.1 Βιταμίνη Α

Η Βιταμίνη Α (VitA) αποτελεί έναν παράγοντα που είναι κρίσιμος για τη διατήρηση της όρασης, την ανάπτυξη, την εξέλιξη, καθώς και για την προστασία της εντερικής επιφάνειας και της ακεραιότητας του βλεννογόνου στο σώμα. Η Βιταμίνη Α θεωρείται ως "αντιφλεγμονώδης" βιταμίνη λόγω του κρίσιμου ρόλου της στην ενίσχυση της ανοσολογικής λειτουργίας. Εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και αποτελεί ρυθμιστικό ρόλο στις κυτταρικές ανοσολογικές και τις υγρές ανοσολογικές διαδικασίες. Η VitA έχει ιδιαίτερη θεραπευτική επίδραση στην αντιμετώπιση διαφόρων μολυσματικών νοσημάτων (Huang Z., 2018).

Η Βιταμίνη Α (VitA) αποτελεί μια ομάδα από ακόρεστες μονοϋδρικές αλκοόλες που περιέχουν έναν αλκυκλικό κύκλο. Η VitA είναι αδιάλυτη στο νερό, αλλά λιποδιαλυτή. Το 1928, οι Green και Mellandy ανέφεραν ότι μπορεί να ενισχύσει την αντιφλεγμονώδη αντίδραση των οργανισμών και την αποκάλεσαν "η βιταμίνη κατά της φλεγμονής". Αργότερα, η αντιφλεγμονώδης ικανότητα της VitA μελετήθηκε εκτενώς τη δεκαετία του 1980 και τη δεκαετία του 1990 και κατέληξαν ότι υπάρχει σε μορφή ρετινόλης, ρετινάλης και ρετινοϊκού οξέος (RA), εκ των οποίων το RA εμφανίζει τη μεγαλύτερη βιολογική δραστηριότητα. Το RA υπάρχει σε δύο σημαντικές παράγωγες: 9-cis-RA και all-trans-RA (ATRA) (Σχήμα 1). Οι βασικές βιολογικές λειτουργίες της VitA περιλαμβάνουν τη διατήρηση της όρασης, την ανάπτυξη και την ακεραιότητα των επιθηλιακών και βλεννογόνων ιστών. Ωστόσο, οι ανοσορρυθμιστικοί μηχανισμοί της VitA δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι συγγραφείς πραγματοποιούν εδώ μια λεπτομερή ανασκόπηση των πιο πρόσφατων εξελίξεων στη λειτουργία της VitA στην ανοσολογία. Εισάγουν σύντομα την κλινική εφαρμογή της VitA στη θεραπεία αρκετών μεταδοτικών νοσημάτων για να παράσχουν θεωρητική υποστήριξη για την έρευνα της VitA στην ανοσολογία και τις θεραπευτικές της εφαρμογές (Huang Z., 2018).

Η μετατροπή της ρετινόλης σε βιοενεργό ρετινοϊκό οξύ περιλαμβάνει ένα διαδικαστικό βήμα διπλής οξειδωτικής αντίδρασης με την βοήθεια ενζύμων. Η ρετινόλη μετατρέπεται σε ρετινάλη υπό την καταλυτική δράση της οικογένειας αλκοόλης δεσμευτικών (ADH). αυτό το βήμα μπορεί επίσης να ρυθμιστεί από την οικογένεια συστοιχίας αλκοολοδεσμευτικών/αλδευδοδεσμευτικών, η οποία εμφανίζει ευρεία εφαρμογή σε αλκοόλες και αλδεύδες. Στη συνέχεια, η οικογένεια αλδεύδης δεσμευτικής αλκοόλης (RALDH) καταλύει τη ρετινάλη για τον σχηματισμό του ρετινοϊκού οξέος. Και οι δύο οξειδωτικές αντιδράσεις μεταδίδουν ηλεκτρόνια μέσω του αποδέκτη ηλεκτρονίων NAD ή NADP.

2.1.2 Βιταμίνη C

Η Βιταμίνη C είναι ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό για τον άνθρωπο, με πολλές λειτουργίες που σχετίζονται με τη δυνατότητά της να προσφέρει προστασία. Είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και συνεργάζεται με τα βιοσυνθετικά και ρυθμιστικά

ένζυμα. Η Βιταμίνη C συμβάλλει στην ανοσοποιητική άμυνα υποστηρίζοντας διάφορες κυτταρικές λειτουργίες τόσο του φυσικού ανοσοποιητικού συστήματος (Carr. A.c., 2017).

Η Βιταμίνη C ενισχύει τη λειτουργία της επιθηλιακής φραγής απέναντι σε παθογόνους και τη δραστηριότητα αντιοξειδωτικής αντιμετώπισης του δέρματος, προστατεύοντας έτσι πιθανώς από το περιβαλλοντικό οξειδωτικό στρες. Η Βιταμίνη C συγκεντρώνεται σε φαγοκυτταρικά κύτταρα, όπως οι νευτροφίλες, και μπορεί να ενισχύσει τη χημειοταξία, τη φαγοκυτταρία, τη δημιουργία αναδρομικών οξυγόνων και, τελικά, τον εκτοπισμό των μικροβίων. Επιπλέον, απαιτείται για την απόπτωση και τον καθαρισμό των νεκρών νευτροφίλων από τις θέσεις της μόλυνσης από τους μακροφάγους, μειώνοντας έτσι τη νέκρωση/NETosis και την πιθανή βλάβη στον ιστό. Ο ρόλος της Βιταμίνης C στους λεμφοκύτταρους δεν είναι τόσο σαφής, αλλά έχει φανεί ότι ενισχύει τη διαφοροποίηση και την πολλαπλασιασμό των B- και T-κυττάρων, πιθανώς λόγω των επιδράσεων της στη ρύθμιση των γονιδίων (Carr. A.c., 2017).

Η έλλειψη της Βιταμίνης C οδηγεί σε αναστολή της ανοσίας και αυξημένη ευαισθησία στις μολύνσεις. Αντιστρόφως, οι μολύνσεις επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα της Βιταμίνης C λόγω της ενισχυμένης φλεγμονής και των μεταβολικών απαιτήσεων. Επιπλέον, η συμπλήρωση με Βιταμίνη C φαίνεται ότι μπορεί τόσο να προλαμβάνει όσο και να αντιμετωπίζει αναπνευστικές και συστηματικές μολύνσεις. Η προφυλακτική πρόληψη των μολύνσεων απαιτεί διαιτητικές προσλήψεις Βιταμίνης C που παρέχουν τουλάχιστον ικανοποιητικά, αν όχι κορεσμένα επίπεδα στο πλάσμα (δηλαδή, 100–200 mg/ημέρα), τα οποία μεγιστοποιούν τα επίπεδα κυττάρων και ιστών. Αντίθετα, η αντιμετώπιση μολύνσεων απαιτεί σημαντικά υψηλότερες (σε γραμμάρια) δόσεις της βιταμίνης για να αντισταθμιστούν οι αυξημένες φλεγμονώδεις αντιδράσεις και ο μεταβολικός ζήτημα (Carr. A.c., 2017).

2.1.3 Βιταμίνη E

Η Βιταμίνη E αποτελεί ένα γενικό όρο για όλες τις τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες που εκδηλώνουν τη βιολογική δραστηριότητα της α-τοκοφερόλη (Dayong Wu, 2019). Οι α- και γ-τοκοφερόλες είναι οι κύριες μορφές της βιταμίνης E που υπάρχουν στην κοινή διατροφή. Ωστόσο, η α-τοκοφερόλη είναι περίπου δέκα φορές υψηλότερη από την γ-τοκοφερόλη στο αίμα, διότι το σώμα έχει προτίμηση προς την α-τοκοφερόλη στη μεταφορά και τον μεταβολισμό της βιταμίνης E. Όλες οι άλλες μορφές της βιταμίνης E είναι πολύ χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες στα ιστούς λόγω τόσο της χαμηλής διατροφικής πρόσληψης όσο και του λιγότερο προτιμητέου μεταβολισμού τους. Οι α-τοκοφερόλες, τόσο συνθετικές όσο και φυσικές μορφές, χρησιμοποιούνται σε μια μεγάλη πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών.

Ο ρόλος της βιταμίνης E στην ανοσολογική λειτουργία έχει επικεντρωθεί στον αντίκτυπο της συμπληρώσεως βιταμίνης E, είτε *in vitro* είτε *in vivo*, σε διάφορες πτυχές της ορμονολογικής και κυτταρικής ανοσίας, όπως η παραγωγή αντισωμάτων, η πρόληψη λεμφοκυττάρων, η φαγοκυττάρωση και ο φοντοκτονικός και αντοχή στα βακτήρια (Dayong Wu, 2019). Μελέτες σε διάφορα είδη πειραματόζωων, χρησιμοποιώντας επίπεδα βιταμίνης E είτε ανεπαρκή είτε υψηλότερα από τα συνιστώμενα επίπεδα, υποδηλώνουν ότι το τοκοφερόλιο εμπλέκεται στη διατήρηση

της ανοσολογικής λειτουργίας. Οι μελέτες των επιδράσεων της βιταμίνης E στην ανοσοβιολογική αντίδραση στους ανθρώπους είναι περιορισμένες. Ένα πρώιμο έκθεση από τους Baehner et al. έδειξε ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη E μπορεί να περιορίσει τη βακτηριοκτόνο δραστηριότητα των λευκοκυττάρων χωρίς να επηρεάζει άλλες χημειολογικές και αιματολογικές παραμέτρους. Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E σε υψηλές δόσεις από υγιείς ανθρώπους, αν και θεωρείται ακατάλληλη από τους περισσότερους επαγγελματίες της διατροφής, προωθείται ευρέως και, μαζί με τα συμπληρώματα βιταμίνης C, αντιπροσωπεύει το πιο δημοφιλές θρεπτικό συμπλήρωμα.

Η τρέχουσα Συστατική Πρόσληψη Διατροφικών Στοιχείων (DRI) για τη βιταμίνη E (DRI 2000) είναι 15 mg/ημέρα για έφηβους και ενήλικες, η οποία βασίζεται αποκλειστικά σε εξέταση *in vitro* της υδρογόνου υπεροξειδίασης της αιμόλυσης. Αν και εκτιμάται ότι ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού δεν καλύπτει τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη, η έλλειψη βιταμίνης E είναι σπάνια. Τα συμπτώματα έλλειψης βιταμίνης E στους ανθρώπους περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια, σκελετική μυοπάθεια και ανοσολογικές δυσλειτουργίες. Ενώ η τρέχουσα ΣΠΔ για τη βιταμίνη E είναι αποτελεσματική για την πρόληψη αυτών των συμπτωμάτων έλλειψης στον γενικό πληθυσμό, ενδέχεται να μην είναι επαρκής για να καλύψει τις ανάγκες σε άλλα συστήματα του οργανισμού ή άτομα σε διάφορα στάδια της ζωής (Dayong Wu, 2019).

2.1.4 Σελήνιο

Το σελήνιο (Se) είναι ένα ισχυρό διατροφικό αντιοξειδωτικό που προκαλεί βιολογικές επιδράσεις μέσω της ενσωμάτωσής του σε σελινοπρωτεΐνες. Οι σελινοπρωτεΐνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο των αντιδραστικών οξέων (ROS) και της ερυθρότητας σε σχεδόν όλα τα οστά και η διατροφική πρόσληψη σεληνίου επηρεάζει έντονα τη φλεγμονή και την ανοσοβιολογική απόκριση. Η άποψη ότι το σελήνιο ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα έχει υποστηριχθεί από μελέτες που αφορούν στη γήρανση της ανοσίας ή την προστασία από ορισμένους παθογόνους. Ωστόσο, μελέτες που εξετάζουν τις επιπτώσεις του σεληνίου σε άλλες μορφές ανοσίας, όπως οι αντιπαρασιτικές απαντήσεις ή το αλλεργική άσθμα, έχουν αποδείξει ότι η μεγαλύτερη ποσότητα σεληνίου δεν είναι πάντα ευεργετική. Γενικά, ο ισχυρισμός πώς η πρόσληψη σεληνίου επηρεάζει διαφορετικούς τύπους ανοσοβιολογικών αποκρίσεων και η ανάλυση των μηχανισμών με τους οποίους συμβαίνει αυτό θα οδηγήσει σε μια καλύτερη χρήση της σεληνίου ως συμπληρώματος για ανθρώπινες ασθένειες που συνδέονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (Peter R. Hoffmann, 2010).

2.2 : Πρωτεΐνες , υδατάνθρακες , λιπίδια

2.2.1 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ και έμφυτη ανοσία

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (hsp) έχουν προσελκύσει σημαντική προσοχή από τους ανοσολόγους τα τελευταία 20 χρόνια και το ενδιαφέρον τους έχει εξελιχθεί σε τρεις διακριτές φάσεις (C. Habich, 2010). Αρχικά, τα hsp ερευνήθηκαν κυρίως ως αντιγόνα, ιδιαίτερα όταν διαπιστώθηκε ότι ήταν μάλλον κοινοί στόχοι τόσο της χυμικής όσο και της προκαλούμενης από T κύτταρα αποκρίσεις σε ενδοκυτταρικά παθογόνα όπως τα μυκοβακτήρια. Η αναγνώρισή τους από τα T κύτταρα σε μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων, ιδιαίτερα της αρθρίτιδας και του διαβήτη, οδήγησε σε πολλές υποθέσεις ότι οι ανοσοβιολογικές αποκρίσεις που αρχικά κατευθύνονταν κατά του hsp από παθογόνα μπορεί να αντιδράσουν διασταυρούμενα με αυτο-αντιγόνα συμπεριλαμβανομένων των ίδιων των hsp. Δεδομένου ότι τα hsp συχνά ρυθμίζονται προς τα πάνω σε σημεία φλεγμονής, αυτό θα παρείχε ευκαιρίες για επίμονη διέγερση των διασταυρούμενων αντιδραστικών hsp-ειδικών T κυττάρων. Τέτοιες εικασίες συνεχίζονται, αν και πιο πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των T-λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν το self hsp παρά την ικανότητά τους να προκαλούν αυτοάνοση νόσο.

Μια δεύτερη εμπλοκή της hsp στην ανοσία που προκαλείται από T κύτταρα καταδείχθηκε από τις πρωτοποριακές μελέτες του Srivastava και των συνεργατών τους, οι οποίοι έδειξαν ότι η λειτουργία συνοδού πολλών hsp (η ικανότητά τους να συνδέονται και να προστατεύουν άλλα πολυπεπτίδια) τους επιτρέπει να παρέχουν αντιγόνα όγκου πολύ αποτελεσματικά σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο . Αυτή η παροχή φαίνεται να γίνεται με τη μεσολάβηση του υποδοχέα και οι υποδοχείς hsp χαρακτηρίζονται πλέον, όπως το CD91 που δεσμεύει πολλούς διαφορετικούς hsp συμπεριλαμβανομένων δύο μελών της κατηγορίας hsp90 και hsp70. Επιπλέον, όταν δημιουργούνται πρωτεΐνες σύντηξης που περιέχουν αντιγόνο και μέρος της αλληλουχίας της hsp70, το όφελος στην ανοσογονικότητα είναι πολύ αξιοσημείωτο, ειδικά για την επαγωγή αποκρίσεων από τα CD8+ T κύτταρα. Αυτή η λειτουργία είναι ανάλογη με αυτή που αναφέρεται για αντιγόνα συζευγμένα με θραύσματα του C3 που είναι ισχυροί επαγωγείς των αποκρίσεων αντισωμάτων. Έτσι, τόσο το C3 όσο και το hsp θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως φυσιολογικά ενισχυμένα ανοσοβιολογικά και χρησιμεύουν ως σύνδεσμοι μεταξύ του φυσικού και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος (C. Habich, 2010).

Καταλήγουμε έτσι, στον τρίτο ανοσολογικό ρόλο της hsp, δηλαδή στην ικανότητά τους να διεγείρουν κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, αν και έχουν επίσης αναλυθεί οι αλληλεπιδράσεις με άλλα μυελοειδή κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι αρχικές παρατηρήσεις ήταν ότι η hsp, που συνήθως ελέγχεται ως ανασυνδρασμένες πρωτεΐνες, θα μπορούσε να προκαλέσει παραγωγή κυτοκινών όπως η IL-1 ή ο TNFα από μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και κυτταρικές σειρές. Είναι ενδιαφέρον ότι το αρχικό ενδιαφέρον των ερευνητών φαίνεται ότι ήταν στην hsp60 από το *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, ένα βακτήριο που εμπλέκεται στην

περιοδοντική νόσο, αλλά αυτό δεν προκάλεσε παραγωγή κυτοκίνης. Η αρχική τους ιδέα ότι η βακτηριακή hsp μπορεί να μεσολαβεί στην περιοδοντική νόσο τροποποιήθηκε για να προτείνει ότι η ανθρώπινη hsp60 που απελευθερώνεται ως απόκριση σε μόλυνση θα συνεισέφερε στην οστική απώλεια. Λαμβάνοντας υπόψη τη συσσωρευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τις εγγενείς διεγερτικές ιδιότητες της hsp, είναι επίκαιρη η ανασκόπηση των σημερινών στοιχείων σχετικά με αυτό το νέο χαρακτηριστικό της hsp (C. Habich, 2010).

Αυτό δεν είναι εξαντλητικό και δεν έχουν δοκιμαστεί όλα τα hsp σε κάθε σύστημα. Ο πίνακας παραθέτει επίσης το hsp ανά οικογένεια, αλλά αυτό κρύβει διαφορές στα είδη που αναφέρθηκαν από αρκετούς εργάτες. όπως σημειώθηκε ήδη Ueki *et al.* περιέγραψε μια απόκριση που προκαλείται από την ανθρώπινη hsp60 αλλά όχι την hsp60 από δύο στοματικά παθογόνα. Άλλοι εργαζόμενοι δεν ανέφεραν καμία επίδραση της μυκοβακτηριακής hsp60 σε μια δοκιμασία οστικής ανταπόκρισης, αλλά δραστηριότητα από το *E. coli* hsp60 (GroEL). Αυτά τα αποτελέσματα είναι εκπληκτικά επειδή σε άλλες μελέτες η μυκοβακτηριακή hsp60 έχει αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματική στην παραγωγή επιδράσεων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μακροφάγα (C. Habich, 2010). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την απλή υπόθεση ότι τα μέλη κάθε οικογένειας hsp αλληλεπιδρούν με τον ίδιο υποδοχέα στα κύτταρα-στόχους, με τις διακυμάνσεις στα αποτελέσματα που παρατηρούνται να αντικατοπτρίζουν τις ιδιότητες του κυττάρου στόχου. Υπάρχουν οπωσδήποτε δυσκολίες στη διατύπωση υποδοχέων που μπορούν να κάνουν σχετικά λεπτές διακρίσεις μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας hsp από διαφορετικά είδη, δεδομένης της διατηρημένης αλληλουχίας αμινοξέων και της δομής που είναι χαρακτηριστική της hsp.

Η ανθρώπινη πρωτεΐνη θερμικού σοκ 60 (Hsp60) επιδεικνύει ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, κυρίως με την πρόκληση προφλεγμονωδών αποκρίσεων σε εγγενή κύτταρα του ανοσοποιητικού. Εκτεταμένες αναλύσεις εντόπισαν ειδικές δομές υποδοχέα για την αλληλεπίδραση του Hsp60 με αυτά τα κύτταρα. Η ύπαρξη διακριτών δομών υποδοχέα υπεύθυνων για τη δέσμευση Hsp60 και για την επαγόμενη από Hsp60 απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών έχει αποδειχθεί, υπονοώντας ότι η αλληλεπίδραση της Hsp60 με τα εγγενή ανοσοκύτταρα είναι μια πολύπλευρη διαδικασία. Έχουν αναγνωριστεί διακριτοί επίτοποι Hsp60 που είναι υπεύθυνοι για τη σύνδεση με τα έμφυτα κύτταρα του ανοσοποιητικού και για την ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων. Ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, η περιοχή αμινοξέος (aa) 481–500 ή οι περιοχές aa241–260, aa391–410 και aa461–480 εμπλέκονται στη δέσμευση Hsp60 στα έμφυτα ανοσοκύτταρα. Μια εντελώς διαφορετική περιοχή Hsp60, η aa354–365 βρέθηκε να δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτη, μεσολαβώντας έτσι τις προφλεγμονώδεις επιδράσεις της Hsp60. Λόγω των ανοσορυθμιστικών ιδιοτήτων του, το Hsp60 έχει προταθεί να δρα ως διακυτταρικό σήμα κινδύνου, ελέγχοντας τις εγγενείς και προσαρμοστικές ανοσολογικές αντιδράσεις (C. Habich, 2010).

2.2.2 Υδατάνθρακες

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων και μορίων που αλληλεπιδρούν ειδικά μεταξύ τους για να ξεκινήσουν τον αμυντικό μηχανισμό του ξενιστή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υδατάνθρακες και οι λεκτίνες (πρωτεΐνες που δεσμεύουν τους υδατάνθρακες) παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη μεσολάβηση τέτοιων αλληλεπιδράσεων (Cabral, 2005). Τόσο οι λεκτίνες όσο και οι υδατάνθρακες είναι ευρέως κατανεμημένοι στους ιστούς των θηλαστικών καθώς και στους μικροοργανισμούς. Οι υδατάνθρακες, λόγω της χημικής τους φύσης, μπορούν ενδεχομένως να σχηματίσουν δομές που είναι πιο μεταβλητές από τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Οι λεκτίνες μπορούν να υπάρχουν είτε σε διαλυτή είτε σε κυτταρική μορφή, και παρόλο που οι συνολικές δομές ποικίλλουν, κατέχουν πάντα πεδία αναγνώρισης υδατανθράκων (CRD) με διάφορες ειδικότητες. Η αλληλεπίδραση μεταξύ λεκτινών και υδατανθράκων έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε δραστηριότητες όπως οψωνισμό μικροοργανισμών, φαγοκυττάρωση, κυτταρική προσκόλληση και μετανάστευση, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση κυττάρων και απόπτωση. Ο αριθμός των λεκτινών που εντοπίζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό. Η εξέλιξη σε αυτόν τον τομέα άνοιξε μια νέα πτυχή στη μελέτη του ανοσοποιητικού συστήματος, και ταυτόχρονα, παρείχε νέες θεραπευτικές οδούς για τη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών.

2.2.3 Λιπίδια

Τα λιπίδια, εκτός από το ότι χρησιμεύουν ως αποθήκες καυσίμου και δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών, δρουν ως αγγελιοφόροι σε μια ποικιλία βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (Cabral, 2005). Αυτοί οι λιπιδικοί μεσολαβητές και ρυθμιστές διαφέρουν ως προς τη δομική σύνθεση και ασκούν μια ποικιλία επιδράσεων στις κυτταρικές λειτουργικές δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συνδέονται με την ομοιόσταση, την ανοσοαπόκριση και τη φλεγμονή. Λειτουργούν ως διακυτταρικοί μεσολαβητές και σε ενδοκυτταρικό επίπεδο, ως κρίσιμοι αγωγοί εξωτερικών ερεθισμάτων. Οι αγγελιοφόροι που προέρχονται από λιπίδια και οι υποδοχείς τους μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσουν με άλλα μόρια σηματοδότησης. Οι εξωγενείς ενώσεις όπως τα κανναβινοειδή μοιράζονται λειτουργικά σχετικές περιοχές δέσμευσης υποδοχέα με εκείνες για ενδογενείς συνδέτες σηματοδότησης λιπιδίων και έχουν τη δυνατότητα να αλλάζουν τους καταρράκτες μεταγωγής που συνδέονται με ανοσολειτουργικές δραστηριότητες.

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή αποτελείται από μια σειρά τύπων κυττάρων που λειτουργούν με συντονισμένο τρόπο στην ωρίμανση των ανοσοκυττάρων, στην ανταπόκριση σε μικροβιακούς παράγοντες και στη βλάβη και επιδιόρθωση των ιστών. Αυτή η πολλαπλότητα λειτουργικών δραστηριοτήτων λειτουργεί μέσα στο πλαίσιο ενός πολύπλοκου δικτύου αλληλεπιδράσεων που εξαρτώνται από την επαφή των κυττάρων και κυτταρικής σηματοδότησης που διαμεσολαβείται μέσω μιας πληθώρας διαλυτών παραγόντων. Πολλά από αυτά είναι προϊόντα γονιδίων που εκφράζονται επαγωγικά ως απόκριση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων. Ωστόσο, προϊόντα συστατικά εκφραζόμενων γονιδίων μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο σε ανοσορυθμιστικές δραστηριότητες (Cabral, 2005). Η «διασταύρωση» μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων και μορίων εξωκυτταρικής σηματοδότησης δεν εμφανίζεται με διαχωριστικό τρόπο, αλλά είναι λειτουργική σε σχέση με έναν τρόπο

ρύθμισης καταρράκτη που διατηρεί τη συνολική ομοιοστατική ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτός ο πολύπλοκος συνδυασμός τύπων κυψελών και παραγόντων σηματοδότησης αλληλεπίδρασης χαρακτηρίζεται από «ενσωματωμένο» σύστημα, έτσι ώστε η αστοχία σε ένα δεδομένο σύστημα συχνά να μπορεί να αντισταθμιστεί. Αυτή η διαδραστική διαδικασία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής (Lawrence et al., 2002). Η απελευθέρωση ιστών αγγειοδραστικών και χημειοτακτικών μεσολαβητών ως απόκριση σε μόλυνση, κυτταρικό τραυματισμό ή βλάβη έχει ως αποτέλεσμα τοπική αγγειοδιαστολή, αυξημένη περιφερειακή ροή αίματος και μειωμένη ταχύτητα ροής αίματος. Ακολουθεί η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας η οποία οδηγεί σε απώλεια πρωτεϊνών του πλάσματος και υγρού στους ιστούς. Ρυθμίζεται προς τα πάνω των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων που διευκολύνουν την εξαγγείωση. Η εξίδρωση ακολουθείται από εισροή ουδετερόφιλων στο σημείο εισβολής παθογόνου ή τραυματισμού ιστού. Αυτές περιλαμβάνουν τις αμίνες ισταμίνη και βραδυκίνη, τα συστατικά c3a και c5a του συμπληρώματος, το κυκλικό νουκλεοτίδιο cGMP, μια ποικιλία μορίων προσκόλλησης, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα (TNFα) και η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και χημειοκίνες. Αυτή η προφλεγμονώδης φάση χαρακτηρίζεται από κατάποση νεκρωτικών κυττάρων και υπολειμμάτων και ακολουθείται από μη φλεγμονώδη κάθαρση των κυττάρων που έχουν υποστεί απόπτωση από μακροφάγα και μακροφάγα κύτταρα. Κατά τη διάρκεια αυτής της τελευταίας φάσης, εμφανίζεται μια αλλαγή στην ισορροπία των προφλεγμονωδών προς αντιφλεγμονωδών παραγόντων. Οι αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές περιλαμβάνουν τις αμίνες αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη, τον υποδοχέα c1q του συμπληρώματος, το κυκλικό νουκλεοτίδιο cAMP, μόρια προσκόλλησης όπως ο υποδοχέας PS, κυτοκίνες όπως ο TGFβ και η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες.

Τα λιπίδια παίζουν κρίσιμο ρόλο κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονώδους διαδικασίας, τόσο σε προφλεγμονώδη όσο και σε αντιφλεγμονώδη ικανότητα (Cabral, 2005). Τα αμύδια, όπως τα αιθανολαμύδια, συνδέονται και δίνουν σήμα μέσω υποδοχέων κανναβινοειδών που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε μια ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτοί οι υποτιθέμενοι ενδογενείς συνδέτες υποδοχέων κανναβινοειδών έχουν συνδεθεί με τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης ενός φάσματος προφλεγμονωδών κυτοκινών και ανοσορυθμιστικών παραγόντων. Η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, ένας ενδιάμεσος μεταβολίτης της φωσφατιδυλοχολίνης και το κύριο φωσφολιπιδικό συστατικό των ευκαρυωτικών και προκαρυωτικών κυττάρων, έχει εμπλακεί ότι παίζει ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη μιτογένεση των μακροφάγων, την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και τη χημειοταξία των μονοκυττάρων. Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), ένας ισχυρός επαγωγέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, ασκεί μια ποικιλία επιδράσεων στα ουδετερόφιλα, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης της χημειοταξίας, της αποκοκκίωσης, της δημιουργίας ριζών υπεροξειδίου και της κυτταρικής συσσωμάτωσης. Ο PAF διεγείρει επίσης τα ουδετερόφιλα να απελευθερώσουν τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές ηωσινόφιλου παράγοντα χημειοταξίας, λευκοτριένιο B₄ και 5-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ και έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται σε άμεσες αποκρίσεις υπερευαισθησίας και ότι δρα ως μεσολαβητής σε αλλεργικές αντιδράσεις. Η σφιγγοσίνη, ένα μεταβολικό προϊόν των σφιγγολιπιδίων, δρα ως εξωγενής αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης C. Έχει προταθεί ως δεύτερος αγγελιοφόρος στη μετάδοση σημάτων για κυτταρικό πολλαπλασιασμό και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ή απόπτωση. Η απόπτωση παίζει κρίσιμο ρόλο

στον προγραμματισμό και την ανάπτυξη των ανοσοκυττάρων, καθώς και στη θανάτωση κυττάρου τελεστή: κυττάρου στόχου που επιτυγχάνεται από κύτταρα φυσικών φονέων (NK) και κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα. Το κεραμίδιο, ένας δεύτερος σφιγγολιπιδικός μεταβολίτης, έχει αναφερθεί ως αναπόσπαστο συστατικό της απόπτωσης σε καταρράκτες σηματοδότησης που ξεκινούν μέσω της δέσμησης του παράγοντα νέκρωσης όγκου και του συνδέτη Fas στους συγγενείς υποδοχείς τους. Τα λευκοτριένια, παράγωγα του οξειδωτικού μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, έχουν προταθεί ως εμπλεκόμενα σε φλεγμονώδεις παθολογικές καταστάσεις, όπως το άσθμα, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η νόσος του Crohn (Cabral, 2005).

Η υπεροχή των βιοενεργών λιπιδίων δημιουργείται ως προϊόντα διάσπασης των φωσφολιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω της δράσης των φωσφολιπασών. Αυτά τα ένζυμα ενεργοποιούνται ως απόκριση σε μια ποικιλία εξωκυτταρικών ερεθισμάτων όπως βακτηριακά πεπτίδια, κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, ανοσοσυμπλέγματα IgE και μηχανικό τραύμα. Για παράδειγμα, η φωσφολιπάση A₂ υδρολύει τα φωσφολιπίδια για να παράγει αραχιδονικό και λυσοφωσφολιπίδια. Τα μεταβολικά προϊόντα που απελευθερώνονται από τα φωσφολιπίδια από τις κυτταρικές μεμβράνες μπορούν να δράσουν ενδοκυτταρικά ως δεύτεροι αγγελιοφόροι καθώς και εξωκυτταρικά σηματοδοτώντας μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G. Με την ιδιότητά τους ως μόρια ανοσοενεργών, οι μεσολαβητές λιπιδίων συμπληρώνουν τις προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες των μη λιπιδικών ανοσορυθμιστών. Ο καταρράκτης ρύθμισης κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής λειτουργεί συντονισμένα μεταξύ λιπιδικών και μη λιπιδικών μεσολαβητών, έτσι ώστε τα προφλεγμονώδη αποτελέσματα, με τη σειρά τους, να μειώνονται από τους αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές (Cabral, 2005).

2.3: Προβιοτικά και ανοσοποιητικό σύστημα

2.3.1 Εντερικό μικροβίωμα και προβιοτικά – πρεβιοτικά – συνβιοτικά

Το εντερικό μικροβίωμα συνεργάζεται με άλλα συστήματα, ειδικά με το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο είναι υπεύθυνο για την προστασία του σώματος αναγνωρίζοντας ξενιστές και παθογόνους μικροοργανισμούς. Με αυτόν τον τρόπο, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση διάφορων ασθενειών και στην υγεία γενικότερα (Yeşilyurt, 2021). Παρά τη χρήση προβιοτικών που ρυθμίζουν το εντερικό μικροβίωμα για την παροχή οφελών για την υγεία και τη θεραπεία ασθενειών, υπάρχουν ορισμένες ενδεχόμενες ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων επιπτώσεων, ιδίως σε ανοσοκατασταλμένους ανθρώπους. Καθώς τα προβιοτικά παρέχουν οφέλη για την υγεία με βιοδραστικές ένψεις, διεξάγονται μελέτες για τη χρήση προϊόντων που περιέχουν μη ζωντανούς προβιοτικούς μικροοργανισμούς (παραπροβιοτικά) και/ή τα μεταβολίτες τους (μεταβιοτικά) αντί για προϊόντα προβιοτικών. Ακόμη γνωρίζουμε ότι αυτές οι μικροβιακές ενώσεις έχουν περισσότερες ανοσομοδulatorικές δραστηριότητες από τους ζωντανούς μικροοργανισμούς μέσω ορισμένων πιθανών μηχανισμών και εξαλείφουν ορισμένα μειονεκτήματα των προβιοτικών. Λαμβάνοντας υπόψη την αυξανόμενη χρήση λειτουργικών τροφίμων στην υγεία και την ασθένεια, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται όσον αφορά τα οφέλη και τα πλεονεκτήματα της χρήσης

παραβιοτικών και/ή μεταβιοτικών στη βιομηχανία τροφίμων και φαρμάκων, καθώς και στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η ελληνική λέξη "προβιοτικά", που σχηματίζεται από τις λέξεις "προ βίος: για τη ζωή", χρησιμοποιείται για να περιγράψει ευεργετικούς μικροοργανισμούς, ειδικά τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος (Lactic acid bacteria - LAB), που είναι ευεργετικοί για το μικροβίωμα και δεν είναι παθογόνοι και όταν λαμβάνονται σε επαρκή ποσότητα επηρεάζουν θετικά την υγεία του ατόμου. Για να χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά, πρέπει να έχουν την κατάσταση του "Γενικά Αναγνωρισμένα Ασφαλής" (Generally Recognized as Safe - GRAS) που έχει εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration - FDA) στις ΗΠΑ και την Υπηρεσία Ασφάλειας Τροφίμων της Ευρωπαϊκής Ένωσης (European Food Safety Authority - EFSA) στην Ευρώπη. Επιπλέον, πρέπει να είναι μη τοξικοί, να έχουν θετικά αποδεδειγμένες επιδράσεις στην υγεία από μελέτες, να έχουν χαρακτηριστικά αποθέσεων αντιμικροβιακών ουσιών για την καταπολέμηση παθογόνων μικροοργανισμών, να προσαρμόζονται στο μικροβίωμα, να φτάνουν ζωντανά στα έντερα, να μην διαπερνούν το εντερικό επιθήλιο, να είναι προσωρινά εγκατεστημένα στο Γαστρεντερικό Σύστημα (ΓΙΣ) και να επιβιώνουν κατά τη διάρκεια της διάρκειας ζωής τους (Yeşilyurt, 2021).

Πολλαπλές αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα μεταξύ διαφορετικών τύπων βακτηρίων που απαρτίζουν το εντερικό μικροβίωμα και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα προβιοτικά βακτήρια συμβάλλουν στον έλεγχο της ανοσολογικής αντίδρασης που αφορά στην παθογένεση ασθενειών, ενεργοποιώντας ανοσοκύτταρα όπως οι Th1, Th2, Th17, Treg κύτταρα και τα κύτταρα B μέσω της ρύθμισης του εντερικού μικροβιώματος. Τα βακτήρια που απαρτίζουν το εντερικό μικροβίωμα, ιδίως τα Lactobacilli και τα Bifidobacteria, επιδρούν αντιμικροβιακά επηρεάζοντας τόσο την τοπική όσο και τη συστηματική ανοσία (Yeşilyurt, 2021). Τα Bifidobacteria και τα Lactobacilli ανταγωνίζονται τους παθογόνους μικροοργανισμούς για θρεπτικά συστατικά, ενώ ενεργοποιούν την απελευθέρωση αντιμικροβιακών ουσιών, ειδικά της μυκίνης (MUC), που ενεργοποιεί τα γονίδια MUC 2 και MUC 3 και εμποδίζει τους παθογόνους από τον κολλητικό ιστό. Επιπλέον, αναστένουν τους παθογόνους με τις αντιμικροβιακές ουσίες που εκκρίνουν. Η λογοτεχνία έχει δείξει ότι τα Bifidobacteria και τα Lactobacilli που λαμβάνονται περωρικά μειώνουν την αλλεργική αντίδραση με αύξηση της απόκρισης των κυττάρων Th, παραγωγή του IL-10 και του TGF-β και βελτίωση της ανοσολογικής ανοχής έναντι των παθογόνων. Το εντερικό μικροβίωμα ενεργοποιεί πλασματικά κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της IgA, που αποτελεί τον προδιαγεγραμμένο του sIgA που λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας ενάντια σε παθογόνους και τοξίνες στο έντερο. Σε μοντέλο ζώου, παρατηρήθηκε αύξηση της παραγωγής του sIgA με την περιφερική διοίκηση Bifidobacteria και Lactobacilli. Περαιτέρω, αναφορές δείχνουν ότι τα Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus και Lactobacillus acidophilus, που λαμβάνονται ως συμπληρώματα προβιοτικών, αυξάνουν τον σχηματισμό των μακροφάγων και, επομένως, αυξάνουν το επίπεδο της φαγοκυττάρωσης. Επιπλέον, τα L. rhamnosus HN001 και B. lactis HN109 αυξάνουν την κυτταροτοξική δυνατότητα και τη δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων φονιά με τον ενισχυμένο παράγοντα παραγωγής IL-15 και IL-22. Αναφέρεται ότι τα προβιοτικά μπορεί να αποτελούν

θεραπευτικό στόχο στην περίπτωση διάρροιας σε ασθενείς με δυσβιοσία που αναπτύσσεται με τη χρήση αντιβιοτικών και αντιικών φαρμάκων στη θεραπεία της COVID-19. Η Εθνική Επιτροπή Υγείας της Κίνας έχει εγκρίνει τη χρήση προβιοτικών για τη θεραπεία ασθενών που υποφέρουν από δυσβίωση του εντερικού συστήματος λόγω της μόλυνσης από COVID-19 και για την πρόληψη βακτηριακών λοιμώξεων που μπορεί να εμφανιστούν.

Καταλήγοντας, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μικροοργανισμοί που κατοικούν σε διάφορες περιοχές του σώματός μας, ειδικά εκείνοι του εντερικού σωλήνα, συνυπάρχουν μαζί μας μέσα σε ένα πλαίσιο αμοιβαίου οφέλους γι' αυτό και ορίζονται ως δυνητικά παθογόνοι. Συνεργάζονται με άλλα συστήματα, κυρίως με το ανοσοποιητικό σύστημα που προστατεύει τον οργανισμό μας από παθογόνους, οι οποίοι μπορούν να δημιουργήσουν διάφορων νοσημάτων όπως παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, νόσοι του ήπατος, κοιλιακή νόσος, καρκίνος, καρδιαγγειακές νόσοι, φλεγμονώδεις νοσήματα του εντέρου, καθώς και στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος (Yeşilyurt, 2021).

Το εντερικό μικροβίωμα, μαζί με άλλα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, συμβάλλει ενεργά στην ανάπτυξη της ανοσοποιητικής απόκρισης. Λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στην υγεία, το επιστημονικό και εμπορικό ενδιαφέρον έχει αυξηθεί στη χρήση προβιοτικών που ενθαρρύνουν τον ρυθμιστικό ρόλο του εντερικού μικροβιώματος για τη βελτίωση της υγείας και τη θεραπεία νοσημάτων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Παρά τα οφέλη που συνδέονται με τα προβιοτικά, έχουν εμφανιστεί ανησυχίες για τη χρήση τους λόγω της επίδρασής τους από διάφορες ιδιότητες των προϊόντων στα οποία ενσωματώνονται (διάρκεια ζωής, πρόσθετα τροφίμων, πίνακας προϊόντος, κλπ.), οδηγώντας σε μετακίνηση μικροοργανισμών και στον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά στο εγκατεστημένο εντερικό μικροβίωμα. Για να αντιμετωπιστούν αυτά τα προβλήματα, οι έρευνες επί ανενεργών μικροοργανισμών και/ή των μεταβολιτών τους έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Αυτά τα συστατικά, που ονομάζονται παραβιοτικά ή ποστβιοτικά, επιδεικνύουν ανοσοδυναμική δραστηριότητα μέσω διαφόρων μηχανισμών (Yeşilyurt, 2021).

Παρόμοια με τα προβιοτικά, τα παραβιοτικά και τα ποστβιοτικά συνδέονται κυρίως με ανοσοβιολογικές δραστηριότητες, ενισχύοντας τη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου και αντιμετωπίζοντας τους παθογόνους με αντιμικροβιακές ενώσεις, ενεργοποιώντας το φυσικό και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Εκτός από την αντιμετώπιση των ατελειών που σχετίζονται με τα προβιοτικά για το μικροβίωμα και το ανοσοποιητικό σύστημα, τα ποστβιοτικά έχουν επίσης το δυναμικό να μειώσουν τη χρήση προσθέτων τροφίμων, καθώς δρουν ως αραιωτικά και συντηρητικά, εξασφαλίζοντας τη σταθερότητα των προϊόντων στα οποία χρησιμοποιούνται.

2.4 : Συμπληρώματα διατροφής

2.4.1 Ανάπτυξη συμπληρωμάτων διατροφής

Οι πωλήσεις και η ανάπτυξη των συμπληρωμάτων για το κρυολόγημα, τη γρίπη και το ανοσοποιητικό έχουν εκτοξευθεί από την αρχή της πανδημίας COVID-19. Το 2019, το *National Business Journal* ανέφερε πωλήσεις συμπληρωμάτων ανοσίας σε περίπου 3,4 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ και μέχρι το τέλος του 2020 αυτοί οι αριθμοί αυξήθηκαν σε σχεδόν 6 δισεκατομμύρια δολάρια (Crawford C., 2008). Η υποστήριξη της ανοσίας ή η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος έχει γίνει ένας σημαντικός λόγος για τη χρήση προϊόντων συμπληρωμάτων διατροφής, παρόλο που ορισμένες απόψεις μπορεί να είναι παραπλανητικές ή να μην είναι επιστημονικά ακριβείς. Επιπλέον, λείπουν πληροφορίες σχετικά με το εάν υπάρχουν κίνδυνοι που σχετίζονται με τέτοια προϊόντα και συστατικά.

Συνολικά σε μελέτη αξιολογήθηκαν 30 επιλεγμένα συμπληρώματα διατροφής. Δεκατρία από τα 30 προϊόντα είχαν ακριβείς ετικέτες με βάση την ανάλυση του προϊόντος. Από τα 17 προϊόντα με ανακριβείς ετικέτες, τα 13 είχαν συστατικά αναγραφόμενα στις ετικέτες που δεν εντοπίστηκαν μέσω ανάλυσης, με αποτέλεσμα οι ετικέτες τους να έχουν λανθασμένη επωνυμία. Τα συστατικά που λείπουν από τα προϊόντα κυμαίνονταν από 1 έως 6 συστατικά από οποιοδήποτε προϊόν. Τα συστατικά που φέρουν ετικέτα αλλά λείπουν από τα προϊόντα (με λάθος επωνυμία) περιελάμβαναν κυρίως φυτικά εκχυλίσματα, όπως εκχύλισμα φύλλων αλόης βέρα, εκχύλισμα ρίζας αστράγαλου (*Astragalus membranaceus*), ρίζα eleuthro (*Eleutherococcus senticosus*), εκχύλισμα βολβού σκόρδου (*Allium sativum L.*), εκχύλισμα ρίζας τζίντζερ (*Zingiber officinale L.*, horehound (*Marrubium vulgare*), εκχύλισμα ρίζας *Isatis tinctoria*, ιαπωνικό catnip (*Schizonepeta tenuifolia*), γλυκόριζα (*Glycyrrhiza glabra*) και ολισθηρός φλοιός φτελιάς (*Ulmus rubra Muhl*). Η βιταμίνη B₁₂ και το φυλλικό οξύ έλειπαν από 2 προϊόντα. Ένα προϊόν είχε μόνο ίχνη σαμπούκου (Crawford C., 2008).

Οι ισχυρισμοί των ετικετών των περισσότερων προϊόντων συμπληρωμάτων διατροφής φαίνεται να διευρύνουν τους ισχυρισμούς που θα μπορούσαν να θεωρηθούν επιτρεπόμενοι, οι οποίοι μπορούν βάσει νόμου ή/και κανονισμών του FDA να γίνουν για τα συμπληρώματα διατροφής.

Το πρόγραμμα OPSS είναι ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα σε όλο το DOD που ιδρύθηκε το 2012 για να αυξήσει την ευαισθητοποίηση της κοινότητας του DOD σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη για την υγεία από την επιλογή συμπληρωμάτων διατροφής και για τη διάδοση πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο επιλογής ασφαλών συμπληρωμάτων (Crawford C., 2008). Το OPSS Scorecard αναπτύχθηκε ως εκπαιδευτικό μέσο για να βοηθήσει τους καταναλωτές να κάνουν μια ορθή επιλογή. Η Scorecard επιτρέπει στον καταναλωτή να μάθει γρήγορα και να ελέγξει την ασφάλεια ενός προϊόντος συμπληρώματος διατροφής σύμφωνα με 7 ερωτήσεις, με σκοπό να ευαισθητοποιήσουν τον καταναλωτή και να τον ενθαρρύνουν να εξετάσει προσεκτικά μια ετικέτα προϊόντος πριν προβεί σε μια αγορά. Μια βαθμολογία μικρότερη από 4 χαρακτηρίζεται ως επικίνδυνη, ενώ η βαθμολογία 4 ή περισσότερο θεωρείται λιγότερο επικίνδυνη. Αυτή η εκπαιδευτική προσέγγιση ήταν βοηθητική για τους καταναλωτές να ξεχωρίσουν ποια προϊόντα

μπορεί να είναι πιο ασφαλή και λιγότερο επικίνδυνα. Όπως σημειώθηκε, τα περισσότερα προϊόντα με ακριβείς ετικέτες έλαβαν βαθμολογία 4 ή περισσότερο κατά την εφαρμογή του OPSS Scorecard. Έτσι, η κάρτα αποτελεσμάτων μπορεί να παρέχει κάποιο επίπεδο ασφάλειας στους καταναλωτές.

Τα συμπληρώματα διατροφής, τα οποία οι καταναλωτές αγοράζουν για να βελτιώσουν την υγεία τους, μπορεί να είναι δαπανηρά. Η μέση τιμή των 17 προϊόντων με βαθμολογία μικρότερη από 4 ήταν περίπου 25 \$ για μια προμήθεια 30 ημερών και η μέση τιμή για εκείνα που σημείωσαν 4 ή περισσότερο ήταν 31 \$. Το κοινό έχει δικαίωμα να γνωρίζει ότι αγοράζει αυτό που αναγράφεται στην ετικέτα όταν ξοδεύει χρήματα σε συμπληρώματα διατροφής. Αυτό σίγουρα δεν συμβαίνει πάντα, καθώς διαπιστώσαμε ότι μόνο 13 από τα 30 προϊόντα ήταν ακριβή. Η αγορά ενός προϊόντος με καθιερωμένη πιστοποίηση ή σφραγίδα επαλήθευσης τρίτου μέρους θα πρέπει να διασφαλίζει την ακρίβεια στο περιεχόμενο του προϊόντος. Αυτό θα πιστοποιούσε ότι τα συστατικά που αναφέρονται στην ετικέτα βρίσκονται στην πραγματικότητα στο δοχείο. Ωστόσο, δεν διασφαλίζει την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια ενός προϊόντος. Το νέο DODI για τα συμπληρώματα διατροφής που αναφέρθηκε παραπάνω απαιτεί εκπαίδευση σε συμπληρώματα διατροφής και απαγορεύει στα μέλη του στρατού των ΗΠΑ να λαμβάνουν οποιοδήποτε προϊόν με συστατικά στον κατάλογο των απαγορευμένων ουσιών, κάτι που θα πρέπει να παρέχει κάποιο επίπεδο μείωσης του κινδύνου.¹⁹ Αν και δεν μπορούμε να υποθέσουμε ότι κάποιο προϊόν θα αποφέρει όφελος, σίγουρα δεν θα περιμέναμε καμία βλάβη. Ωστόσο, υπάρχει κίνδυνος τα προϊόντα με λάθος επωνυμία ή/και νοθευμένα να προκαλέσουν βλάβη (Crawford C., 2008).

2.4.2 Περιορισμοί

Αυτή η ανάλυση έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, αυτά τα 30 προϊόντα δεν προορίζονται να είναι αντιπροσωπευτικά όλων των προϊόντων συμπληρωμάτων διατροφής που διατίθενται στο εμπόριο για την υγεία του ανοσοποιητικού και δεν είναι αντιπροσωπευτικά όλων των προϊόντων που πωλούνται στον ιστότοπο της Amazon ή σε οποιαδήποτε αγορά ηλεκτρονικού εμπορίου (Crawford C., 2008). Επιπλέον, τα πρώτα 30 προϊόντα που ενδέχεται να εμφανιστούν σε μια αναζήτηση στον ιστότοπο της Amazon πιθανότατα παρουσιάζουν διακυμάνσεις σε καθημερινή, αν όχι ωριαία βάση, ανάλογα με τον κλάδο, τις λέξεις-κλειδιά και τη μηχανική αναζήτησης. Δεύτερον, η αναπτυγμένη αναλυτική μέθοδος ανάλυσης προϊόντος είναι καλή για ανάλυση βοτανικών συστατικών, μεμονωμένων ενώσεων (συνθετικών ή φυσικών), υδατοδιαλυτών βιταμινών και αμινοξέων, αλλά δεν είναι ευαίσθητη για ανάλυση πολυσακχαριτών, λιπιδίων, ενζύμων και πρωτεϊνών. Επομένως, στοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, το μαγνήσιο, το ασβέστιο, το σελήνιο, τα προβιοτικά και πρεβιοτικά συστατικά, τα μανιτάρια και η βιταμίνη D₃ δεν μπόρεσαν να επαληθευτούν μέσω ανάλυσης και επομένως δεν περιλαμβάνονται ως συστατικά για ανάλυση. Δεν γνωρίζουμε αν υπήρχαν αυτά τα συστατικά. Τρίτον, αυτή η ανάλυση δεν είχε ποσοτικό χαρακτήρα. Επομένως, δεν μπορούμε να σχολιάσουμε εάν η ποσότητα κάθε συστατικού που αναγράφεται στις ετικέτες των προϊόντων ταιριάζει με αυτό που εντοπίστηκε από την ανάλυση. Αυτή η ανάλυση των περιπτώσεων υποδηλώνει ότι τα μέτρα ποιοτικού ελέγχου δεν ήταν επαρκή για τα περισσότερα προϊόντα συμπληρωμάτων διατροφής για την υγεία του ανοσοποιητικού που διαφημίζονται και πωλούνται στον ιστότοπο της

Amazon. Επιπλέον, κάποιοι ισχυρισμοί που γίνονται για τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα υποστήριξης του ανοσοποιητικού δεν φαίνεται να συνάδουν με καμία από τις κατηγορίες αξιώσεων που ορίζονται από τους κανονισμούς του FDA. Τα περισσότερα προϊόντα που δοκιμάστηκαν είχαν ανακριβείς ετικέτες και οι ισχυρισμοί που αναφέρονται σε αυτές τις ετικέτες μπορεί να παραπλανήσουν τους καταναλωτές να αγοράσουν προϊόντα όταν οι πληροφορίες σχετικά με το εάν είναι πραγματικά επωφελείς είναι περιορισμένες. Οι καταναλωτές πρέπει να γνωρίζουν ότι αυτά τα προϊόντα ενδέχεται να μην περιέχουν αυτά που αναγράφονται στην ετικέτα. Η συνεχής έρευνα και οι εκπαιδευτικοί πόροι που βασίζονται σε τεκμήρια θα βοηθήσουν τους καταναλωτές να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής (Crawford C., 2008).

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Διαταραχές του ανοσοποιητικού και διατροφή

3.1 : Καρκίνος

Ο καρκίνος, η νόσος των παθοφυσιολογικών αλλαγών στην εγγενή διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, έχει εμφανιστεί ως μια σημαντική διαταραχή που ευθύνεται για έναν μεγάλο αριθμό θανάτων ετησίως παγκοσμίως. Περισσότερα από 19,3 εκατομμύρια νέα κρούσματα καρκίνου διαγνώστηκαν και αναφέρθηκαν πρόσφατα, οδηγώντας σε περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020, με βάση τα αναφερθέντα δεδομένα. Οι συνεχείς αυξανόμενες περιπτώσεις καρκίνου παγκοσμίως που προκαλούν εκατομμύρια θανάτους ετησίως έχουν δημιουργήσει την ανάγκη και τη ζήτηση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών φαρμάκων για τη θεραπεία διαφορετικών τύπων καρκίνου. Η εμφάνιση καρκίνου οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως περιβαλλοντικές επιδράσεις, εσωτερικό άγχος ή κληρονομικότητα. Ο υπεύθυνος παράγοντας διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και τη γεωγραφική τοποθεσία. Η κατάλληλη αγωγή πρέπει να καθοριστεί επαρκώς για κάθε σχετική περίπτωση. Η αλλαγή στο περιβάλλον (και το κλίμα) λόγω βιομηχανοποίησης, σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες, θεωρείται ένας κύριος λόγος για την αυξανόμενη εμφάνιση περιστατικών καρκίνου. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επικράτηση ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου σε διάφορα φύλα ή πληθυσμούς. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος καρκίνου σε γυναίκες παγκοσμίως, ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα και ο καρκίνος του προστάτη αποτελούν τα κύρια περιστατικά στον ανδρικό πληθυσμό. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος σημαντικότερος καρκίνος τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, λαμβάνοντας υπόψη και τα δύο φύλα. Με βάση το γεγονός πως σημειώνονται περίπου 10 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως λόγω καρκίνου είναι επιτακτική η ανάγκη για συνεχείς προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Το κοινωνικοοικονομικό προφίλ μιας συγκεκριμένης περιοχής είναι ένα μέρος των περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα ιατρικών υπηρεσιών καθώς και των πιο αποτελεσματικών, αλλά και δαπανηρών συνάμα φαρμάκων. Επιπλέον, η ακατάλληλη χρήση των φυτοφαρμάκων, οι πρακτικές χειρισμού των βιομηχανικών αποβλήτων και οι πολιτικές ελέγχου της ρύπανσης συμβάλλουν έμμεσα στην ποιότητα μιας υγιούς ζωής.

3.1.1 Επίδραση διαφόρων ειδών διατροφής στη θεραπεία του καρκίνου

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει διάφορες πτυχές της ανθρώπινης υγείας. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ένα συγκεκριμένο είδος διατροφής μπορεί να ευνοεί την ανάπτυξη διάφορων ασθενειών (π.χ., διαβήτη, υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία). Συγκεκριμένα, οι Fontana και Partridge υποστήριξαν πως οι διαιτητικοί περιορισμοί μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία των οργάνων και την αντοχή στο άγχος, και επομένως, την υγεία και τη μακροζωία (Plotti F, 2020). Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η λανθασμένη διατροφή μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη καρκίνου. Πράγματι, η διατροφή μπορεί να αλλάξει το επιγενετικό πρόγραμμα των κυττάρων και, έτσι, να τροποποιήσει την έκφραση ορισμένων γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που συμμετέχουν στην πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων. Για τον λόγο αυτό, διεξήχθησαν διάφορες μελέτες για να αναλυθούν οι συνδέσεις μεταξύ της κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφών και της ανάπτυξης ορισμένων τύπων καρκίνου, όπως ο καρκίνος του παγκρέατος, του παχέος εντέρου, του στομάχου, του μαστού κ.ά. Πιο πρόσφατα, μερικές μελέτες έχουν δείξει τον ρόλο της διατροφής κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σε αυτό το πλαίσιο, οι Hopkins κ.ά. έδειξαν σε πειραματικά μοντέλα ποντικών ότι η υπεργλυκαιμία και η συνεπακόλουθη αύξηση της ινσουλίνης μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, διάφορες μελέτες έχουν επίσης ερευνήσει τον ρόλο ορισμένων ειδών διαιτών, όπως η νηστεία και η κετογονική δίαιτα (KD) κ.α, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, προσπαθώντας να διευκρινίσουν εάν αυτές οι προσεγγίσεις μπορούν να συμβάλλουν στα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν διεξαχθεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων και υπάρχουν μόνο κάποιες περιπτώσεις σε ανθρώπους (Barchitta M, 2018).

Νηστεία

Λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα από εργαστηριακές μελέτες και μελέτες σε ζώα, έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες για να αναλυθεί ο ρόλος της νηστείας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας σε ανθρώπους, με στόχο τόσο τις πιθανές επιδράσεις όσο και τα αποτελέσματα (Plotti F, 2020). Ο Bauersfeld κ.α. διεξήγαγαν μια τυχαία, διασταυρούμενη, και με μελλοντική προοπτική δοκιμή, περιλαμβάνοντας 50 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών και του μαστού που υποβλήθηκαν σε διάφορους τύπους χημειοθεραπείας (για τον καρκίνο του μαστού: επιρουβικήνη + κυκλοφωσφαμίδη, FU + επιρουβικήνη + κυκλοφωσφαμίδη + δοσεταξέλη και άλλα; για τον καρκίνο των ωοθηκών: καρβοπλατίνη ή καρβοπλατίνη + πακλιταξέλη και άλλα). Ειδικότερα, αξιολόγησαν τις διαφορές στη συνολική επιβίωση, την ποιότητα ζωής (QoL) και τη βελτίωση της κόπωσης σε ασθενείς που κατανάλωναν κανονική δίαιτα ή βραχύχρονη νηστεία κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Διαπίστωσαν ότι η νηστεία είναι ασφαλής και επαρκώς ανεκτή κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Ειδικότερα, διαπίστωσαν ότι η νηστεία μπορεί να μειώσει την κόπωση και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, ιδίως στις πρώτες 8 ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία. Για να

κατανοήσουν καλύτερα την κατάλληλη χρονική διάρκεια της νηστείας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, οι Dorff κ.α διεξήγαγαν μια επιπλέον μελέτη, συμπεριλαμβάνοντας 20 ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία βασισμένη σε λευκόχρυσο για διάφορους τύπους καρκίνου (Plotti F, 2020). Στη συνέχεια σύγκριναν τη νηστεία για 24, 48 και 72 ώρες όσον αφορά για τη μείωση της τοξικότητας της χημειοθεραπείας. Παρατηρήθηκε πως η νηστεία ήταν ασφαλής και εφικτή για τους ασθενείς με καρκίνο και ότι υπήρχε μειωμένη ζημιά στο DNA των λευκοκυττάρων σε αυτούς που νήστευαν για ≥ 48 ώρες. Επίσης, οι de Groot κ.α διαπίστωσαν μειωμένη ζημιά του DNA σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε νηστεία σε μια τυχαίοποιημένη προοπτική δοκιμή . Συμπεριλήφθηκαν 13 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν νεοαναδυόμενη χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη, επιρουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Σύγκριναν την κανονική διαίτα με τη νηστεία όσον αφορά τις παρενέργειες, την αιματολογική τοξικότητα και τη ζημιά στο DNA στα μονοπύρηνια αιματοκύτταρα. Η νηστεία ξεκίνησε 24 ώρες πριν από τη χημειοθεραπεία και διήρκεσε μέχρι και 24 ώρες μετά. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να πίνουν μόνο νερό ή τσάι και καφέ χωρίς ζάχαρη. Βάσει των αποτελεσμάτων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην τοξικότητα που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε νηστεία και εκείνων που δεν υποβάλλονταν, ενώ οι ζημιές στο DNA των μονοπύρηνων αιμοκυττάρων μειώθηκαν στα πρώτα 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της θεραπείας στους νηστεύοντες ασθενείς (λαμβάνοντας υπόψη τα μυελοειδή κύτταρα CD45+ CD3-), υποδηλώνοντας έναν προστατευτικό ρόλο της νηστείας σε αυτά τα κύτταρα. Ταυτόχρονα, τα λεμφοκύτταρα CD45+ CD3+ είχαν τις ίδιες ζημιές στο DNA 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της θεραπείας, αλλά μετά από 7 ημέρες, οι ζημιές στο DNA παρέμειναν υψηλές μόνο στις ομάδες που δεν νήστευαν, υποδηλώνοντας έναν ρόλο της νηστείας στην ανάκαμψη του DNA μετά τη χημειοθεραπεία. Στο μεταξύ, οι Safdie κ.α δημοσίευσαν μια σειρά περιστατικών με 10 ασθενείς που πάσχουν από διάφορους τύπους καρκίνου (4 μαστού, 1 οισοφάγου, 2 προστάτη, 1 πνεύμονα, 1 μήτρας και 1 ωοθηκών), και υποβάλλονταν σε διάφορους τύπους χημειοθεραπείας και επικεντρώθηκαν στην τοξικότητα και τις παρενέργειες μετά τη χημειοθεραπεία. Η περίοδος της νηστείας δεν ήταν σταθερή αλλά μεταβλητή από ασθενή σε ασθενή. Η μελέτη έδειξε ότι η νηστεία μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα όπως ναυτία, εμετό, διάρροια, κοιλιακός πόνος και μυκητίαση, τα οποία ήταν σχεδόν ανύπαρκτα στις αναφορές από τους 10 ασθενείς που νήστευαν πριν ή μετά τη χημειοθεραπεία. Αντίθετα, σχεδόν 1 από αυτά τα συμπτώματα αναφέρθηκε στους 5 από τους 6 ασθενείς που λάμβαναν κανονική διατροφή. Επιπλέον, οι 4 ασθενείς που έκαναν νηστεία καθ' όλη τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ανέφεραν λιγότερες παρενέργειες από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ίδια χημειοθεραπεία χωρίς νηστεία.

Κετογονική διαίτα

Οι Κετογονικές Δίαιτες (ΚΔ) είναι δίαιτες που μιμούνται τη μεταβολική κατάσταση της νηστείας επιτυγχάνοντας μια φυσιολογική αύξηση στα δύο κύρια κετονικά σώματα που κυκλοφορούν, το ακετοακετικό και το β-υδροξυβουτυρικό, πάνω από τα

κανονικά επίπεδα αναφοράς (συνήθως 0,5 mmol/L για το β-υδροξυβουτυρικό). Οι δίαιτες αυτές είναι υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη, κατάλληλης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (περίπου 1,5 g/kg βάρος σώματος) και χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (λιγότερο από 50 g/ημέρα), και δεν απαιτούν απαραίτητα απώλεια βάρους ή περιορισμούς σε μικροθρεπτικά, αλλά μιμούνται κατά κάποιον τρόπο τη νηστεία κυρίως με την ελάττωση και τη σταθεροποίηση των επιπέδων της ινσουλίνης, αυξάνοντας ελαφρά τα επίπεδα κορτιζόλης και ενισχύοντας την οξειδωση των λιπαρών οξέων (Plotti F, 2020). Όλες αυτές οι προσαρμογές προωθούν την ηπατική κετογένεση, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις των κετονών ακετοακετικού και β-υδροξυβουτυρικού. Από τις πρώτες κιάλας τεκμηριωμένες περιπτώσεις καρκίνου, οι επιστήμονες μελετούν τις διαφορές μεταξύ των φυσιολογικών κυττάρων και των καρκινικών κυττάρων και πώς μπορούν να αντιστέκονται σε διάφορες συνθήκες που είναι απαγορευτικές για τα ανθρώπινα κύτταρα. Η πρώτη εμπειρία με την κετογονική διαίτα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας προτάθηκε από τον Schmidt κ.ά. το 2011, σε μια προοπτική παρατηρησιακή πιλοτική μελέτη σε 16 ασθενείς που πάσχουν από μεταστατικούς καρκίνους χωρίς άλλη δυνατότητα θεραπείας. Ήθελαν να ερευνήσουν το κατά πόσο είναι εφικτή μια κετογονική διαίτα (ΚΔ) και την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής (ΠΖ) ασθενών με προχωρημένους μεταστατικούς όγκους (Plotti F, 2020). Δεκαέξι ασθενείς με προχωρημένους μεταστατικούς όγκους και χωρίς συμβατικές θεραπευτικές επιλογές συμμετείχαν και καθοδηγήθηκαν να ακολουθήσουν μια κετογονική διαίτα (<70 g υδατάνθρακες ανά ημέρα) με κανονικά τρόφιμα, παρέχοντας τους συμπληρώματα τροφίμων για να δημιουργείται ένα μίγμα πρωτεΐνης/λίπους ώστε να απλοποιηθεί η τρίμηνη περίοδος παρέμβασης. Οι επιπτώσεις της διατροφικής αλλαγής στο μεταβολισμό παρακολούθηθηκαν καθημερινά με την μέτρηση των κετονικών σωμάτων στα ούρα. Η συνολική ανεκτικότητα της ΚΔ ήταν η εξής: 1 ασθενής δεν ανέχθηκε τη διαίτα και αποχώρησε μέσα σε 3 ημέρες. Από τους υπόλοιπους που ανέχθηκαν τη διαίτα, 2 ασθενείς απεβίωσαν νωρίς, 1 σταμάτησε μετά από 2 εβδομάδες για προσωπικούς λόγους, 1 αισθάνθηκε ανίκανος να τηρήσει τη διαίτα μετά από 4 εβδομάδες, 1 σταμάτησε μετά από 6 εβδομάδες και 2 σταμάτησαν μετά από 7 και 8 εβδομάδες λόγω της προόδου της νόσου, 1 έπρεπε να διακόψει μετά από 6 εβδομάδες για να επαναλάβει τη χημειοθεραπεία, και 5 ολοκλήρωσαν την τρίμηνη περίοδο παρέμβασης. Οι 5 που ολοκλήρωσαν 3 μήνες κετογονικής διαίτας (ΚΔ) και ο 1 που επανέλαβε τη χημειοθεραπεία μετά από 6 εβδομάδες ανέφεραν βελτίωση στην συναισθηματική λειτουργία και λιγότερη αϋπνία, ενώ αρκετοί άλλοι παράμετροι της ποιότητας ζωής (ΠΖ) παρέμειναν σταθεροί ή χειρότερουσαν, αντανακλώντας την πολύ προχωρημένη φάση της νόσου τους. Εκτός από προσωρινή δυσκοιλιότητα και κόπωση, δεν υπήρξε διαφορά ως προς τις παρενέργειες, ειδικά όσον αφορά τις αλλαγές σε χοληστερόλη ή λιπίδια αίματος. Αντίστοιχα, η ΚΔ βρέθηκε να είναι ασφαλής ακόμα και σε μια αναδρομική σειρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για υψηλού βαθμού γλοίωμα, σε σύγκριση με παρόμοιους ασθενείς που ακολούθησαν μια ακαθόριστη/κανονική διαίτα. Συνολικά, αναλύθηκαν 53 ασθενείς. Έξι υποβλήθηκαν σε ΚΔ κατά τη διάρκεια της αγωγής. Η διαίτα αντιμετωπίστηκε καλά χωρίς τοξικότητα βαθμού III και 1 επεισόδιο κόπωσης βαθμού II. Δεν καταγράφηκαν επεισόδια συμπτωματικής υπογλυκαιμίας, και 4 ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί μετά από κατά μέσο όρο παρακολούθησης 14 μηνών. Η μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο

αίμα των ασθενών με ΚΔ ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτήν των ασθενών με κανονική δίαιτα (84 έναντι 122 mg/dL). Σύμφωνα με αυτήν τη αναδρομική μελέτη, η κετογονική δίαιτα (ΚΔ) φαίνεται ότι είναι ασφαλής και καλά ανεκτή κατά την προτεινόμενη αγωγή του γλοιοβλάστωμα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο διατροφικός περιορισμός των υδατανθράκων μέσω της ΚΔ μειώνει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης, ακόμη και σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις στεροειδών, με πιθανή επίδραση στην ανταπόκριση στην κανονική αγωγή και την πρόγνωση (Plotti F, 2020). Η κετογονική δίαιτα προτάθηκε επίσης για ασθενείς με πολυμορφικό γλοιοβλάστωμα και επαναλαμβανόμενο γλοιοβλάστωμα και βρέθηκε πως είναι ανεκτή και πιθανώς χρήσιμη στον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου. Συγκεκριμένα, ο Rieger δημοσίευσε μια πιλοτική μελέτη με 17 ασθενείς που πάσχουν από επαναλαμβανόμενο γλοιοβλάστωμα κατά τη θεραπεία και την ΚΔ. Τρεις ασθενείς (15%) διέκοψαν τη δίαιτα λόγω ελλειπούς ανεκτικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που αποδίδονται στη δίαιτα. Ένας ασθενής επέτυχε μια μικρή ανταπόκριση, και 2 ασθενείς είχαν σταθεροποίηση της νόσου μετά από 6 εβδομάδες. Υπήρχε 1 πλήρης ανταπόκριση και 5 μερικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bevacizumab, με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 85%, και η μέση PFS στο bevacizumab ήταν 20,1 εβδομάδες (εύρος 12-124), με PFS στους 6 μήνες 43%. Οι ερευνητές σύγκριναν επίσης τα αποτελέσματα αυτά με μια ομάδα 28 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bevacizumab στην ίδια περίοδο αλλά που δεν ακολούθησαν ΚΔ. Σε αυτούς, η μέση PFS ήταν 16,1 εβδομάδες (εύρος, 4-90 + εβδομάδες, 95% CI, 15-17 εβδομάδες), δείχνοντας μηδενική διαφορά με τον πληθυσμό της μελέτης με ΚΔ. Ενδιαφέρον παρουσίασε επίσης το γεγονός ότι εξετάστηκαν οι επιπτώσεις της ΚΔ μόνης ή σε συνδυασμό με το bevacizumab σε ένα ορθοτοπικό μοντέλο γλοιοβλαστώματος U87MG σε γυμνό ποντίκι, και διαπιστώθηκε ότι η ΚΔ μόνη της δεν είχε επίδραση στη μέση επιβίωση, αλλά αύξησε αυτήν των ποντικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bevacizumab από 52 σε 58 ημέρες.

Τέλος, ο Cohen, πραγματοποίησε πρόσφατα ένα ελεγχόμενο τυχαίο πείραμα με 73 γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών ή του ενδομητρίου (25% από αυτές ήταν υπό αγωγή χημειοθεραπείας), τυχαιοποιημένες σε 2 ομάδες, όπου η μία περιελάμβανε γυναίκες που ακολουθούσαν ΚΔ και την άλλη περιλάμβανε γυναίκες που ακολουθούσαν τη δίαιτα του ACS (Αμερικανικός Καρκινικός Σύλλογος). Μετά από 12 εβδομάδες, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στις προσαρμοσμένες βαθμολογίες σωματικής λειτουργίας, και οι συμμετέχοντες στην ΚΔ που δεν υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ανέφεραν σημαντική μείωση της κόπωσης ενώ δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς την νοητική λειτουργία, την πείνα ή την όρεξη. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στις προσαρμοσμένες επιθυμίες για αμυλούχα τρόφιμα και trans-λιπαρά ενός γρήγορου φαγητού μετά από 12 εβδομάδες, με την ομάδα ΚΔ να εμφανίζει λιγότερες συχνές επιθυμίες από την ACS. Επίσης, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στη συγκέντρωση β-υδροξυβουτυρικού στον ορό μετά από 12 εβδομάδες (μέσοι όροι ομάδας: ACS, $0,25 \pm 0,04$ mmol/L έναντι ΚΔ, $0,91 \pm 0,16$ mmol/L). Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την Ποιότητα Ζωής (PZ) μεταξύ των ομάδων.

Ολιγοθερμιδική διαίτα

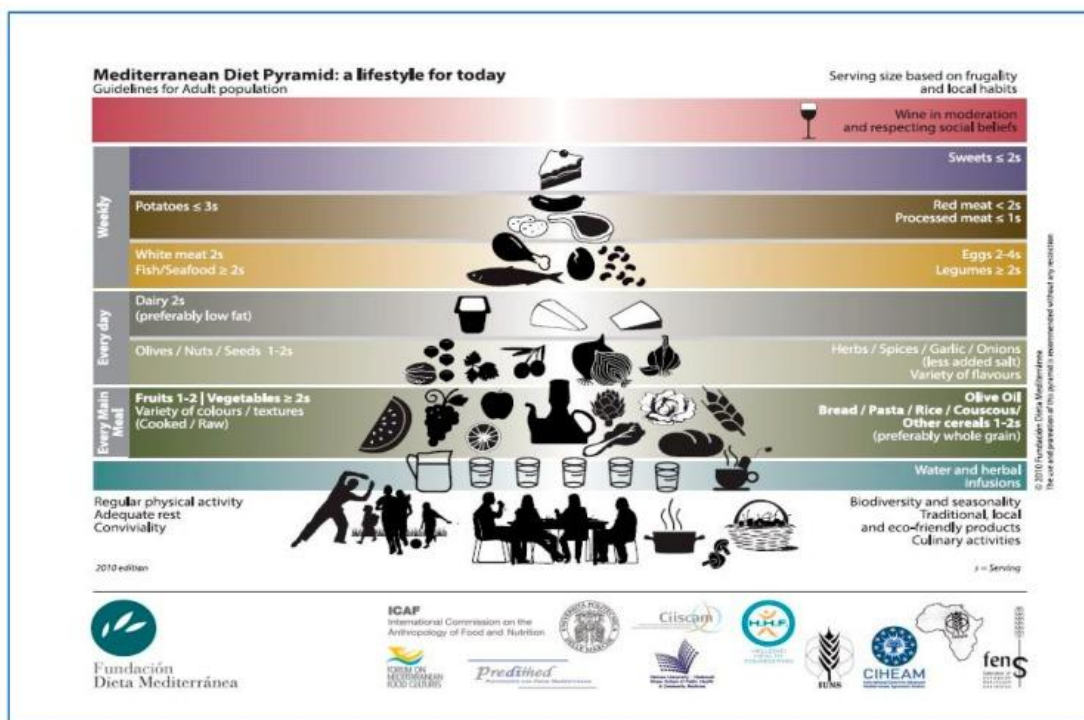
Ενώ οι περίοδοι απόλυτης νηστείας είναι πιθανό να προκαλέσουν τις πλέον δραστικές μεταβολικές αλλαγές, αυτό ενδέχεται να μην είναι εφικτό ή αποδεκτό για όλους τους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, έχουν εξεταστεί εναλλακτικές προσεγγίσεις. Ο περιορισμός θερμίδων μπορεί να προσφέρει ορισμένα από τα ίδια οφέλη με τη νηστεία μέσω παρόμοιων μηχανισμών. Επιπλέον, ο περιορισμός θερμίδων μπορεί να επιβληθεί για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα και, συνεπώς, θα μπορούσε, σε θεωρητικό επίπεδο, να παρέχει πιο μακροχρόνια οφέλη. Υπήρξαν πολλές προκλινικές μελέτες που αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της ολιγοθερμιδικής διαίτας στην αρχή και στην εξέλιξη του καρκίνου, με έντονη διακύμανση μεταξύ των μοντέλων καρκίνου, των διατροφικών παρεμβάσεων και των εκβάσεων που αξιολογήθηκαν.

Στην πλειονότητα των μελετών, ο περιορισμός των θερμίδων επιτυγχάνεται με τη μείωση των υδατανθράκων, ενώ ορισμένες περιλαμβάνουν τον περιορισμό πρωτεΐνης ή τον κατ' αναλογία περιορισμό όλων των θρεπτικών ουσιών. Όταν η διαίτα επιβάλλεται ως χρόνια κατάσταση, τα ζώα συνήθως λαμβάνουν μεταξύ 60% και 85% των θερμίδων που θα καταλάωνε μια ομάδα ελεύθερης πρόσβασης (AL). Οι ασυνεχείς στρατηγικές περιλαμβάνουν πιο έντονο περιορισμό θερμίδων, συνήθως 50-67% του AL για διάστημα 1-3 εβδομάδων. Αυτές οι περίοδοι περιορισμού εναλλάσσονται με περιόδους είτε πλήρους κατανάλωσης σύμφωνα με το AL, είτε κατανάλωσης που ταιριάζει με την ομάδα AL (για να αποτραπεί η αντισταθμιστική υπερκατανάλωση κατά τις περιόδους που απουσιάζει η νηστεία). Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι δύσκολο να συγκριθούν μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικές προσεγγίσεις περιορισμού των θερμίδων. Παρά την ποικιλία των προσεγγίσεων, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι ο περιορισμός των θερμίδων μπορεί να καθυστερήσει τον καρκίνο σε μοντέλα καρκινογένεσης, καθώς και σε μοντέλα μεταμόσχευσης. Μόνο μια μειοψηφία μελετών δεν βρήκε κανένα αποτέλεσμα ή αρνητικό αποτέλεσμα από τον περιορισμό θερμίδων. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει αν ο περιορισμός θερμίδων μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Τα στοιχεία των μελετών έδειξαν ότι η μετάβαση των ποντικών από μια υψηλών λιπαρών σε μια χαμηλών λιπαρών διαίτα βελτίωσε την αποτελεσματικότητα της βινκριστίνης κατά της συγγενούς Β-λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συνέργεια με την δεξαμεθαζόνη ή την L-ασπαραγινάση (SD, 2020).

3.1.2 Μηχανισμοί μεταξύ των τροφών της μεσογειακής διατροφής και διάφορων τύπων καρκίνου

Η Μεσογειακή διαίτα αναγνωρίστηκε ως "αήττητη πολιτιστική κληρονομιά της Γαλλίας και της Ιταλίας, της Ελλάδας, της Ισπανίας και του Μαρόκο" από τον Οργανισμό "Εκπαιδευτική, Επιστημονική και Πολιτιστική Οργάνωση" (UNESCO) το 2010, με σκοπό τη διατήρηση των τοπικών χαρακτηριστικών της βιοποικιλότητας των μεσογειακών χωρών και την προώθηση ενός διατροφικού προτύπου που μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα για την ανθρώπινη υγεία (Ricceri F., 2017). Αρχικά, προτάθηκε από τον Ancel Keys και τους συνεργάτες του ως μια διαίτα

πενιχρή σε κορεσμένα λίπη και ικανή να προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα χάρη στα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Στα επόμενα χρόνια, αναγνωρίστηκε ως ένα διατροφικό πρότυπο που αποτελείται από τρόφιμα πλούσια σε υψηλής προστατευτικής αξίας θρεπτικά συστατικά, τα οποία μπορούν να προλαμβάνουν από πολλές ασθένειες. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τον προστατευτικό ρόλο που έχει η Μεσογειακή διατροφή στις ζημιές του DNA, έχει ερευνηθεί επανειλημμένα στην αξιολόγηση της συνολικής θνησιμότητας ως ένα δυνητικά ευεργετικό τρόπο ζωής για την αύξηση της μακροζωίας σε υγιείς ανθρώπους. Η Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, φρέσκων φρούτων, μη-επεξεργασμένων δημητριακών, καρπών και ελαιολάδου (ιδιαίτερα παρθένο ελαιόλαδο, δηλαδή που προέρχεται από μηχανική πίεση και έχει ποσοστό οξύτητας μικρότερο από 0,8% (Κανονισμοί CEE αριθ. 2568/91), με μέτρια κατανάλωση ψαριών και γαλακτοκομικών προϊόντων, χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και μέτρια χρήση αιθανόλης, κυρίως κόκκινου κρασιού που καταναλώνεται κατά τα κύρια γεύματα (Mentella MC, 2019). Η υψηλή κατανάλωση προϊόντων πλούσιων σε ίνες (π.χ., ολικά δημητριακά) και η μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών μπορεί να μειώσει την εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου (π.χ., καρκίνο του παχέος εντέρου, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του στομάχου, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του παχέος εντέρου, καρκίνο του οισοφάγου και καρκίνο του στόματος). Αντίθετα, το κρέας και τα ζωικά προϊόντα, πλούσια σε ζωικά λίπη και έλαια και συχνά μαγειρεμένα σε υψηλές θερμοκρασίες, μπορεί να αυξήσουν την εμφάνιση του καρκίνου, ιδίως του καρκίνου του παχέος εντέρου, του στομάχου και του προστάτη. Λόγω παρόμοιων κλιματικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών, που είναι χαρακτηριστικά ολόκληρης της μεσογειακής περιοχής, η "κλασική" Μεσογειακή διατροφή, όπως περιγράφηκε παραπάνω, έχει κάποιες συγκεκριμένες ιδιαιτερότητες ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε χώρας και ακόμα και εντός μιας συγκεκριμένης περιοχής. Επομένως, για τη μελέτη της Μεσογειακής διαίτας και των οφελών της για την υγεία, ήταν αναγκαίο να εντοπιστούν κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ διαφορετικών μοντέλων της Μεσογειακής διαίτας, προκειμένου να δημιουργηθεί μια διατροφική πυραμίδα, στην οποία αναφέρονται τα κύρια τρόφιμα κάθε είδους Μεσογειακής διαίτας και η συχνότητα κατανάλωσής τους, προκειμένου να ενοποιηθούν διάφορα μοντέλα Μεσογειακής διαίτας όσον αφορά τόσο στα τρόφιμα όσο και στη σωστή ποσότητα κατανάλωσής τους (Mentella MC, 2019).



Εικόνα 6: Μεσογειακή διατροφική πυραμίδα

Παρατηρώντας την εικόνα 6, είναι κατανοητό πως η διαίτα στην ευρεία της έννοια, δηλαδή συμπεριλαμβανομένων όλων των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με κάθε περιοχή της Μεσογείου, είναι ένα πρότυπο διατροφής που προωθεί υψηλή κατανάλωση ολικών δημητριακών, φρούτων και λαχανικών, μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, πουλερικών και ψαριών, και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και γλυκών. Η κατανάλωση κρασιού επιτρέπεται, υπό τον όρο ότι γίνεται με μέτρο, ενώ το ελαιόλαδο συνιστάται ως αντικαταστάτης των λιπαρών σε κάθε κύριο γεύμα. Η τακτική φυσική δραστηριότητα, ο κατάλληλος ύπνος, η κοινωνικότητα, η βιοποικιλότητα και η εποχικότητα, τα παραδοσιακά, τοπικά και οικολογικά προϊόντα και οι γαστρονομικές δραστηριότητες αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της πυραμίδας της Μεσογειακής διαίτας.

Συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με διάφορους τύπους καρκίνου

Η θετική σχέση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και του καρκίνου οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη συστατικά που περιέχονται σε πολλά τρόφιμα της ΜΔ (φακές, φρέσκα φρούτα ή καρύδια, λαχανικά, ψάρια και ελαιόλαδο, ιδιαίτερα το παρθένο ελαιόλαδο), τα οποία έχουν προστατευτική επίδραση στην καταπολέμηση της αλόγιστης κυτταρικής διαίρεσης και πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων (Boden S., 2019). Αναφορικά με τη σχέση μεταξύ συγκεκριμένων τροφίμων και του καρκίνου, οι προστατευτικές επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής μπορούν να αποδοθούν στην υψηλή συγκέντρωση πολυφαινόλων που περιέχονται στο ελαιόλαδο, το κρασί και τα

λαχανικά, τρόφιμα γνωστά για την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη τους ικανότητα, και πλούσια σε θρεπτικά στοιχεία που μπορούν να μειώσουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και να προστατεύσουν τη κυτταρική μεμβράνη από τη μετάσταση. Επιπλέον, τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν υψηλή ποσότητα καροτενοειδών και βιταμινών, όπως βιταμίνη C και E, φολικό οξύ και φλαβονοειδή, θρεπτικά συστατικά γνωστά για τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες που επιτρέπουν την πρόληψη των μεταλλάξεων του DNA. Τέλος, τα ωμέγα-3, που περιέχονται αφθόνως στα ψάρια, ειδικότερα σε σαρδέλες και σκουμπρί (χαρακτηριστικά προϊόντα της Μεσογειακής διατροφής), καθώς και στους καρπούς (αμύγδαλα, καρύδια και σπόροι κολοκύθας), βοηθούν στην επιβράδυνση της ανάπτυξης του καρκίνου επηρεάζοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την επιβίωσή τους, την αγγειογένεση, τις φλεγμονές και τις μεταστάσεις.

Ο καθορισμός του μηχανισμού αλληλεπίδρασης μεταξύ των μεσογειακών τροφίμων και του καρκίνου απαιτεί μια εμπειριστατωμένη μελέτη των μακρο- και μικροστοιχείων που περιέχονται σε κάθε τροφή ή παράγονται από κάθε μία από αυτές ως απόκριση σε μία συγκεκριμένη μέθοδο μαγειρέματος. Η ίνα που περιέχεται σε δημητριακά ολικής, λαχανικά, όσπρια και φρούτα, καθώς και η αύξηση των αντιοξειδωτικών βιταμινών και φυτοχημικών, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, βοηθά στην απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι πολλά τρόφιμα της Μεσογείου συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου καρκίνου με μια σειρά μηχανισμών που μειώνουν την ανάπτυξη των κυττάρων όγκου (π.χ., κατανάλωση ψαριών), έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις (π.χ., φρούτα, λαχανικά και ελαιόλαδο), αυξάνουν τις χημειοπροστατευτικές επιδράσεις (π.χ., ελαιόλαδο) και εμποδίζουν την ανάπτυξη όγκων (π.χ., γαλακτοκομικά προϊόντα) (Mentella MC, 2019).

Παρά τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα που προκύπτουν για την κατανάλωση κόκκινου κρασιού, πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα μικροθρεπτικά στοιχεία του κρασιού, όπως οι πολυφαινόλες (ιδίως η ρεσβερατρόλη και η κερκετίνη), μπορεί να έχουν θετικά αποτελέσματα κατά του καρκίνου. Παρατηρώντας την συνολική διατροφή της Μεσογείου, χωρίς να επικεντρώνεται σε ένα μεμονωμένο τρόφιμο και σε μονοπάτια που οδηγούν σε θετικές επιδράσεις σε διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, προκύπτει ότι αυτό το διαιτητικό πρότυπο παράγει τα εξής επιθυμητά αποτελέσματα:

- μείωση των λιπιδίων και ρύθμιση των επιδράσεών τους
- αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντισυγκεντρωτική δράση
- ρύθμιση μεσολαβητών που ευνοούν τον καρκίνο (ορμόνες ή παράγοντες ανάπτυξης)
- μείωση, μέσω αλλαγών στην περιεκτικότητα των αμινοξέων, της διέγερσης των ορμονών ή άλλων ενδοκυτταρικών μονοπατιών που εμπλέκονται στον καρκίνο
- αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα χάρη σε μια θετική και τροποποιημένη παραγωγή βακτηριακών μεταβολιτών.

Καρκίνος του πνεύμονα και μεσογειακή διατροφή

Ο καρκίνος του πνεύμονα θεωρείται ως ο κύριος λόγος θανάτου στις δυτικοποιημένες χώρες και η επιδημιολογική του εξάπλωση παγκοσμίως είναι η υψηλότερη μεταξύ όλων των καρκίνων (2,09 εκατομμύρια νέα περιστατικά το 2018). Δεδομένης της ισχυρής σχέσης μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του πνεύμονα, καθώς και της σχέσης μεταξύ της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του καρκίνου του πνεύμονα, είναι κατανοητό πως ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου είναι ο λιγότερο συσχετιζόμενος με τη διατροφή. Παρόλο που υπάρχει υψηλή πολυπλοκότητα στον προσδιορισμό μιας σημαντικής σχέσης μεταξύ των διατροφικών προτύπων και της επιδημιολογίας του καρκίνου του πνεύμονα, δύο μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα υγιεινά πρότυπα διατροφής (Healthy Eating Index-2010 (HEI-2010), Alternative Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010), alternate Mediterranean diet score (aMED), dietary approaches to stop hypertension (DASH)) σχετίζονται αντιστρόφως με τον καρκίνο του πνεύμονα (HEI-2010: HR = 0.83 (0.77–0.89), AHEI-2010: HR = 0.86 (0.80–0.92), aMED: HR = 0.85 (0.79–0.91), DASH: HR = 0.84 (0.78–0.90) (Mentella MC, 2019). Οι ευεργετικές ιδιότητες της μεσογειακής διατροφής είναι εμφανείς στην περίπτωση των βαρέων καπνιστών: Το σκορ της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον καρκίνο του πνεύμονα σε καπνιστές, έτσι ώστε μια αύξηση της συμμόρφωσης στην μεσογειακή δίαιτα (μεσαία ή υψηλή) θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου κατά 62% (HR_{7-9 vs. 0-3} = 0,38 (0,19–0,75)) ή 90% (HR_{aMED≥8 vs. aMED≤1} = 0,10 (0,01–0,77)).

Καρκίνος λαιμού- κεφαλής και μεσογειακή διατροφή

Η επιδημιολογία των καρκίνων της κεφαλής και του λαιμού – στους οποίους περιλαμβάνονται οι όγκοι στο στόμα, ο καρκίνος του οροφάρυγγα, του υποφάρυγγα και του φάρυγγα - κατέγραψε παγκοσμίως ποσοστό εμφάνισης 5,2% το 2018. Το ποσοστό επιβίωσης στα πέντε έτη κυμαίνεται στο 40-50%. Παρόλο που οι κύριοι παράγοντες κινδύνου αναγνωρίζονται στο κάπνισμα, την υπερβολική χρήση αλκοόλ και σε ορισμένες λοιμώδεις νοσήσεις, όπως ο HPV ιός (human papillomavirus), η διατροφή παίζει έναν κρίσιμο ρόλο, με αρκετές επιδημιολογικές μελέτες να υπογραμμίζουν το προστατευτικό αποτέλεσμα που μπορεί να προκύψει από την υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, ειδικά στην περίπτωση του καρκίνου του στόματος. Για το λόγο αυτό, η υψηλή συμμόρφωση προς τη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε αντιστρόφως με μείωση του κινδύνου για νόσηση κατά 20% στους άνδρες (HR = 0,80, 95% CI: 0,64–1,01) και 58% στις γυναίκες (HR = 0,42, 95% CI: 0,24–0,74). Η απόδειξη αυτή ήταν πιο έντονη για τον καρκίνο του στόματος ή του φάρυγγα, όπου το ποσοστό μείωσης του κινδύνου έφτασε το 80% σε περίπτωση υψηλής συμμόρφωσης προς τη μεσογειακή διατροφή (OR_{MDS^{high} vs. MDS^{low}} = 0,20, 95% CI: 0,14–0,21) και ήταν πιο εμφανής για τους νέους και τους πρώην καπνιστές. Στην περίπτωση του καρκίνου στον ρινοφάρυγγα, παρατηρείται πως όχι μόνο η διατροφή παίζει ένα κρίσιμο ρόλο, αλλά επίσης παρατηρείται ότι μια μέτρια

συμμόρφωση προς το σκορ της μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο κατά 17% ($OR_{MDS=5}$ έναντι $MDS \leq 4 = 0,83$, 95% CI: 0,54–1,25) και μια υψηλή συμμόρφωση ($MDS \geq 6$) θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο κατά 34% ($OR_{MDS \geq 6}$ έναντι $MDS \leq 4 = 0,66$, 95% CI: 0,44–0,99)), δείχνοντας έτσι ότι μια αύξηση της συμμόρφωσης προς τη μεσογειακή διατροφή με ένα σκορ άνω ή ίσο με έξι θα ήταν σε θέση να προλάβει το 22% των παρατηρηθέντων περιστατικών (Mentella MC, 2019).

Καρκίνος του παχέος εντέρου και μεσογειακή διατροφή

Η διατροφή γενικά, και ιδιαίτερα η μεσογειακή διατροφή, παίζει κρίσιμο ρόλο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς υγιή ή μη υγιή πρότυπα διατροφής θεωρούνται μεταξύ των πιο σημαντικών παραγόντων κινδύνου για την έναρξη αυτής της ασθένειας. Πράγματι, μια καλύτερη ποιότητα διατροφής, οποιαδήποτε κι αν είναι, εφόσον είναι υγιεινή, συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ανεξαρτήτως οικογενειακών, παραδοσιακών (π.χ., κάποιος που ανήκει σε συγκεκριμένη εθνοτική ομάδα) ή περιβαλλοντικών παραγόντων. Σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής (π.χ., εισαγωγή τακτικής φυσικής δραστηριότητας και υγιεινής διατροφής) και η αποφυγή του καπνίσματος μπορούν να καθορίσουν μείωση της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 70%. Έχει προκύψει ότι η φυτική ίνα, το ασβέστιο και η τακτική κατανάλωση σκόρδου μπορούν να αποτελέσουν προστατευτικά στοιχεία που μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ μη υγιεινά πρότυπα διατροφής, όπως η υψηλή κατανάλωση κρέατος ή αλκοόλ, αντιπροσωπεύουν αρνητικά στοιχεία που αυξάνουν την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Μια υψηλότερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή μπορεί να μειώσει κατά περίπου 30% και 45% τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε άνδρες (OR_{Q4} έναντι $Q1 = 0,71$, 95% CI: 0,55–0,92) και γυναίκες (OR_{Q4} έναντι $Q1 = 0,65$, 95% CI: 0,40–0,77) αντίστοιχα, και το ποσοστό κινδύνου μειώνεται σημαντικά εξετάζοντας παράλληλα τις πλευρές του όγκου (Mentella MC, 2019).

Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι η νεοπλασία που είναι πιο διαδεδομένη μεταξύ των γυναικών (λιγότερο από 1% των ανδρών πάσχουν από αυτόν τον καρκίνο), όπου το 2018 επηρέασε το 25% των γυναικών με νέα διάγνωση. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού διπλασιάζεται κάθε δέκα χρόνια μέχρι την εμμηνόπαυση, και μετά από αυτή την περίοδο ο κίνδυνος συνεχίζει να αυξάνεται αλλά πιο αργά, παραμένοντας ωστόσο υψηλός. Περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ., ρύπανση) καθώς και ο τρόπος ζωής επηρεάζουν σημαντικά την έναρξη του καρκίνου του μαστού: Έχει παρατηρηθεί ανησυχητική αύξηση της εμφάνισής του σε γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες, που ιστορικά έπασχαν λιγότερο από αυτήν τη νεοπλασία καθώς εκτίθενται λιγότερο σε περιβαλλοντικούς και ορμονικούς παράγοντες. Είναι εμφανές ότι αυτή η

παρατηρούμενη αύξηση οφείλεται στην "δυτικοποίηση" του τρόπου ζωής τους, που τροποποιεί τις συνήθειές τους (π.χ., χρήση αλκοόλ ή καπνίσματος) και την παραδοσιακή τους διατροφή, προωθώντας μη υγιεινά πρότυπα διατροφής πλούσια σε κορεσμένα λίπη. Οι Μεσογειακές δίαιτες μπορεί να αποτελούν παράγοντα προστασίας στη μείωση της εμφάνισης του καρκίνου του μαστού χάρη στην τακτική κατανάλωση ινών, αντιοξειδωτικών, συμπεριλαμβανομένων φλαβονοειδών, βιταμινών και καροτενοειδών, τα οποία μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα οιστρογόνων και να αυξήσουν τα επίπεδα σεξουαλικών ορμονών και, συνεπώς, να αντιμετωπίσουν τις ελεύθερες ρίζες, να προστατεύσουν από βλάβες το DNA και να μειώσουν το οξειδωτικό στρες. Πολλές μελέτες υπογράμμισαν την ύπαρξη μιας αντίστροφης σχέσης μεταξύ της υψηλής συμμόρφωσης στη Μεσογειακή διαίτα και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Συνολικά, προέκυψε ότι η εμφάνιση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου μειώθηκε κατά 6% σε περίπτωση υψηλής συμμόρφωσης στη Μεσογειακή διαίτα, μετρημένη με το arMED (προσαρμοσμένη σχετική Μεσογειακή διαίτα χωρίς αλκοόλ) ($HR_{arMEDhigh}$ έναντι $arMEDlow = 0,94$, 95% CI 0,88–1,00), και οι τιμές αυτής της μείωσης ήταν ελαφρώς υψηλότερες (7%) για γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση ($HR_{arMEDhigh}$ έναντι $arMEDlow = 0,93$, 95% CI: 0,87–0,99) και σημαντικά υψηλότερες (20%) σε περίπτωση BC ER- (ER αρνητικό)/PR- (PR αρνητικό) ($HR_{arMEDhigh}$ έναντι $arMEDlow = 0,80$, 95% CI: 0,65–0,99). Τροποποιώντας τη μέθοδο καθορισμού της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή διαίτα, δηλαδή λαμβάνοντας υπόψη το aMED (Σκορ Μεσογειακής Δίαιτας χωρίς αλκοόλ) ή το MDS (Σκορ Μεσογειακής Δίαιτας), προέκυψε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μειώθηκε σημαντικά (40%) για γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση ($HR_{MD high}$ έναντι $MD low = 0,60$, 95% CI: 0,39–0,93), και έφτασε το 14% ή 18% λαμβάνοντας υπόψη ένα μέτριο ή υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης στη Μεσογειακή διαίτα και διατηρώντας μια μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ($OR_{MDS=4-5}$ έναντι $MDS=0-3 = 0,86$, 95% CI: 0,76–0,98 και $OR_{MDS=6-9}$ έναντι $MDS=0-3 = 0,82$, 95% CI: 0,71–0,95). Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν δείξει πως υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του μαστού, επιστημονικό έργο που δημοσιεύτηκε πρόσφατα έδειξε ότι ο απόλυτος αποκλεισμός του αλκοόλ από το διατροφικό πρότυπο θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση των ωφελών σε σύγκριση με την μέτρια συμμόρφωση στη Μεσογειακή διαίτα (δηλαδή ο κίνδυνος περνά από το 14% στο 19%) ($OR_{MDS=4-5}$ έναντι $MDS=0-3 = 0,81$, 95% CI: 0,71–0,91), αλλά δεν αυξάνει ή μειώνει τα θετικά αποτελέσματα της Μεσογειακής δίαιτας σε περίπτωση υψηλής συμμόρφωσης σε αυτήν ($OR_{MDS=6-9}$ έναντι $MDS=0-3 = 0,81$, 95% CI: 0,70–0,95). Αντιστρόφως, παρατηρώντας την επίδραση της διατροφής στον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό διατροφικό πρότυπο, αποφάνθηκε ότι ο κίνδυνος ήταν τρεις φορές υψηλότερος σε σύγκριση με μη υγιεινές διαιτητικές συνήθειες και αυξήθηκε περίπου επτά φορές για όσους είχαν προτιμήσει το τηγανητό κρέας και είχαν αποφύγει το στιφάδο ή άλλες μαγειρικές μεθόδους με λιγότερα λιπαρά (Mentella MC, 2019).

Καρκίνος του στομάχου

Όσον αφορά τον καρκίνο του στομάχου, αν και ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου είναι η παρουσία του *Helicobacter pylori* (υπεύθυνο για το 89% των περιπτώσεων καρκίνου του στομάχου) και παρόλο που υπάρχει μια σύγχυση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη διατροφή και του καρκίνου του στομάχου (σύγχυση που αποδίδεται στα συμπτώματα της νόσου που τροποποιούν τις διατροφικές συνήθειες), σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί και ο κυρίαρχος ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση του καρκίνου του στομάχου. Κοιτώντας πιο προσεκτικά τα προϊόντα της Μεσογειακής δίαιτας και συνδέοντάς τα με τον καρκίνο του στομάχου, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι τα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής δίαιτας, τα οποία μπορούν να συμβάλλουν ως προστατευτικοί παράγοντες στη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του στομάχου, εκπροσωπούνται κυρίως από την υψηλή κατανάλωση αντιοξειδωτικών, που περιέχονται σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά. Πράγματι, τα αντιοξειδωτικά μειώνουν τις οξειδωτικές βλάβες του DNA, εξαλείφοντας τις ελεύθερες ρίζες και συμμετέχοντας σε πολλές βιολογικές αλλαγές που συνδέονται με όλους τους καρκίνους (π.χ. βιοενεργοποίηση καρκινογόνων, κυτταρική σήμανση, κύκλος ρύθμισης κυττάρων, αγγειογένεση και φλεγμονή), αλλά σε αυτήν τη συγκεκριμένη νεοπλασία, η υψηλή κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών μπορεί να μειώσει το αρνητικό αποτέλεσμα του *Helicobacter pylori* και των συνεπαγόμενων βλαβών του. Παρόλο που υπάρχουν πολλοί παράγοντες που προκαλούν την εμφάνιση του καρκίνου του στομάχου (όπως το προαναφερθέν *Helicobacter pylori*), έχει αποδειχθεί ότι η συμμόρφωση σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής, στον οποίο η διατροφή αποτελεί έναν από τους θεμελιώδεις παράγοντες, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου έως και 51% (HR 0.49, 95% CI 0.35, 0.70), με υψηλότερη εμφάνιση στην περίπτωση καρκίνου στην περιοχή καρδιά του στομάχου (HR 0.23, 95% CI 0.08, 0.68) σε σχέση με τον καρκίνο στις άλλες περιοχές του στομάχου (HR 0.53, 95% CI 0.32, 0.87), με αποτέλεσμα να είχαν αποφευχθεί, στο 19% των ασθενών, η ανάπτυξη του καρκίνου σε περίπτωση βελτίωσης του τρόπου ζωής τους (μη καπνιστές, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, υγιεινή διατροφή και κανονικό BMI). Μια υψηλότερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή δίαιτα μπορεί να μειώσει σημαντικά την εμφάνιση του καρκίνου του στομάχου. Συγκρίνοντας τα άτομα που ταξινομούνται στη χαμηλότερη κατηγορία συμμόρφωσης με τη Μεσογειακή δίαιτα (0–3) με αυτά στις επόμενες δύο κατηγορίες (μεσαία: 4–5 και υψηλή: ≥6), το ποσοστό του κινδύνου μειώθηκε έως και 22% και 43% αντίστοιχα, δείχνοντας έτσι μια σημαντική και αντίστροφη τάση μεταξύ της Μεσογειακής δίαιτας και του κινδύνου του καρκίνου του στομάχου (Mentella MC, 2019).

3.2 : Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση (λατινική λέξη που σημαίνει πορώδες κόκαλο) είναι μια συχνή πάθηση του σκελετού και προκύπτει όταν ο ρυθμός οστεοκλαστικής απορρόφησης του κοκάλου υπερβαίνει τον ρυθμό οστεοβλαστικής διαμόρφωσης, συνθήκες που

προδιαθέτουν την απώλεια οστού. Από κλινικής άποψης, η οστεοπόρωση ορίζεται συνήθως ως μια τιμή T της οστικής πυκνότητας (BMD) της οποίας η τυπική απόκλιση είναι λιγότερη ή ίση με -2,5 από το εύρος αναφοράς νεαρών ενηλίκων, μετά από μετρήσεις πυκνότητας οστού με χρήση διπλής ενέργειας απορρόφησης ακτινοβολίας X (DXA). Από βιολογικής πλευράς και σε μοριακό επίπεδο, το οστεοπορωτικό κόκαλο χαρακτηρίζεται από απώλεια της BMD και της δομικής ακεραιότητας, οδηγώντας σε μία κατάσταση με μειωμένη ικανότητα εύρυθμης λειτουργίας των μηχανισμών του οστού και αυξημένη προδιάθεση για κατάγματα (MN, 2017). Οι συνέπειες των εύθραυστων καταγμάτων μπορεί να είναι καταστροφικές και συχνά συνδέονται με αναπηρίες που απαιτούν εκτεταμένη αποκατάσταση σε έως και 75% των περιπτώσεων. Στην περίπτωση καταγμάτων του ισχίου, τα ποσοστά θνησιμότητας το πρώτο έτος μετά από ένα κάταγμα κυμαίνονται από 24% έως 33%. Η συνοδευτική απώλεια της αυτοεξυπηρέτησης κατά τη διάρκεια και συχνά πέραν της περιόδου αποκατάστασης του κατάγματος, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική πτώση της ποιότητας ζωής, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, θύματα των καταγμάτων. Εκτιμάται ότι σχεδόν το 50% των γυναικών και το 30% των ανδρών άνω των 50 ετών θα υποστούν ένα κάταγμα ευθραυστότητας λόγω οστεοπόρωσης, και ο παγκόσμιος αριθμός των καταγμάτων αναμένεται να αυξηθεί στα 6 εκατομμύρια έως το 2050, με το κόστος να εκτιμάται ότι θα φτάσει τα 25 δισεκατομμύρια δολάρια μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες μέχρι το 2025. Ένα ενδιαφέρον και απροσδόκητο εύρημα που έχει προκύψει στον τομέα της βιολογίας του οστού είναι η ανακύκλωση, από το σκελετό, βασικών στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του προσαρμοστικού και του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος και βασικών κυττάρων του ανοσοποιητικού που προέρχονται από αυτό. Ως αποτέλεσμα, οι φυσιολογικές λειτουργίες του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος ρυθμίζουν ευεργετικά τον σκελετό. Ωστόσο, υπό καταστάσεις παθολογικής ανοσοποιητικής δυσλειτουργίας, όπως η ανοσοανεπάρκεια ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε λοιμώξεις/νοσήματα, ο σκελετός βρίσκεται στο έλεος της ανοσοαπόκρισης και μπορεί να προκληθεί σοβαρή παρενόχληση του οστού, οδηγώντας σε παθήσεις όπως η οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του οστού. Αν και η απώλεια οστού είναι μια φυσική συνέπεια της γήρανσης, επιδεινώνεται από πολλές κοινές παθολογικές καταστάσεις που πλήττουν πολλούς ανθρώπους. Σε αυτό περιλαμβάνονται φλεγμονώδεις νόσοι όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο περιοδοντική λοίμωξη και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Crohn. Η κατάσταση ανοσοανεπάρκειας που προκύπτει από τον ιό του HIV προωθεί επίσης την απορρόφηση του οστού. Ένας άλλος κύριος παράγοντας της επιδεινωμένης πτώσης του σκελετού είναι το αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων οιστρογόνου μετά την εμμηνόπαυση (μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση). Αυτές οι καταστάσεις απώλειας οστού χαρακτηρίζονται όλες από αύξηση της οστεοκλαστικής απορρόφησης του οστού σε σχέση με τον οστεοβλαστικό σχηματισμό του οστού, οδηγώντας σε συνολική απώλεια οστού (MN, 2017).

3.2.1 Επίδραση των θρεπτικών συστατικών στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

Ασβέστιο και βιταμίνη D

Το ασβέστιο και η βιταμίνη D σχηματίζουν μέρος του οστικού πλέγματος ως φωσφορικό ασβέστιο (κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη) και απαιτούνται για τη δύναμη των οστών. Ο καλύτερος τρόπος για να επιτευχθεί επαρκής πρόσληψη ασβεστίου είναι μέσω της τήρησης μιας υγιεινής διατροφής (Munoz - Garach A, 2020). Ωστόσο, μερικές φορές οι διατροφικές πηγές είναι ανεπαρκείς ή δύσκολα ανεκτές, και, σε αυτές τις περιπτώσεις, η φαρμακευτική συμπλήρωση ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη. Οι σημαντικότερες πηγές ασβεστίου στη διατροφή είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα (γάλα, γιαούρτι και τυρί), τα ψάρια (ιδιαίτερα σαρδέλες με οστά), τα φασόλια και μερικά λαχανικά και φρούτα (ιδιαίτερα καρύδια και σπόροι). Η ισορροπία του ασβεστίου ελέγχεται κυρίως από τη βιταμίνη D. Συνολικά, το 80–90% της βιταμίνης D προέρχεται από την δύσκολη σύνθεση μετά από έκθεση στον ήλιο, και το 10–20% από έναν περιορισμένο αριθμό τροφίμων, όπως λάδια ψαριών, μανιτάρια και ορισμένα ενισχυμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Ωστόσο, καμία τροφή δεν μπορεί να παράσχει αρκετή βιταμίνη D για να καλύψει τις ανάγκες. Η επαρκής έκθεση στο φως του ήλιου είναι σημαντική για την πρόληψη και την διόρθωση της έλλειψης της βιταμίνης D. Η έλλειψη βιταμίνης D έχει δυσμενείς συνέπειες για την υγεία, και αυτή η βιταμίνη είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διατήρηση της υγείας των οστών. Στις ηλικιωμένες γυναίκες ή στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει την οστεοπόρωση. Επιπλέον, επαρκείς συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D (25(OH)D) είναι απαραίτητες για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των αντι-οστεοπορωτικών φαρμάκων. Επιπλέον, η βιταμίνη D συμμετέχει στη διατήρηση της μυϊκής μάζας και δύναμης καθώς και της δομής των οστών. Έχει αποδειχθεί υψηλή αποτελεσματικότητα για ορισμένα τρόφιμα που είναι ενισχυμένα με βιταμίνη D, όπως το τυρί χαμηλών λιπαρών και τα αυγά που είναι ενισχυμένα με βιταμίνη D. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των επιδράσεων των τροφίμων ενισχυμένων με βιταμίνη D στα επίπεδα 25(OH)D στον ορό, στην οστική πυκνότητα (BMD) και στους δείκτες της οστεοκίνησης έδειξε σημαντικές επιπτώσεις, με αύξηση των επιπέδων 25(OH)D και BMD και μείωση των επιπέδων παραθορμόνης (PTH). Δεν εντοπίστηκε σημαντικό ευεργετικό αποτέλεσμα στους δείκτες της οστεοκίνησης. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι οι κύριες τροφικές πηγές που παρέχουν θρεπτικά συστατικά που είναι ευεργετικά για τα οστά, όπως ασβέστιο, φωσφόρος και μαγνήσιο, και αυτά τα στοιχεία έχουν μορφολογικό ρόλο στην υγιή δομή των οστών. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι επίσης πηγή πρωτεΐνης, βιταμίνης B-12, ψευδαργύρου, καλίου και ριβοφλαβίνης. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα θα μπορούσαν επίσης να θεωρηθούν ως σημαντική πηγή βιταμίνης D αν ενισχυθούν με αυτή. Οι συγκεντρώσεις βιταμίνης D βάσει βάρους είναι υψηλότερες στο γιαούρτι και το τυρί από ό,τι στο γάλα, αλλά οι προσλαμβανόμενες ποσότητες συνήθως είναι μικρότερες για αυτά τα προϊόντα από ό,τι για το γάλα. Επομένως, η τακτική κατανάλωση απλών γαλακτοκομικών προϊόντων ή εκείνων που είναι ενισχυμένα με ασβέστιο και/ή βιταμίνη D μπορεί να αυξήσει τον συνολικό οστεομυελικό ιστό (BMC) (Munoz - Garach A, 2020).

Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση ποικίλλει ανάλογα με την εθνοτικότητα. Σε γυναίκες Καυκάσιες και Κινέζες, το ασβέστιο από (ενισχυμένα) γαλακτοκομικά προϊόντα αύξησε το BMD κατά 0,7–1,8% σε διάστημα 2 ετών, ανάλογα με τη θέση της μέτρησης (λαγόνιο σπονδύλου, συνολικό ισχίο, μηριαίο λαιμό ή συνολικό σώμα). Σε Καυκάσιες γυναίκες ενήλικες, η καθημερινή κατανάλωση 200–250 mL γάλακτος συνδέεται με μείωση 5% ή περισσότερο του κινδύνου κάταγματος. Μια άλλη μεγάλη μελέτη έδειξε πρόσφατα σημαντική μείωση 8% στον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου για κάθε ημερήσια μερίδα γάλακτος, σε άνδρες και γυναίκες, που εκτιμάται κάθε 4 χρόνια. Επιπλέον, η κατανάλωση γάλακτος έδειξε ότι μειώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά 5–15% σε ένα σύνολο δεδομένων ασθενούς, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (80 ετών και άνω). Σε μια κορυφαία ομάδα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η καθημερινή κατανάλωση γάλακτος ενισχυμένου με ασβέστιο και βιταμίνη D βελτίωσε σημαντικά την κατάσταση της βιταμίνης D και το BMD στον μηριαίο λαιμό, ενώ είχε ευνοϊκές επιδράσεις στα προφίλ γλυκόζης και λιπιδίων. Τα δεδομένα για αυτόν τον αντίκτυπο στους άνδρες είναι πιο περιορισμένα. Τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το γιαούρτι ή το μαλακό τυρί, είναι επίσης μια σημαντική πηγή ασβεστίου, φωσφόρου και πρωτεΐνης. Το ζυμωμένο γάλα είναι ενδιαφέρον επειδή μπορεί να περιέχει πρεβιοτικά και να παρέχει προβιοτικά. Για παράδειγμα, η ινουλίνη (ένα πρεβιοτικό) μπορεί να προστεθεί στο γιαούρτι. Επιπλέον, τα προβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και τον μεταβολισμό των οστών. Η ισορροπία της μάζας των οστών και η αντιμετώπιση της απώλειας οστικής μάζας που προκαλείται από έλλειψη ορμονών (ιδίως σημαντική μετά την εμμηνόπαυση) φαίνεται να βελτιώνονται μετά την κατανάλωση ασβεστίου, πρωτεΐνης, πρεβιοτικών και προβιοτικών. Αυτά τα συστατικά μπορεί να αλλάξουν τη σύνθεση και τον μεταβολισμό του μικροβιώματος του εντέρου. Η κατανάλωση ζυμωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί ως ένδειξη υγιούς τρόπου ζωής που προωθεί τη διατήρηση των οστών. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων, έχει καταγραφεί πως τα προβιοτικά ανασταίνουν την απώλεια οστικής μάζας που συνδέεται με έλλειψη οιστρογόνου, διαβήτη ή θεραπείες με γλυκοκορτικοειδή, ρυθμίζοντας τόσο την οστική απορρόφηση όσο και τον σχηματισμό. Στους ανθρώπους, τα προβιοτικά επηρεάζουν τα επίπεδα 25(OH)D και την απορρόφηση ασβεστίου και μειώνουν ελαφρώς την απώλεια οστικής μάζας σε ηλικιωμένες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε παρόμοιο βαθμό με τα συμπληρώματα βιταμίνης D με ή χωρίς συνδυασμό με ασβέστιο. Τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι μια σημαντική διατροφική πηγή προβιοτικών, τα οποία μπορούν να βελτιώσουν την ομοιόσταση του ασβεστίου, να προλαμβάνουν τον δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό και να αναστήσουν την αυξημένη οστική απορρόφηση και την απώλεια οστικής μάζας που συνδέεται με την ηλικία. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να καθιερώσουν εάν τα προβιοτικά ή οποιαδήποτε άλλη παρέμβαση που στοχεύει στο μικροβίωμα του εντέρου και τους μεταβολίτες του μπορούν να θεωρηθούν ως συμπληρωματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D ή αντιοστεοπορωτικά φάρμακα για τη διαχείριση ασθενών με ευθραυστότητα και χαμηλή οστική μάζα. Δυστυχώς, η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και η ελλιπής πρόσληψη βιταμίνης D είναι πολύ συνηθισμένες στους ηλικιωμένους στην Ευρώπη. Η καθημερινή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε ασβέστιο και βιταμίνη D

(συνήθως γιαούρτι ή γάλα) μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της πρόσληψης βιταμίνης D. Η κατανάλωση γιαούρτιου μπορεί να εγγυηθεί μια πιο τακτική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και υψηλότερη συμμόρφωση στην κατανάλωσή τους, λόγω των διαφόρων γεύσεων του και των επιπέδων γλυκύτητας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που αφορούν τους δείκτες αναδόμησης των οστών, πέρα από την BMD ή τη BMC, επιτρέποντας μια καλή σύγκριση μεταξύ της επίδρασης των γαλακτοκομικών προϊόντων και άλλων πηγών τροφίμων στην ποιότητα των οστών (Munoz - Garach A, 2020).

Δεν υποστηρίζουν, όμως, όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες την ιδέα ότι η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων είναι ευεργετική για τα οστά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, δεδομένα από την επιδημιολογική έρευνα NHANES III, περιλαμβανομένης μιας συλλογής σχεδόν 10.000 γυναικών και ανδρών, δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ασβεστίου και της οστικής πυκνότητας στο ισχίο, με τη συσχέτιση να είναι περισσότερο εφαρμόσιμη για άτομα με υψηλά επίπεδα 25(OH)D. Μόνο οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα 25(OH)D φάνηκε ότι επωφελούνται από υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου. Άλλες μετα-αναλύσεις βασισμένες σε προοπτικές μελέτες δεν κατάφεραν να συσχετίσουν υψηλότερη κατανάλωση γάλακτος ή συνολικής κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε γυναίκες ή άνδρες. Η μελέτη του Προγράμματος Υγείας των Γυναικών Πέρα από το Έθνος (SWAN) προσπάθησε πρόσφατα να επιδείξει τα οφέλη της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων για τα οστά, αλλά τα αποτελέσματα της δεν ήταν θετικά για την μακροχρόνια υγεία των οστών. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι αυτή η μελέτη ήταν πολυκεντρική, πολυεθνική, κοινοτική συνοδευτική μελέτη που περιλάμβανε γυναίκες κατά τη διάρκεια των μεσαίων ετών τους γύρω από την περίοδο μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί το όφελος της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων για τη διατήρηση της BMD ή την πρόληψη των καταγμάτων. Ωστόσο, κατά την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ήταν χαμηλή μεταξύ των συμμετεχόντων στο SWAN, γεγονός που θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματά τους (Munoz - Garach A, 2020).

Ο δυνητικός ευεργετικός ρόλος των γαλακτοκομικών προϊόντων στην πρόληψη των καταγμάτων είναι αμφιλεγόμενος. Επιπλέον, υψηλότερη κατανάλωση γάλακτος ή γιαούρτης μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος ισχίου, αν και με κάποιες διαφορές μεταξύ πληθυσμών με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Τα ασαφή αποτελέσματα που βρέθηκαν σχετικά με την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γάλακτος και του κινδύνου κατάγματος ισχίου μπορεί να εξηγηθούν εν μέρει από τις διαφορές στις πολιτικές περί ενδυνάμωσης με βιταμίνη D σε διάφορες χώρες. Συνολικά, ο ευεργετικός ρόλος των γαλακτοκομικών προϊόντων στην υγεία των οστών έχει εδραιωθεί περισσότερο σε κορίτσια και γυναίκες κινεζικής και καυκασιακής καταγωγής, αλλά αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αναπαραχθούν για άλλες πληθυσμιακές ομάδες. Ωστόσο, οι διαθέσιμες ενδείξεις είναι ανεπαρκείς, επειδή οι μελέτες για το ασβέστιο μόνο του, αλλά και για τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι περιορισμένες ως προς το μέγεθος, τον αριθμό και τη διάρκεια. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με την επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων εντός

του πλαισίου διαιτών που προάγουν την υγεία των οστών σε συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες, εκτός από τις προαναφερόμενες μελέτες.

Άλλα συστατικά, όπως Κάλιο και Μαγνήσιο.

Η διατροφική ποσότητα καλίου μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό φορτίο και, συνεπώς, την εξάντληση ασβεστίου από τα οστά. Εκτός από το ρόλο του στη διατήρηση ενός αλκαλικού περιβάλλοντος στο σώμα, το κάλιο μπορεί επίσης να αυξήσει την συσσώρευση ασβεστίου στα νεφρά. Σε μια εθνική μελέτη του κορεάτικου πληθυσμού, η υψηλότερη κατανάλωση καλίου συσχετίστηκε με μεγαλύτερη οστική πυκνότητα στην πλάτη, το συνολικό ισχίο και τον λαιμό του μηρού σε άνδρες άνω των 50 ετών και σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η συσχέτιση καταδείχθηκε σε πληθυσμό με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου. Η μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τον Lambert και συνεργάτες επιβεβαίωσε ότι η συμπλήρωση με αλκαλικά άλατα καλίου συσχετίζεται με σημαντική μείωση της νεφρικής έκκρισης ασβεστίου και έκκρισης οξέος. Τα άλατα αυτά μείωσαν σημαντικά το δείκτη οστικής αφυδάτωσης, τον συνδεδεμένο N-τελοπεπτίδιο τύπου I κολλαγόνου (NTX), αλλά χωρίς επίδραση στους δείκτες διαμόρφωσης των οστών ή της οστικής πυκνότητας. Η μείωση της οστικής αφυδάτωσης υποδηλώνει ένα πιθανό πλεονέκτημα για την υγεία των οστών (Munoz - Garach A, 2020).

Το μαγνήσιο είναι επίσης απαραίτητο για τον μεταβολισμό του ασβεστίου. Μετά το κάλιο, το μαγνήσιο είναι το δεύτερο πλέον άφθονο κατιόν στο εσωτερικό του κυττάρου, με συγκέντρωση 10-30 mM στο ανθρώπινο σώμα. Το μαγνήσιο βρίσκεται στα περισσότερα ολόκληρα τρόφιμα, όπως πράσινα φύλλα λαχανικών, όσπρια και καρύδια. Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις μαγνησίου είναι 310-360 mg και 400-420 mg για γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα. Οι απαιτήσεις διαφέρουν μεταξύ ατόμων ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την προηγούμενη διατροφική τους κατάσταση. Το μαγνήσιο συμμετέχει επίσης στην ανταλλαγή ιόντων ασβεστίου και καλίου διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, και είναι απαραίτητο για τη νευρική δραστηριότητα και τις μυϊκές συσπάσεις. Περίπου το 50-60% του συνολικού περιεχομένου μαγνησίου στο σώμα συσσωρεύεται στο οστό. Στη δομή του οστού, τα ιόντα μαγνησίου δένουν στην επιφάνεια των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, βελτιώνοντας τη διαλυτότητα του υδροξυαπατίτη φωσφόρου και ασβεστίου και, με αυτόν τον τρόπο, επηρεάζουν το μέγεθος καθώς και τον σχηματισμό των κρυστάλλων. Επιπλέον, το μαγνήσιο ενθαρρύνει την πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών· συνεπώς, η έλλειψή του συσχετίζεται με μειωμένο σχηματισμό των οστών. Το μαγνήσιο είναι επίσης απαραίτητο για την ενεργοποίηση της βιταμίνης D, επειδή η πλειοψηφία των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της βιταμίνης D απαιτεί μαγνήσιο. Οι πληθυσμοί που καταναλώνουν περισσότερο επεξεργασμένα τρόφιμα (περισσότερα ραφινάρισμα δημητριακά, ζάχαρες και λίπη) έχουν χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου, όπως είναι τυπικό στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ένα σημαντικό πρόβλημα προκύπτει από το έδαφος που χρησιμοποιείται για τη γεωργία, το οποίο γίνεται όλο και πιο ελλειπές σε ουσίες όπως το μαγνήσιο. Δεν υπάρχουν

μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση του μαγνησίου στη νόσο των οστών, αλλά μικρές μελέτες συνδέουν τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στην οστεοπόρωση.

Σε ηλικιωμένα άτομα, η χαμηλή πρόσληψη μαγνησίου προκαλεί υπερβολική απελευθέρωση ασβεστίου από το οστό, επιδεινώνοντας περαιτέρω την εύθραυστη κατάσταση των οστών και αυξάνοντας τους κινδύνους κατάγματος και πτώσης. Μια ανάλυση ενός συνόλου ατόμων στο Ηνωμένο Βασίλειο που αξιολόγησε την επίδραση της διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου και καλίου στην πυκνότητα των οστών και τον κίνδυνο κατάγματος βρήκε μικρότερο κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου σε άνδρες άνω των 50 ετών και γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας που είχαν υψηλή πρόσληψη αυτών των μετάλλων. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν διατηρήθηκαν μετά την προσαρμογή για πολλαπλές δοκιμές (Munoz - Garach A, 2020).

Πρόσληψη πρωτεϊνών

Η πρόσληψη πρωτεΐνης είναι επίσης ουσιώδης για την υγεία των οστών. Περίπου το 50% του όγκου των οστών και περίπου το ένα τρίτο της μάζας των οστών αποτελείται από πρωτεΐνες. Ενσωματώνονται στο οργανικό πλέγμα του οστού ως μέρος της δομής του κολλαγόνου κατά την αποικοδόμηση σε ανόργανες ουσίες. Οι διατροφικές πρωτεΐνες επηρεάζουν επίσης την έκκριση και τη δράση του ορμονικού παράγοντα ανάπτυξης I (IGF-I), μία σημαντική ορμόνη για τον σχηματισμό των οστών. Η ορμόνη IGF-I βελτιώνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου στο έντερο, συμμετέχει στη σύνθεση της καλσιτριόλης και αυξάνει το ρυθμό επαναρρόφησης φωσφόρου από το νεφρό. Ένα επαρκές ποσοστό διατροφικής πρωτεΐνης είναι επομένως απαραίτητο για τη διατήρηση της υγείας των οστών. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τις Κλινικές και Οικονομικές Πτυχές της Οστεοπόρωσης και της Οστεοαρθρίτιδας (ESCEO) προτείνει μια πρόσληψη πρωτεΐνης στα 1,0–1,2 γραμμάρια ανά κιλό βάρος σώματος ανά ημέρα, με τουλάχιστον 20–25 γραμμάρια υψηλής ποιότητας πρωτεΐνης σε κάθε κύριο γεύμα. Οι κύριες πηγές πρωτεΐνης στην υγιεινή διατροφή προέρχονται από κρέας, ψάρι, πουλερικά, αυγά και γαλακτοκομικά προϊόντα (Munoz - Garach A, 2020). Η επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης είναι καθοριστική για τον σχηματισμό και τη διατήρηση του πλέγματος των οστών. Ωστόσο, παλαιότερα πίστευαν ότι η υπερβολικά υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσει αρνητική ισορροπία ασβεστίου, βασισμένη στην "υπόθεση του διατροφικού οξυγόνου". Αυτή η υπόθεση συνδέει μια υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (ιδιαίτερα ζωικής προέλευσης, με περισσότερα αμινοξέα θείου) με αυξημένη παραγωγή οξέος και απορρόφηση των οστών, και, συνεπώς, την ανάπτυξη βλαβερής υπερκαλσιουρίας και απώλειας οστού, οδηγώντας σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο εύκολων καταγμάτων. Πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν αναφέρει πως μια υψηλότερη πρόσληψη ποσότητα πρωτεΐνης - πάνω από 0,8 γραμμάρια ανά κιλό βάρος σώματος ανά ημέρα, υψηλότερη από τις γενικές διατροφικές συστάσεις - συνδέεται με υψηλότερη οστική πυκνότητα, μειωμένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου και πιο αργό ρυθμό απώλειας οστού. Είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ηλικιωμένους με οστεοπόρωση και πρέπει πάντα να συνοδεύεται από επαρκείς προσλήψεις ασβεστίου στη διατροφή. Είναι επίσης σημαντικό να

ληφθεί υπόψη το αναβολικό αποτέλεσμα της πρόσληψης πρωτεΐνης που, σε συνδυασμό με τη φυσική δραστηριότητα, είναι ένας βασικός κινητήριος παράγοντας της σύνθεσης πρωτεΐνης στους μύες. Με την φυσική άσκηση, βελτιώνονται η μάζα και η δύναμη των μυών, και ο συνδυασμός επαρκούς πρόσληψης πρωτεΐνης και άσκησης προκαλεί μεγαλύτερο βαθμό αύξησης της σύνθεσης πρωτεΐνης στους μύες από οποιαδήποτε από τις δύο παρεμβάσεις μόνες τους. Με τον ίδιο τρόπο, μια ισορροπημένη πρόσληψη πρωτεΐνης σε συνδυασμό με φυσική άσκηση είναι σημαντική για τη διατήρηση της ισχύος των οστών.

Έχει αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει αρνητική επίδραση της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης στα οστά. Επιπλέον, είναι ωφέλιμες για την αντιμετώπιση, της σχετιζόμενης με την ηλικία, απώλειας οστού και τη μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου σε ηλικιωμένους. Δεν έχουν εντοπιστεί σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα καταγμάτων ισχίου μεταξύ κατανάλωσης ζωικών και φυτικών πρωτεϊνών εντός των ορίων μιας ισορροπημένης διατροφής. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, όλα αυτά τα θετικά αποτελέσματα εξαρτώνται από την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων είναι πιθανότατα πολύ χρήσιμη, διότι τα προϊόντα αυτά είναι πηγή πρωτεϊνών και ασβεστίου, αφού 1 λίτρο γάλα παρέχει 32 γραμμάρια πρωτεΐνης και 1200 mg ασβεστίου. Επιπλέον, σε ορισμένες χώρες, τα γιαούρτια ενισχύονται με γάλα σε σκόνη, με αποτέλεσμα να έχουν 50% περισσότερες από αυτές τις ουσίες σε σύγκριση με το γιαούρτι που παρασκευάζεται από απλό γάλα. Ο συνδυασμός πρωτεΐνης και ασβεστίου στα γαλακτοκομικά προϊόντα έχει θετικές επιδράσεις στα ασβεστοτροπικές ορμόνες. Προκαλούν μείωση της κυκλοφορίας του PTH, αύξηση του IGF-I και, συνεπώς, μείωση των δεικτών απώλειας οστού, καθώς και βελτίωση της οστικής πυκνότητας. Συνεπώς, τα προβλήματα είναι πολύ πιο σοβαρά για δίαιτες με ανεπαρκή πρόσληψη πρωτεΐνης από ό,τι για αυτές με υπερβολική πρόσληψη (Munoz - Garach A, 2020).

Βιταμίνη Κ

Η βιταμίνη Κ συμμετέχει στον σχηματισμό των κατάλληλων οστεοκυττάρων κατά την μεταλλοποίηση. Δρα ως συνάρτηση για την μικροσωμική γ-καρβοξυλάση, η οποία διευκολύνει τη, μετά της μετάφρασης, μετατροπή των αμινοξέων γλουταμινικού σε γ-καρβοξυγλουταμινικά υπολείμματα στην οστεοκαλσίνη, και επηρεάζει επίσης άλλες πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Στην γ-καρβοξυλωμένη της κατάσταση, η οστεοκαλσίνη είναι μία πρωτεΐνη που δένει το ασβέστιο στο οστό, επιταχύνοντας τη διαδικασία της μεταλλοποίησης. Η βιταμίνη Κ αποτελεί μια οικογένεια διαφορετικών μορφών: η βιταμίνη K1 είναι μια μοναδική μορφή που συνθέτεται από φυτά, ενώ η ομάδα των βιταμινών K2 περιλαμβάνει πολλαπλές μορφές, που συντίθενται κυρίως από βακτήρια. Η βιταμίνη K1 είναι η κύρια μορφή που βρίσκεται στην ανθρώπινη διατροφή. Ένα χαρακτηριστικό του τυριού είναι η παρουσία βιταμίνης K2. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2019, περιλαμβάνοντας περισσότερους από 11.000 ασθενείς, διεξήχθη κυρίως σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή που βρίσκονται στην μετεμμηνόπαυση. Το συμπέρασμα ήταν πως η συμπλήρωση με βιταμίνη Κ φάνηκε να

έχει ελάχιστη, κλινικά, σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα και τα αποτελέσματα σε κατάγματα στην σπονδυλική στήλη για αυτούς τους ασθενείς - μερικώς σχετιζόμενη με την ανομοιογένεια στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, ειδικά όσον αφορά τα καθεστώτα θεραπείας. Σχετικά με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τους ασθενείς με οστεοπόρωση, τα κλινικά κατάγματα ήταν λιγότερο συχνά στην ομάδα με συμπλήρωση βιταμίνης Κ, αλλά η επίδραση φάνηκε μικρότερη όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε μελέτες χαμηλού κινδύνου προκατάληψης. Δυστυχώς, είναι δύσκολο να αποφανθούν συμπεράσματα για άλλες πληθυσμιακές ομάδες βάσει αυτής της μετα-ανάλυσης, λόγω του περιορισμένου αριθμού δοκιμών. Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα πως η κλινική χρήση εκ στόματος ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ ως μέρος της αντιπηκτικής θεραπείας δεν σχετίζεται ούτε με μείωση της οστικής πυκνότητας, ούτε με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, υποστηρίζοντας τα προηγούμενα αποτελέσματα που υποδήλωναν την απουσία κλινικά σημαντικής επίδρασης της βιταμίνης Κ στην οστική πυκνότητα (Munoz - Garach A, 2020).

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C μπορεί να βελτιώσει την υγεία των οστών λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων. Είναι σε θέση να καταστείλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, και επίσης, δρα ως συνάρτηση για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και συμμετέχει στο σχηματισμό του κολλαγόνου. Η βιταμίνη C είναι ένδειξη μιας υγιούς διατροφικής προτίμησης πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συνέλεξε παρατηρησιακές μελέτες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη διατροφική λήψη βιταμίνης C συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα στον μηριαίο λαιμό και την οσφυϊκή σπονδυλική στήλη, αν και αυτή η ανασκόπηση ανέφερε εκτεταμένη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών στον μηριαίο λαιμό. Αυτή η ανομοιογένεια προήλθε από διαφορές σχετικά με τον σχεδιασμό της μελέτης, το φύλο και την ηλικία. Η υψηλότερη διατροφική λήψη βιταμίνης C συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο κατάγματος στον μηριαίο λαιμό και την οστεοπόρωση, καθώς και με υψηλότερη οστική πυκνότητα, και στους δύο χώρους του μηριαίου λαιμού και της οσφυϊκής σπονδυλικής στήλης. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση ενισχύει ισχυρά την ιδέα ότι η αύξηση της λήψης διατροφικής βιταμίνης C μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καταγμάτων του μηριαίου σε άνδρες και γυναίκες. Παρόλο που αυτά τα οφέλη στο οστό είναι εντυπωσιακά, υπάρχει λίγη πληροφορία στις κλινικές οδηγίες πρακτικής όσον αφορά τις συστάσεις για τη λήψη βιταμίνης C, και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη (Munoz - Garach A, 2020).

Ωμέγα-3

Υπάρχουν αντιφατικά στοιχεία όσον αφορά τις επιδράσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ωμέγα-3 (PUFA) στο μεταβολισμό των οστών. Η κατανάλωση του εικοσαπεντανικού οξέος (EPA) και του δοκοσαεξαενοϊκού οξέος (DHA) μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και τον ανασχηματισμό των οστών στον άνθρωπο με την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και επίσης με τον ενθαρρυντικό ρόλο της οστεογένεσης (Munoz - Garach A, 2020). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα PUFAs μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των οστών δεν είναι γνωστός καλά, αλλά θεωρείται ότι τόσο το EPA όσο και το DHA μπορεί να ασκούν τα οφέλη τους με τη ρύθμιση της οστεοπρωτεΐνης (OPG)/ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANK), με μια ισορροπία προς την κατεύθυνση της οστεογένεσης. Τα ψάρια και τα θαλασσινά είναι πλούσια σε PUFAs, ιδιαίτερα σε n-3 λιπαρά οξέα, τα οποία είναι γνωστά για την αντιφλεγμονώδη δράση τους που βελτιώνει την ποιότητα των οστών. Μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τον Shen, έδειξε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μείωσαν τα επίπεδα οστεοκαλσίνης στο αίμα σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην οστική αλκαλική φωσφατάση. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με ένα γαλακτοκομικό προϊόν εμπλουτισμένο με PUFAs, ασβέστιο, ολεϊκό οξύ και βιταμίνες για να αξιολογήσει τις επιδράσεις τους στον οστεομεταβολισμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ευνοϊκές αλλαγές σε ορισμένους δείκτες οστεομεταβολισμού, όπως η αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D και η μείωση και των PTH και RANKL, αλλά δεν έδειξε αλλαγές σε άλλους δείκτες οστεομεταβολισμού ή στον OPG του ορού (Black DM, 2016). Μια άλλη ισπανική μελέτη έδειξε ότι η διατροφική λήψη PUFAs συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα σε υγιείς και οστεοπενικές Ισπανίδες, τόσο στους γοφούς όσο και στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη. Μια συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2019 απέδειξε μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής λήψης PUFAs μέσω της κατανάλωσης ψαριού και του κινδύνου κατάγματος του μηριαίου, και ότι ίσως να έχουν προστατευτικά αποτελέσματα στην υγεία των οστών. Το φολικό οξύ και η βιταμίνη B12 μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα οστά με τη μείωση των συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης, που συνδέεται με χαμηλότερη οστική πυκνότητα και υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση περιελάμβανε 7475 άτομα από τέσσερις προοπτικές μελέτες και έδειξε μείωση 4% του κινδύνου κατάγματος για κάθε αύξηση 50 pmol/L στη συγκέντρωση της βιταμίνης B12. Ο ψευδάργυρος μπορεί να βρεθεί σε φασόλια, καρύδια και ολικά δημητριακά, αλλά το φυτικό οξύ σε αυτά τα τρόφιμα το καθιστά λιγότερο βιοδιαθέσιμο από τον ψευδάργυρο που προέρχεται από πηγές ζωικής προέλευσης. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στον ορό και το κόκαλο έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση (Munoz - Garach A, 2020).

3.2.2 Διατροφικά μοτίβα για την οστεοπόρωση

Οι διατροφικές προσεγγίσεις προσφέρουν ενοποιημένες πληροφορίες από διάφορες πτυχές της διατροφής. Συνολικά, μια διατροφική προσέγγιση με υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος γαλακτοκομικών προϊόντων, ολικών δημητριακών, πουλερικών, ψαριών, καρπών και φασολιών έχει θετικές επιδράσεις στην υγεία των οστών και συσχετίζεται άμεσα με καλύτερη πυκνότητα οστών και χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος. Επιπλέον, αντιστρόφως συσχετίζεται με τα επίπεδα δεικτών οστικής απορρόφησης. Σε μια ασιατική πληθυσμιακή ομάδα, μια διατροφική προσέγγιση που περιλάμβανε υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και σόγιας συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων και επίσης χαμηλότερο κίνδυνο οστεοπόρωσης (Munoz - Garach A, 2020).

Μεσογειακή δίαιτα

Οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή (Μεσογειακή Δίαιτα) προστατεύει από την οστεοπόρωση. Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει ότι τα φρούτα πλούσια σε αντιοξειδωτικά έχουν σημαντικό αντίκτυπο, αυξάνοντας τον όγκο, τον αριθμό και το πάχος των σπογγωδών οστών, και μειώνοντας το διάστημα μεταξύ τους, μέσω της ενθάρρυνσης του σχηματισμού των οστών και της καταστολής της απορρόφησης των οστών (Munoz - Garach A, 2020). Άτομα που τηρούν πιστά τη Μεσογειακή Δίαιτα χαρακτηρίζονται από αυξημένη συγκέντρωση του 25(OH)D, υποδηλώνοντας ότι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να μεσολαβούν στο προστατευτικό αποτέλεσμα της Μεσογειακής Δίαιτας κατά της οστεοπόρωσης. Σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, έχει αναφερθεί ότι υψηλότερες βαθμολογίες Μεσογειακής Δίαιτας συσχετίζονται με υψηλότερη οστική πυκνότητα (ΟΠ) και μικρότερο κίνδυνο θραύσης της ισχίου (Kanis JA, 2019). Σε ένα μέρος Ισπανίδων γυναικών πριν την εμμηνόπαυση, η αξιολόγηση της ΟΠ έδειξε ότι συνολικά, η σπογγώδης και η φλοιώδης οστική πυκνότητα συσχετίζονται θετικά με μεγαλύτερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Δίαιτα. Αυτά τα θετικά αποτελέσματα για τα οστά επιβεβαιώνονται και σε μια ομάδα Ιταλών με κάποιο κοινό χαρακτηριστικό (μελέτη κοόρτης) όπου τα υψηλότερα σκορ T συσχετίζονται θετικά με μεγαλύτερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Δίαιτα. Σε ένα άλλο ερευνητικό έργο που περιλάμβανε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, οι οποίες τηρούσαν στενά τη Μεσογειακή Διατροφή, παρατηρήθηκε καλύτερη Πυκνότητα Οστικής Μάζας (ΠΟΜ) στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη και βελτιωμένη μυϊκή μάζα, η οποία είναι επίσης σημαντική για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων. Η μεγαλύτερη συμμόρφωση σε αυτήν τη διατροφή συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος, καθώς και με υψηλότερη μέση ΠΟΜ, σύμφωνα με μετα-ανάλυση τεσσάρων αποτελεσμάτων από τρία έργα, όπως περιγράφει ο Malmir. Θεωρείται ότι στον πυρήνα της Μεσογειακής διατροφής βρίσκεται το ελαιόλαδο, το οποίο έχει αναφερθεί ως ευεργετικό για την κατάσταση των οστών. Κατά τη δημοσιευθείσα απόδειξη, το ελαιόλαδο με υψηλή περιεκτικότητα σε φαινόλες μπορεί να είναι ευεργετικό για την πρόληψη της απώλειας μάζας των οστών. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα φαινολικά

συστατικά μπορούν να ρυθμίσουν την ικανότητα ανάπτυξης και την κυτταρική ωρίμανση των οστεοβλαστών, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης και συμβάλλοντας στη δημιουργία της εξωκυττάριας μήτρας. Η διατροφική κατανάλωση ελαιολάδου σχετιζόταν σημαντικά με υψηλότερη ΠΟΜ σε μια μελέτη κοόρτης Ισπανίδων γυναικών με μεγάλο εύρος ηλικιών. Επιπλέον, συνδεόταν με υψηλότερη συνολική συγκέντρωση οστεοκαλσίνης και αύξηση του προκολλαγόνου Ι Ν-τερματικού προπεπτιδίου σε μια ομάδα ανδρών, υποδηλώνοντας τα προστατευτικά αποτελέσματα του ελαιολάδου στα οστά. Μια ομάδα συμμετείχε στη μελέτη PREDIMED, και οι συμμετέχοντες με τη μεγαλύτερη κατανάλωση παρθένου ελαιολάδου είχαν τον χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων που σχετιζόνταν με την οστεοπόρωση (Munoz - Garach A, 2020).

Δυτική διατροφή

Όσον αφορά την κατάσταση στην Ευρώπη, όπως υποδεικνύεται από τη μελέτη "Framingham", άτομα με διατροφή πλούσια σε επεξεργασμένα πρωτεϊνούχα τρόφιμα (με υψηλό ποσοστό πρωτεΐνης από τυρί, επεξεργασμένα κρέατα, ζύμες, πίτσα, τηγανητές πατάτες, σνακ και αποφλοιωμένα δημητριακά) έχουν εμφανίσει χαμηλότερη ΠΟΜ σε σύγκριση με άλλες ομάδες ατόμων. Επιπλέον, όλες οι μελέτες προειδοποιούν για τους κινδύνους του ανθυγιεινού δυτικού διατροφικού προτύπου και τη σημασία της προώθησης της μείωσης της κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων, γλυκών και επιδόρπιων, αναψυκτικών, τηγανητών τροφίμων, κρεάτων και επεξεργασμένων δημητριακών. Οι κίνδυνοι των δυτικών διατροφικών μοτίβων πρέπει να ενισχυθούν, καθώς συνδέονται με χαμηλότερη ΠΟΜ και υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων. Ως παράδειγμα, ένα παραδοσιακό διατροφικό πρότυπο στην Αγγλία — περιλαμβάνοντας υψηλή κατανάλωση τηγανητού ψαριού και πατάτας, ρεβιθιών, κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, και αλμυρών πιτών — συσχετίζεται αντίστροφα με την ΠΟΜ στον μηριαίο λαϊμό. Επιπλέον, η υψηλή κατανάλωση λίπους, κυρίως από ραφιναρισμένους υδατάνθρακες και λιπαρά προϊόντα, μπορεί να επηρεάσει άμεσα την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και να αυξήσει την επισφαλή αποθήκευση λίπους και κατ' επέκταση την παχυσαρκία, οδηγώντας σε μείωση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και του σχηματισμού οστού. Η κατανάλωση νατρίου προκαλεί υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου στα ούρα, που θεωρητικά αυξάνει την απώλεια οστού και την οστική ανακατασκευή. Μια υπερβολική κατανάλωση ανόργανου φωσφόρου, που βρίσκεται σε πρόσθετα επεξεργασμένων τροφίμων, προκαλεί διαταραχή του λόγου ασβεστίου-φωσφόρου, επηρεάζοντας το ενδοκρινικό καθεστώς της ομοιόστασης του ασβεστίου. Το γεγονός αυτό είναι επιβλαβές για την υγεία των οστών. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αρνητική αυτή σχέση μεταξύ του δυτικού διατροφικού προτύπου και της υγείας των οστών είναι, εν μέρει, «μπερδεμένη» με την υψηλή ενδογενή παραγωγή οξέος. Σε ένα οξύ περιβάλλον, το οστό λειτουργεί ως προμηθευτής αλκαλικού για να διατηρήσει την ισορροπία οξύτητας-αλκαλικότητας, η οποία οδηγεί σε προοδευτική απώλεια οστού (Munoz - Garach A, 2020).

Ασιατική διατροφή

Οι ασιατικές πληθυσμιακές ομάδες έχουν διαιτητικά πρότυπα στα οποία η κατανάλωση σόγιας και ψαριού είναι υψηλή σε σύγκριση με τους δυτικούς πληθυσμούς. Επίσης έχουν ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Πράγματι, αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η συμπλήρωση με ισοφλαβόνες σόγιας και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα βελτίωσε την κατάσταση της υγείας των οστών σε γυναίκες. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι η διατροφική λήψη ισοφλαβόνων σόγιας αμβλύνει την απώλεια οστού που προκαλείται από την εμμηνόπαυση, βελτιώνοντας τον σχηματισμό των οστών και μειώνοντας την απορρόφηση των οστών. Μια άλλη μελέτη σε μια κορεατική πληθυσμιακή ομάδα έδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και γαλακτοκομικών προϊόντων ως μέρος της παραδοσιακής κορεατικής διατροφής, η οποία αποτελείται κυρίως από λευκό ρύζι και λαχανικά, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης σε γυναίκες κορεατικής καταγωγής σε εμμηνόπαυση, σε σύγκριση με την κατανάλωση διατροφής πλούσιας σε κρέας, αλκοόλ και ζάχαρη. Επιπλέον, εκείνα στα άτομα με υψηλή κατανάλωση λευκού ρυζιού, κιμτσι (kimchee) και φυκιών εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο οστεοπόρωσης στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη. Μια άλλη μελέτη σε μια ομάδα γυναικών ιαπωνικής καταγωγής σε μετεμμηνόπαυση διαπίστωσε ότι η κατανάλωση natto (ζυμωμένης σόγιας) συσχετίζεται θετικά με τη ΠΟΜ στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη, και η κατανάλωσή του μπορεί να συνιστάται για την πρόληψη της μετεμμηνόπαυσιακής απώλειας οστού. Μια συστηματική ανασκόπηση διατροφικών προτύπων που συνδέονται με υψηλή κατανάλωση κρέατος ή επεξεργασμένου κρέατος (Δίαιτα Κρέατος) ή υψηλή κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών (Δίαιτα Ψαριών) υποδηλώνει ότι αυτές οι διατροφές δεν επηρεάζουν την ΠΟΜ ή τον κίνδυνο καταγμάτων. Αυτή η μελέτη υποδεικνύει ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης από ψάρια ή κρέας δεν είναι επιβλαβής για τα οστά. Η Δίαιτα Κρέατος έδειξε αρνητικές επιπτώσεις στον μεταβολισμό των οστών στο πλαίσιο μιας Δυτικής Δίαιτας, αλλά αυτό δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί στα πλαίσια μιας Μεσογειακής ή Ασιατικής Δίαιτας (Munoz - Garach A, 2020).

Χορτοφαγική διατροφή

Τα χορτοφαγικά διατροφικά πρότυπα έχει αποδειχθεί ότι περιέχουν μικρότερες ποσότητες ασβεστίου, βιταμίνης D, βιταμίνης B-12, πρωτεΐνης και λιπαρών οξέων n-3, τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας των οστών. Ωστόσο, υγιείς χορτοφαγικές διατροφές συνήθως περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες πολλών προστατευτικών θρεπτικών συστατικών που σχετίζονται με τα οστά, όπως μαγνήσιο, κάλι, βιταμίνη K, και φυτοχημικά συστατικά με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Δυστυχώς, τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι, γενικά, οι χορτοφάγοι — ιδίως οι χορτοφάγοι που αποκλείουν παντελώς τα ζωικά προϊόντα (vegans) — μπορεί να βρίσκονται σε υψηλότερο

κίνδυνο χαμηλής POM και καταγμάτων. Μια μετα-ανάλυση το 2009 από τον Ho-Pham που συγκρίνει χορτοφάγους και omnivores (**οποιοδήποτε ζώο τρώει ζώα και φυτά**), συμπεριλαμβάνοντας περισσότερους από 2500 οργανισμούς, έδειξε 4% χαμηλότερη POM τόσο στον μηριαίο λαιμό όσο και στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη στους χορτοφάγους σε σύγκριση με τους omnivores (Munoz - Garach A, 2020). Από αυτή τη μελέτη, μια ανάλυση μιας υπο-ομάδας διαπιστώθηκε ότι η διαφορά ήταν μεγαλύτερη για τους vegans, οι οποίοι είχαν 6% χαμηλότερη POM από τους omnivores. Υπάρχουν λίγες διαθέσιμες μελέτες που εξετάζουν τις χορτοφαγικές διατροφές και τα σχετικά κατάγματα. Μια προοπτική μελέτη για τον κίνδυνο κατάγματος στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος κατάγματος ήταν υψηλότερος στους vegans επειδή είχαν χαμηλότερη κατανάλωση ασβεστίου (<525 mg/ημέρα), αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των καταναλωτών κρέατος/ψαριών και των λακτο-οβο-χορτοφαγών. Οι χορτοφαγικοί πληθυσμοί πρέπει να αντλούν ασβέστιο από άλλες πηγές — όπως το tofu, ενισχυμένα προϊόντα σόγιας ή ενισχυμένο χυμό πορτοκαλιού — αλλά πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για να διασφαλιστεί μια επαρκής πρόσληψη. Απαιτείται προσεκτική επιλογή τροφίμων ή η προσθήκη ενισχυμένων τροφίμων ή συμπληρωμάτων για να αποφευχθεί ένα πιθανό έλλειμμα θρεπτικών συστατικών και να βοηθηθεί στη διατήρηση μιας υγιούς ισορροπίας των οστών και της μείωσης του κινδύνου καταγμάτων σε αυτούς που τηρούν χορτοφαγικές διατροφές. Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε πέρυσι από τον Fabiani και τους συνεργάτες του, το διατροφικό πρότυπο που ονομάζεται "Διατροφικό Πρότυπο Κρέατος/Δυτικό" — χαρακτηρισμένο από υψηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, ραφιναρισμένων δημητριακών και γλυκών — συσχετίστηκε θετικά με χαμηλότερη POM και υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων. Αυτό το διατροφικό πρότυπο συγκρίθηκε με "Υγιεινά" πρότυπα, χαρακτηρισμένα από υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, και το πρότυπο "Γάλα/Γαλακτοκομικά", και αυτά τα δύο πρότυπα συσχετίστηκαν με μείωση του κινδύνου χαμηλής POM. Επιπλέον, το πρότυπο "Υγιεινά" είχε σημαντική προληπτική επίδραση στον κίνδυνο καταγμάτων, ενώ το πρότυπο "Διατροφικό Πρότυπο Κρέατος/Δυτικό" αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων. Δυστυχώς, πρέπει να επισημανθεί ότι η πλειονότητα των μελετών που αναπτύχθηκαν για να διαλευκάνουν τη σχέση μεταξύ της κατάστασης του οστού ή του κινδύνου κατάγματος και των διατροφικών προτύπων είχαν διασταυρούμενη σχεδίαση, και το γεγονός αυτό μπορεί να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματά τους και τα επιπλέον συμπεράσματα. Οι αλληλεξαρτήσεις μεταξύ των θρεπτικών συστατικών μπορεί να αποτελούν μέρος της εξήγησης για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων από διάφορες μελέτες και μετα-αναλύσεις. Οι μελέτες αυτές που είναι βασισμένες σε διατροφικά πρότυπα είναι πολύ σημαντικές για τη μετάφραση των γνώσεων και τη διευκόλυνση των συστάσεων για την πράξη, και θα έπρεπε να συμπληρώνουν τις μελέτες για μοναδικά θρεπτικά συστατικά και συγκεκριμένες τροφές σε σχέση με την υγεία των οστών. Τα θρεπτικά στοιχεία καταναλώνονται μαζί σε ένα γεύμα αντί να είναι απομονωμένα, και συχνά, τα αποτελέσματα δεν θα είναι ορατά όταν οι καταναλώσεις άλλων θρεπτικών στοιχείων είναι μη βέλτιστες.

3.3 : Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μια εκφυλιστική φλεγμονώδης κατάσταση του χόνδρου της άρθρωσης που επηρεάζει επί του παρόντος περίπου 58 εκατομμύρια ενήλικες, με εκτιμώμενη αύξηση σε 78,4 εκατομμύρια έως το 2040. Αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία για πόνο στις αρθρώσεις και λειτουργική βλάβη (Α., 2021). Η φλεγμονή αυτή χαρακτηρίζεται από πόνο, δυσκαμψία και μειωμένο εύρος κίνησης. Τα προαναφερόμενα συμπτώματα μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερο κίνδυνο για παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, πτώσεις και κατάγματα μακροπρόθεσμα. Οι παράγοντες που προδιαθέτουν στην ΟΑ θα μπορούσαν να ταξινομηθούν ως τοπικοί βιοχημικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τραυματισμού των αρθρώσεων, του αρθρικού χώρου και των σωματικών δραστηριοτήτων, και γενικοί παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία, συννοσηρότητες όπως η παχυσαρκία και οι διατροφικές διαταραχές. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της ΟΑ προτείνουν τρεις τύπους προσεγγίσεων, οι οποίοι μπορούν επίσης να συνδυαστούν εάν είναι απαραίτητο. Η πρώτη προσέγγιση περιλαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία, η οποία χαρακτηρίζεται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οπιοειδή και φάρμακα ειδικά για την κυκλοοξυγενάση (COX)-2. Ωστόσο, έχει μόνο έναν «ανακουφιστικό» ρόλο μειώνοντας τα συμπτώματα αλλά χωρίς να ληφθεί υπόψη το ουσιαστικό πρόβλημα της διαταραχής του χόνδρου. Επιπλέον, οι συμβατικές θεραπείες μπορούν να προκαλέσουν (ειδικά για μεγάλη περίοδο κατανάλωσης) πιθανές παρενέργειες, οι οποίες μπορεί να μειώσουν τη συμμόρφωση για την εμφάνιση γαστρεντερικών προβλημάτων, καρδιαγγειακών επιδράσεων και άλλων. Η δεύτερη προσέγγιση αφορά την αλλαγή του τρόπου ζωής, μια μη φαρμακολογική προσέγγιση που χαρακτηρίζεται από αποκατάσταση για τη διευκόλυνση της υγιούς σύνθεσης του σώματος, τη σωματική δραστηριότητα και τη βελτιστοποίηση ενός κατάλληλου διατροφικού πλάνου και μιας διατροφικής θεραπείας. Σε αυτό το πλαίσιο, μια χρόνια διατροφική παρέμβαση που σχετίζεται με συμβατικές θεραπείες αποδείχθηκε ότι βελτιώνει την κατάσταση της ΟΑ (άρθρωση γόνατος, ισχίου και χεριού) σε σύγκριση μόνο με φαρμακευτικές θεραπείες. Εάν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και τα φάρμακα δεν επαρκούν, η τρίτη προσέγγιση είναι η χειρουργική επέμβαση. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια, έχει επιδειχθεί μεγάλο ενδιαφέρον για τα συμπληρώματα διατροφής, τα οποία περιλαμβάνουν μια ετερογενή κατηγορία μορίων με μεγάλες δυνατότητες μείωσης της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες, του πόνου και της δυσκαμψίας των αρθρώσεων και τη βελτίωση του σχηματισμού χόνδρου. Η χρήση θρεπτικών ουσιών μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα για τη δράση στον πόνο, ο οποίος είναι τυπικά χρόνιος στην ΟΑ και αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία αναπηρίας για αυτήν την πάθηση. Από αυτή την άποψη, για την αξιολόγηση της έντασης του πόνου στην ΟΑ, τα πιο κοινά κριτήρια περιλαμβάνουν την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) ή την αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS), την υποκλίμακα πόνου του Δείκτη Αρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster (WOMAC) και την βαθμολογία έκβασης του τραυματισμού και της οστεοαρθρίτιδας στο γόνατο (KOOS). Ειδικότερα, ο δείκτης WOMAC χρησιμοποιείται ευρέως στην αξιολόγηση της οστεοαρθρίτιδας του ισχίου και του γόνατος με βάση ένα αυτο-χορηγούμενο ερωτηματολόγιο που αποτελείται από στοιχεία σχετικά με τον πόνο, τη δυσκαμψία

και τη σωματική λειτουργία. Από την άποψη αυτή, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 42 τυχαίων κλινικών δοκιμών (RCTs) με χρήση θρεπτικών ουσιών (όπως θειική χονδροϊτίνη, θειική γλυκοζαμίνη, κολλαγόνο και υαλουρονικό οξύ) βρήκε βελτιώσεις σε όλες τις παραμέτρους μέτρησης της ΟΑ που εκφράζονται μέσω του συνολικού δείκτη πόνου WOMAC, WOM και υποκλίμακες ακαμψίας WOMAC, και VAS. Μεταξύ των πιο χρησιμοποιούμενων θρεπτικών ουσιών στην ΟΑ, η θειική χονδροϊτίνη, η θειική γλυκοζαμίνη, το κολλαγόνο, το υαλουρονικό οξύ και το μεθυλοσουλφονυλομεθάνιο αποδείχθηκαν αποτελεσματικά στη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και στη μείωση των φλεγμονωδών δεικτών σε άτομα με ΟΑ. Επιβεβαιώνοντας αυτό, το 69% των ασθενών με ΟΑ λαμβάνουν διάφορες μορφές θρεπτικών ουσιών για την ασθένειά τους. Ωστόσο, αν και πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει λεπτομερώς τα οφέλη της διατροφικής χρήσης στην ΟΑ, οι ασυνεπείς αναφορές των παρενεργειών και τα αποτελέσματα μικρής στατιστικής σημασίας τα κράτησαν από την κύρια ιατρική χρήση (A., 2021).

3.3.1 Διατροφικά συμπληρώματα για την αποφυγή επιδείνωσης της οστεοαρθρίτιδας και την αντιμετώπισή της

Γλυκοζαμίνη και Χονδροϊτίνη

Η χονδροϊτίνη και η γλυκοζαμίνη είναι θρεπτικά συστατικά που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη για ασθενείς με ΟΑ για την αναλγητική και χονδροπροστατευτική τους δράση. Η γλυκοζαμίνη είναι ένας υδατοδιαλυτός αμινο-μονοσακχαρίτης διαθέσιμος σε δύο μορφές (θειική γλυκοζαμίνη και υδροχλωρική γλυκοζαμίνη), που είναι ένα φυσιολογικό συστατικό των γλυκοζαμινογλυκανών (GAGs) στη μήτρα του χόνδρου και στο αρθρικό υγρό και κατά συνέπεια υπάρχει σε υψηλές ποσότητες στον χόνδρο. Είναι συστατικό της θειικής κερατάνης. Η χονδροϊτίνη είναι ένα κύριο συστατικό της εξωκυτταρικής μήτρας του αρθρικού χόνδρου, η οποία έπαιξε σημαντικό ρόλο στη δημιουργία σημαντικής οσμωτικής πίεσης. Με αυτόν τον τρόπο, θα μπορούσε να παρέχει στον χόνδρο αντίσταση και ελαστικότητα για να αντέχει στις τάσεις εφελκυσμού σε πιο επίπονες συνθήκες. Συμπερασματικά, τα δεδομένα δείχνουν ότι τόσο η γλυκοζαμίνη όσο και η χονδροϊτίνη μπορεί να έχουν μικρή έως μέτρια επίδραση στη μείωση του πόνου που σχετίζεται με την ΟΑ και της φλεγμονής των αρθρώσεων, αλλά μικρή επίδραση στη στένωση του χώρου των αρθρώσεων. Οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα της χονδροϊτίνης και της γλυκοζαμίνης στην οστεοαρθρίτιδα μεταξύ διαφορετικών μελετών θα πρέπει να εξεταστούν περαιτέρω. Η μεσοπρόθεσμη συμπλήρωση τόσο της χονδροϊτίνης όσο και της γλυκοζαμίνης θεωρείται ασφαλής και καλώς ανεκτή. Διαφορετικές μελέτες ανέφεραν κάποιες ήπιες και παροδικές επιδράσεις, όπως διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία και πονοκέφαλο. Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη σύγκριση μεταξύ οποιωνδήποτε επιλογών (μόνη γλυκοζαμίνη, μόνη χονδροϊτίνη, γλυκοζαμίνη + χονδροϊτίνη) έναντι του εικονικού φαρμάκου (A., 2021).

Μεθυλοσουλφονυλομεθάνιο

Το μεθυλοσουλφονυλομεθάνιο (MSM) είναι ένα συμπλήρωμα που περιέχει οργανικό θείο και προτείνεται για την ανακούφιση του πόνου των αρθρώσεων/μυών, χάρη στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του και έχει επίσης αναφερθεί ότι επιβραδύνει την προοδευτικότητα της ανατομικής άρθρωσης στην ΟΑ του γόνατος. Είναι φυσικό μέλος των ενώσεων μεθυλο-S-μεθανίου, αλλά μπορεί επίσης να ληφθεί μέσω της οξείδωσης του διμεθυλοσουλφοξειδίου με H_2O_2 (A., 2021).

Κολλαγόνο

Το κολλαγόνο είναι μια πρωτεΐνη εξωκυτταρικής μήτρας που εντοπίζεται στο δέρμα, τους τένοντες, τους χόνδρους και τα οστά, η οποία συνήθως περιέχεται σε τρόφιμα, όπως το ψάρι και το κρέας. Χαρακτηρίζεται από μια διαμόρφωση τριπλής έλικας με μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία αμινοξέων, $(Gly-X-Y)_n$, όπου τα X και Y είναι τυπικά προλίνη και υδροξυπρολίνη, αντίστοιχα (A., 2021). Το κολλαγόνο τύπου II είναι το κύριο συστατικό (90-95% της συνολικής περιεκτικότητας σε κολλαγόνο) του αρθρικού χόνδρου, σχηματίζοντας τα ινίδια που δίνουν στον χόνδρο την αντοχή του σε εφελκυσμό. Επίσης, γενικά διατίθεται στο εμπόριο ως συμπλήρωμα διατροφής που λαμβάνεται από τη δράση πρωτεασών, οι οποίες υδρολύουν τη ζελατίνη. Στην πραγματικότητα, η βιοδιαθεσιμότητα του μη μετουσιωμένου κολλαγόνου είναι πολύ χαμηλή επειδή δεν υδρολύεται και επομένως είναι φυσιολογικά διαθέσιμο για εντερική απορρόφηση. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι βιοενεργά δι- ή τριπεπτίδια που περιέχουν προλίνη και υδροξυπρολίνη θα μπορούσαν να απορροφηθούν στην κυκλοφορία του αίματος και να ασκήσουν αντι-ΟΑ δράσεις. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η δια στόματος χορήγηση υδρολυμένου κολλαγόνου έχει αντιφλεγμονώδεις και χονδροπροστατευτικές δράσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν τη βάση της προστασίας της έναρξης/προόδου της ΟΑ. Απαιτούνται περαιτέρω *in vitro* μελέτες που διερευνούν τα συστατικά των πεπτιδίων του κολλαγόνου για να αποσαφηνιστεί ο λεπτομερής μηχανισμός πίσω από την ευεργετική επίδραση αυτών των πεπτιδίων στην υγεία των αρθρώσεων.

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι γνωστό ότι είναι ένα λιπόφιλο μόριο, το οποίο συστήθηκε από το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) το 2011 για την υγεία των οστών, προκειμένου να βελτιωθεί η απορρόφηση του ασβεστίου, η οστική πυκνότητα και η ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά τη ραχίτιδα/οστεομαλακία. Αν και μπορεί να ληφθεί τόσο μέσω τροφών, όπως λιπαρά ψάρια με μανιτάρια και προϊόντα εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, όσο και μέσω της δερματικής σύνθεσης ως απόκριση στην έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία B, η ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίζεται σε <20% του πληθυσμού στη

Βόρεια Ευρώπη. σε 30–60% στη δυτική, νότια και ανατολική Ευρώπη. και έως και 80% στις χώρες της Μέσης Ανατολής. Σοβαρή ανεπάρκεια (25(OH)D ορού < 30 nmol/L ή 12 ng/mL) εντοπίζεται σε >10% των Ευρωπαίων. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τον πιθανό ρόλο της βιταμίνης D στην έναρξη και την εξέλιξη της ΟΑ. Από αυτή την άποψη, η έκφραση των υποδοχέων βιταμίνης D (VDRs) στον αρθρικό χόνδρο των ατόμων με ΟΑ, αλλά όχι σε αυτόν των υγιών εθελοντών, μπορεί να υποδηλώνει την άμεση επίδραση αυτής της ορμόνης στην πιθανή βλάβη του αρθρικού χόνδρου. Επιπλέον, η βιταμίνη D μπορεί να δράσει στην ΟΑ έμμεσα μέσω του ενδοκρινούς συστήματος (A., 2021).

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ, απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1923 από τον Szent-Gyorgyi και συντέθηκε από τους Howarth και Hirst. Βρίσκεται ιδιαίτερα στα εσπεριδοειδή, στις κόκκινες και πράσινες πιπεριές, στις ντομάτες, στις φράουλες, στο μπρόκολο, στα λαχανάκια Βρυξελλών, στα γογγύλια και σε άλλα φυλλώδη λαχανικά. Είναι ένα υδατοδιαλυτό μόριο με εξαιρετικά αποτελεσματικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες λόγω της αντιδραστικότητάς του με πολυάριθμες ελεύθερες ρίζες και δραστικές μορφές οξυγόνου ROS (A., 2021). Η ανεπάρκεια αυτού του μορίου μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο για διάφορες ασθένειες όπως σκορβούτο, αναιμία, αιμορραγία των τριχοειδών, μυϊκή εκφύλιση, λοιμώξεις, αιμορραγία ούλων, κακή επούλωση πληγών, αθηρωματικές πλάκες και νευρωτικές διαταραχές. Επιπλέον, η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης C φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο απώλειας χόνδρου και ΟΑ στους ανθρώπους, πιθανώς με τη μείωση του οξειδωτικού στρες, όπως τονίζεται από διαφορετικές μελέτες. Ωστόσο, αν και η βιταμίνη C έχει εγκεκριμένο ισχυρισμό από την EFSA (Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων) σχετικά με το ρόλο της στον φυσιολογικό σχηματισμό κολλαγόνου, είναι ακόμα άγνωστο εάν αυτό το συμπλήρωμα έχει πρόσθετες επιδράσεις στην πρόληψη της εξέλιξης της ΟΑ.

Συνολικά, η βιταμίνη C φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία για την ανακούφιση από οξύ και χρόνια πόνο σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Ωστόσο, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης C κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, για τον καθορισμό της βέλτιστης οδού χορήγησης, της βέλτιστης δόσης και της συχνότητας χορήγησης και τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης αυτού του μορίου στη νόσο της ΟΑ.

Υαλουρονικό οξύ

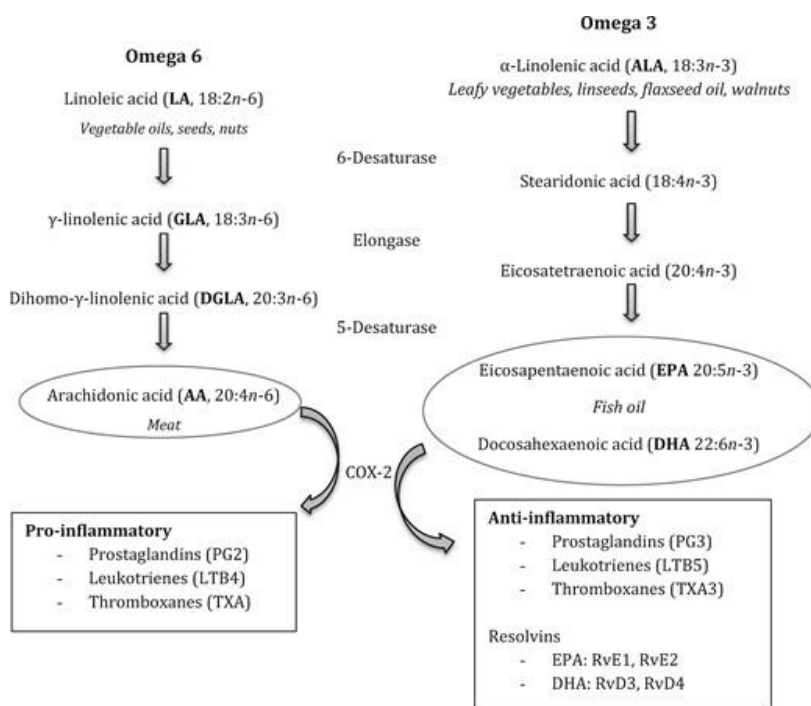
Το υαλουρονικό οξύ (ΥΟ) είναι ένας βλεννοπολυσακχαρίτης που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μονομερή του β-1,4-D-γλυκουρονικού οξέος και της β-1,3-N-ακετυλογλυκοζαμίνης. Αυτό το μόριο είναι ιδιαίτερα παρόν στο αρθρικό υγρό με εξαιρετική ιξωδοελαστικότητα, υψηλή ικανότητα συγκράτησης υγρασίας, υψηλή βιοσυμβατότητα και υγροσκοπικές ιδιότητες, δρώντας έτσι ως λιπαντικό, απορροφητής κραδασμών, σταθεροποιητής δομής αρθρώσεων και ρυθμιστής ισορροπίας νερού και αντίστασης ροής. Το ΥΟ θεωρείται η θεραπεία που επιλέγεται για άτομα με ΟΑ γόνατος/ισχίου, η οποία λειτουργεί αργά σε σύγκριση με θεραπείες με στεροειδή, αλλά η επίδρασή της μπορεί να διαρκέσει πολύ περισσότερο. Αν και η ένεση ΥΟ έχει δείξει μεγάλα πλεονεκτήματα στη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών με ΟΑ, πρέπει να χορηγείται επανειλημμένα στην κοιλότητα της άρθρωσης. Η ανάγκη για πολλαπλές ενέσεις ΥΟ είναι ένα σημαντικό μειονέκτημα της θεραπείας λόγω της αναλογικής αύξησης των παρενεργειών με τις επαναλαμβανόμενες ενέσεις και της ταλαιπωρίας των επαναλαμβανόμενων επισκέψεων στην κλινική. Για αυτούς τους λόγους, λαμβάνοντας υπόψη τα μειονεκτήματα της ένεσης ΥΟ, είναι πιο ευνοϊκό τα συμπτώματα της ΟΑ να ανακουφίζονται με χορήγηση ΥΟ δια στόματος. Το ΥΟ έχει μηχανικό αποτέλεσμα, το οποίο συμβάλλει στη λίπανση της αρθρικής κάψουλας, αποτρέποντας τον εκφυλισμό μέσω της μειωμένης τριβής. Παράλληλα παρέχει προστασία για την απορρόφηση της πίεσης και των κραδασμών, αποφεύγοντας την υποβάθμιση του χονδροκυτταρικού ιστού. Το ΥΟ έχει αναλγητικά αποτελέσματα, πιθανώς μειώνοντας τη μηχανική ευαισθησία των διαύλων ιόντων που ενεργοποιούνται με τέντωμα, που εμποδίζει αποτελεσματικά την απόκριση του πόνου. Επιπλέον, το ΥΟ μειώνει τη δράση των ευαισθητοποιημένων από τις αρθρώσεις αλγοϋποδοχέων, οι οποίοι επηρεάζονται από τη συγκέντρωση του ΥΟ, μειώνοντας την απόκριση στον πόνο που παρουσιάζεται από αυτά τα τερματικά (Α., 2021).

Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα λιπίδια γενικά αποθηκεύονται στη μήτρα και στα χονδροκύτταρα του αρθρικού χόνδρου και μπορεί να συμβάλλουν στη φλεγμονή, την αποικοδόμηση του χόνδρου και την εξασθενημένη δομή των χονδροκυττάρων (Sally Thomas, 2018). Οι αρθρώσεις με ΟΑ συσσωρεύουν υψηλά επίπεδα ω-6 (n-6) λιπαρών οξέων, πρόδρομων ενώσεων των προφλεγμονωδών εικοσανοειδών. Σε άτομα με ή με υψηλό κίνδυνο οστεοαρθρίτιδας γόνατος, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του n-6 πολυακόρεστου λιπαρού οξέος (PUFA), αραχιδονικού οξέος (AA) και της αρθρίτιδας, αλλά μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του ολικού πλάσματος n-3 PUFA, του εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος (DHA) και απώλεια επιγονατιδομηριαίου χόνδρου, όπως μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία. Καθώς η διαίτα επηρεάζει τα συστηματικά επίπεδα λιπιδίων, είναι εύλογο ότι οι διατροφικοί χειρισμοί θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σύνθεση του αρθρικού χόνδρου και τη δομική βλάβη

στην ΟΑ του γόνατος. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ΟΑ διαπίστωσε ότι η υψηλότερη πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους συσχετίστηκε με αυξημένη απώλεια πλάτους χώρου της άρθρωσης του γόνατος, ενώ η υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs) και PUFAs συσχετίστηκε με μειωμένη ραδιολογική εξέλιξη.

Τα εικοσανοειδή είναι παράγοντες που μοιάζουν με ορμόνες που μεσολαβούν και ρυθμίζουν τη φλεγμονή. Η εικόνα 3 απεικονίζει τον σχηματισμό τους από πρόδρομες ουσίες 20-ανθράκων. Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το DHA δημιουργούν λιγότερο ισχυρά φλεγμονώδη εικοσανοειδή από αυτά που σχηματίζονται από τη σειρά n-6. Έμμεσα, τα n-3 PUFA μακράς αλυσίδας (LC) μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών εικοσανοειδών, δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου και κυτοκινών, δημιουργώντας επιπλέον αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές (ρεσολβίνες).



Εικόνα 7: Σχηματισμός εικοσανοειδών από πρόδρομες ουσίες 20 ανθράκων

Τα μοντέλα in vitro έχουν προτείνει οφέλη από το συμπλήρωμα LC n-3 PUFA για φλεγμονώδεις αρθρώσεις, με το EPA να αποδεικνύεται το πιο αποτελεσματικό. Στην οστεοαρθρίτιδα σκύλων, τα n-3 λιπαρά οξέα ιχθυελαίου βελτίωσαν την αρθρική κατάσταση (Sally Thomas, 2018).

Τα PUFAs στη διατροφή

Η δυτική διατροφή έχει υψηλή αναλογία n-6 προς n-3 λιπαρών οξέων, προδιαθέτοντας για φλεγμονή. Στο πλαίσιο της Συνεργατικής Μελέτης Κοόρτης της Μελβούρνης για υγιή άτομα, η αυξημένη κατανάλωση n-6 λιπαρών οξέων

συσχετίστηκε με την ανάπτυξη βλαβών του μυελού των οστών. Το αραχιδονικό οξύ προέρχεται από το κρέας και από τη μετατροπή του λινολεϊκού οξέος (LA), που βρίσκεται συνήθως στα φυτικά έλαια. Τα έλαια με υψηλή περιεκτικότητα σε n-6 λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν το έλαιο καρδάμου (79%) και το ηλιέλαιο (62,2%), με χαμηλά επίπεδα σε ελαιόλαδο, το οποίο είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα. Η πλουσιότερη πηγή α-λινολενικού οξέος είναι το λινέλαιο (57%), αλλά η μετατροπή του σε EPA/DHA είναι αναποτελεσματική. Η αύξηση της κατάστασης LC n-3 PUFA για την προώθηση ενός αντιφλεγμονώδους αποτελέσματος επιτυγχάνεται καλύτερα με την άμεση πρόσληψη EPA παράλληλα με τη μειωμένη πρόσληψη LA. Τα EPA και DHA βρίσκονται κυρίως σε λιπαρά ψάρια. Οι προσλήψεις λιπαρών ψαριών στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι κάτω από το συνιστώμενο επίπεδο «τουλάχιστον μία μερίδα/εβδομάδα» και ένας σημαντικός αριθμός ενηλίκων στις ΗΠΑ δεν πληρούν τις Αμερικανικές Διατροφικές Κατευθυντήριες γραμμές για μέση κατανάλωση 250 mg LC n-3 λιπαρών οξέων ανά ημέρα. Υψηλότερες προσλήψεις EPA/DHA, συμπεριλαμβανομένου του προτεινόμενου αντιφλεγμονώδους ορίου >2,7 g/ημέρα, μπορεί να επιτευχθούν ευκολότερα με τη λήψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου. Σε μια μεγάλη αυστραλιανή μελέτη, το 32,6% του πληθυσμού είχε λάβει πρόσφατα συμπληρώματα ιχθυελαίου ή n-3, με τους ασθενείς με OA να είναι πιο πιθανό να τα χρησιμοποιήσουν (Sally Thomas, 2018).

Συμπλήρωμα EPA/DHA

Η χρήση ιχθυελαίων έχει δείξει κλινική αποτελεσματικότητα για τη μείωση του πόνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά οι δημοσιευμένες δοκιμές συμπληρωμάτων LC n-3 λιπαρών οξέων στην OA είναι περιορισμένες. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση των συμπληρωμάτων θαλάσσιου ελαίου για τον πόνο στην OA (Sally Thomas, 2018). Ωστόσο, η ποιότητα των δοκιμών που συμπεριλήφθηκαν βαθμολογήθηκε ως «πολύ χαμηλή» και τα αποτελέσματα για την ομάδα της OA ήταν εξαιρετικά ετερογενή, οδηγώντας τους συγγραφείς να δηλώσουν ότι τα στοιχεία δεν ήταν αρκετά ισχυρά για να καθορίσουν την επίδραση του θαλάσσιου ελαίου σε ασθενείς με διαγνώσεις διαφορετικές από ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ο Hill και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια διπλά-τυφλή 2ετή τυχαία δοκιμή σε 202 ασθενείς με OA του γόνατος. Δεν υπήρχε ομάδα με χρήση εικονικού φαρμάκου, που να αποδίδεται σε προσπάθειες διατήρησης της «τύφλωσης» από το εικονικό φάρμακο και για ηθικούς λόγους. Απροσδόκητα, μεγαλύτερα οφέλη στον πόνο και τη λειτουργικότητα του WOMAC βρέθηκαν σε ένα συμπλήρωμα ιχθυελαίου χαμηλής δόσης (0,45 g LC n-3) παρά από μια υψηλή, αντιφλεγμονώδη δόση (4,5 g LC n-3). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε πρόσθετο όφελος της υψηλής δόσης έναντι της χαμηλής δόσης ιχθυελαίου στην OA του γόνατος. Η συσκευή σύγκρισης συμπληρωμάτων χαμηλής δόσης αποτελούνταν σε μεγάλο βαθμό από λάδι Sunola, ένα μονοακόρεστο n-9 λιπαρό οξύ. Σε αντίθεση με το ελαιόλαδο, δεν είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες με γνωστά αντιοξειδωτικά και δυνητικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Ωστόσο, μπορεί να υπήρχε όφελος στον πόνο από την υψηλή

περιεκτικότητα σε ελαϊκό οξύ, το οποίο μπορεί να αποτελούσε αποτελεσματικά μια δεύτερη ενεργή παρέμβαση.

Λαμβάνοντας υπόψιν τις δοκιμές συμπληρωμάτων, τα αποτελέσματα του ιχθυελαίου μπορεί να επηρεαστούν από πολυμορφισμούς που μεταβάλλουν την έκφραση των γονιδίων της κυτοκίνης και είναι δύσκολο να βρεθεί ένα κατάλληλο έλαιο εικονικού φαρμάκου. Αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με κατάλληλους ελέγχους, μπορεί να υπάρχει αποτελεσματικότητα για τη μείωση του πόνου με ένα συμπλήρωμα χαμηλής δόσης που ισοδυναμεί με 1,5 τυπικές κάψουλες 1 g ιχθυελαίου/ημέρα (Sally Thomas, 2018).

Χοληστερόλη

Σχέσεις μεταξύ της αυξημένης χοληστερόλης στο αίμα και της OA

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τη χοληστερόλη ορού ως συστηματικό παράγοντα κινδύνου OA. Σε γυναίκες από τη μελέτη Chingford, η OA του γόνατος συσχετίστηκε σημαντικά με μέτρια αυξημένη χοληστερόλη ορού (OR = 2,06; 95% CI: 1,06, 3,98). Σε μια διασταυρούμενη μελέτη ασθενών με αρθροπλαστική σχετιζόμενη με OA, η υπερχοληστερολαιμία, που ορίζεται ως $\geq 6,2$ mmol/l (239 mg/dl), συσχετίστηκε ανεξάρτητα με γενικευμένη OA. Η OA χειρών έχει πρόσφατα συσχετιστεί με τεκμηριωμένη υπερχοληστερολαιμία. Τα διαχρονικά δεδομένα έχουν ενισχύσει τα στοιχεία: σε μια αυστραλιανή ομάδα υγιών γυναικών, για κάθε 1 mmol/l αύξηση της ολικής χοληστερόλης, οι προσαρμοσμένες πιθανότητες εμφάνισης βλάβης του μυελού των οστών ήταν 1,84 (95% CI: 1,01, 3,36) (Sally Thomas, 2018).

Συσσώρευση χοληστερόλης στην OA

Η κυτταρική συσσώρευση χοληστερόλης είναι γνωστό ότι προκαλεί κυτταροτοξικότητα και η υπερχοληστερολαιμία μπορεί να αυξήσει τον σχηματισμό AA και την παραγωγή προφλεγμονωδών εικοσανοειδών. Η χοληστερόλη έχει βρεθεί ότι συσσωρεύεται στον ανθρώπινο χόνδρο με OA. Η συσσώρευση τυπικά αποτρέπεται μέσω του συστήματος εκροής χοληστερόλης, το οποίο μπορεί να απορυθμιστεί στην OA. Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της παθογένεσης της OA και ενός πολυμορφισμού ενός νουκλεοτιδίου στο SRBP-2, το γονίδιο για μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ομοιόσταση της χοληστερόλης. Επιπλέον, η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL)-χοληστερόλη φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της OA. Σε ποντίκια που προσβλήθηκαν από OA και τρέφονταν με δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη, η συσσώρευση της LDL οδήγησε σε αυξημένη ενεργοποίηση του αρθρικής κάψουλας και σχηματισμό οστεοφύτων. Η οξειδωμένη LDL, ειδικότερα, μπορεί να εμπλέκεται στην αρθρική φλεγμονή και την καταστροφή του χόνδρου (Sally Thomas, 2018).

Η μείωση των λιπιδίων του ορού μειώνει το βάρος της ΟΑ;

Η μείωση της συσσώρευσης χοληστερόλης με στατίνες φαίνεται να έχει ευνοϊκές επιδράσεις στην ΟΑ. Μια 10ετής διαχρονική μελέτη σε μια μεγάλη κοόρτη (n = 16 609) διαπίστωσε ότι μια αυξανόμενη θεραπευτική δόση στατίνης έναντι της μη χορήγησης στατίνης συσχετίστηκε σταδιακά με μειωμένη επίπτωση κλινικής ΟΑ. Σε μια περαιτέρω κοόρτη, η χρήση στατινών συσχετίστηκε με πάνω από 50% μείωση της ακτινογραφικής εξέλιξης της ΟΑ του γόνατος. Οι στατίνες μειώνουν επίσης την έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών και εξασθενούν τη φλεγμονή στην ΟΑ. Έχει αποδειχθεί ότι ασκούν χονδροπροστατευτικά αποτελέσματα μειώνοντας την αποικοδόμηση του χόνδρου, με τη θεραπεία με ατορβαστατίνη και αναστέλλοντας την IL-1β και την έκφραση της MMP-13 in vitro.

Διατροφικές στρατηγικές μείωσης της χοληστερόλης που ισχύουν για την ΟΑ

Η χοληστερόλη μπορεί επίσης να μειωθεί με διατροφικές στρατηγικές. Υποθέτοντας αθροιστικά αποτελέσματα, οι διατροφικές αλλαγές θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 35%, ισοδύναμη με εκείνη μιας αρχικής δόσης στατινών. Η περιορισμένη ενεργειακή μείωση βάρους είναι πρωταρχικής σημασίας για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης σε υπέρβαρους και παχύσαρκους. Τα κορεσμένα λιπαρά θα πρέπει να μειωθούν στο 11% της συνολικής ενέργειας με τα PUFA και τα MUFA να λειτουργούν ως ευνοϊκά υποκατάστατα. Η διατροφική χοληστερόλη (όπως στα αυγά) είναι πλέον γνωστό ότι ασκεί σχετικά ασήμαντη επίδραση στη χοληστερόλη του ορού σε σύγκριση με αυτή των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Οι παχύρρευστες (διαλυτές) ίνες φαίνεται να μειώνουν τη χοληστερόλη του ορού κατά 5-10% για ημερήσια δόση 5-10 g και οι (β)-γλυκάνες βρώμης έχουν βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικές σε δόση 3 g. Η μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι 25 g πρωτεΐνης σόγιας/ημέρα συνέβαλαν στη μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι φυτικές στανόλες και οι στερόλες μειώνουν την LDL-χοληστερόλη. Η πλουσιότερη πηγή τους είναι τα ενισχυμένα αλείμματα, τα ποτά και τα γιαούρτια. Μια μετα-ανάλυση 41 δοκιμών έδειξε ότι η πρόσληψη 2 g/ημέρα στανολών/στερολών μείωσε την LDL-χοληστερόλη κατά 10%. Φαίνεται ότι υπάρχει μια σχέση δόσης-αποτελέσματος τέτοια που μια δόση 9-10 g φυτικών στανολών μείωσε την LDL-χοληστερόλη κατά 18%. Οι ξηροί καρποί παρέχουν πηγή ακόρεστων λιπαρών, διαλυτών φυτικών ινών και φυτοστερόλων. Μια μετα-ανάλυση 61 δοκιμών παρέμβασης διαπίστωσε ότι οι ξηροί καρποί (π.χ. αμύγδαλα, καρύδια και φιστίκια) μείωσαν σημαντικά τη συνολική και την LDL-χοληστερόλη. Η συμπερίληψη 30 g/ημέρα ξηρών καρπών στη διατροφή θα μπορούσε να προσφέρει μια απλή στρατηγική μείωσης της χοληστερόλης (Sally Thomas, 2018).

Υπάρχει μια πιθανή βάση για τον ρόλο των αντιοξειδωτικών στην οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ): τα αντιδραστικά οξυγόνου και αζώτου μπορεί να συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΟΑ, και συνεπώς η κατάπνιξή τους με αντιοξειδωτικά μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη και την πρόοδο της (Sally Thomas, 2018). Τα αντιοξειδωτικά : βιταμίνες, Α, C και Ε, έχουν λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή σε αυτό το πλαίσιο, με τη βιταμίνη C να είναι ιδιαίτερα σημαντική λόγω της ανάγκης της για τον σχηματισμό κολλαγόνου. Μέχρι στιγμής, οι δοκιμές έχουν επικεντρωθεί κυρίως στις επιδράσεις της βιταμίνης Ε στην ΟΑ. Μια συστηματική ανασκόπηση των δοκιμών έχει ερευνήσει και τα τρία θρεπτικά συστατικά, αν και επτά από τις εννέα μελέτες που περιλαμβάνονται ήταν δοκιμές με βιταμίνη Ε. Τα ευρήματα ήταν αντιφατικά, με μόνο δύο σύντομες δοκιμές που υποδείκνυαν θετική επίδραση της βιταμίνης Ε. Παρόλο που η συμπλήρωση με βιταμίνη C φάνηκε να μειώνει τον πόνο της ΟΑ, αυτή η επίδραση δεν αναπαράχθηκε σε άλλες δοκιμές. Μια πιο πρόσφατη δοκιμή συμπλήρωσης με βιταμίνη Ε (200 mg/ημέρα) σε ΟΑ του γόνατος βρήκε ουσιαστικό όφελος στον πόνο και σημαντική αύξηση των επιπέδων κυκλοφορούντων αντιοξειδωτικών ενζύμων. Μέχρι στιγμής, καμία μελέτη δεν έχει ερευνήσει αποκλειστικά τη συμπλήρωση με βιταμίνη Α στην ΟΑ, αν και όταν συνδυάζεται (σαν β-καροτένιο) με βιταμίνες C, Ε και σελήνιο, δεν παρατηρήθηκε κανένα αποτέλεσμα. Δυστυχώς, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες ήταν χαμηλής ποιότητας, με ποικίλες διαφορές στη διάρκεια, στο μέγεθος του δείγματος, στα αποτελέσματα μέτρησης, στη δόση του συμπληρώματος και στη μορφή του. Προς το παρόν, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να δείξουν όφελος από τη συμπλήρωση με αντιοξειδωτικά στην ΟΑ. Ωστόσο, για τη γενική υγεία, οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν μια υγιεινή διατροφή που περιλαμβάνει επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών.

3.4: Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος, που χαρακτηρίζεται από προσβολή των αρθρώσεων καθώς και από συστηματικά χαρακτηριστικά. Η παγκόσμια επικράτηση της νόσου υπολογίζεται περίπου στο 1-2%, με μεγάλη διακύμανση μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν κατά τη διάρκεια της παθογένεσης της ΡΑ, μιας διαδικασίας πολλαπλών σταδίων που ξεκινά χρόνια πριν από την κλινική εμφάνιση της νόσου (Gioia C., 2020). Ο πιο σχετικός γενετικός τύπος κινδύνου που σχετίζεται με τη ΡΑ βρίσκεται στον σημείο που κωδικοποιεί το μόριο HLA τάξης II (χρωμοσωμική θέση 6p21.3). Αρκετά αλληλόμορφα HLA-DRB1, που κωδικοποιούν μια κοινή αλληλουχία αμινοξέων στη θέση 70-74 στην τρίτη περιοχή της αλυσίδας DRβ1, το λεγόμενο «κοινό επίτοπο (SE)», έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο οροθετικής ΡΑ (Hetland ML, 2010). Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε διάρρηξη της ανοσοανεκτικότητας στα αυτοαντιγόνα. Αρκετοί περιβαλλοντικοί

παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η σκόνη, η διατροφή και οι λοιμώξεις, συμβάλλουν στην ανάπτυξη συστηματικής αυτό-ανοσίας και εμφάνισης αυτοαντισωμάτων χρόνια πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η διατροφή και τα θρεπτικά συστατικά έχουν λάβει μεγάλη προσοχή ως πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου. Αν και μια σειρά από μελέτες πρότειναν συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών συνηθειών, κυρίως όσον αφορά την πρόσληψη φρούτων, λαχανικών ή κρέατος και την ανάπτυξη της νόσου, τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι ασαφή. Τα τελευταία χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τον ρόλο της διατροφής και των θρεπτικών συστατικών ως πιθανά εργαλεία για την πρόληψη και τη διαχείριση της ΡΑ. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ), μαζί με γενετικούς και άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής, θα μπορούσε να εξηγήσει τη χαμηλότερη επίπτωση της ΡΑ στη Νότια Ευρώπη (0,3–0,7%) σε σύγκριση με τη Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική (0,5–1,1%) (Gioia C., 2020).

3.4.1 Διατροφικά μοτίβα και συστατικά που επιδρούν θετικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μεσογειακή Διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην κατανάλωση τροφών που προέρχονται από φυτικές πηγές με περιορισμένη κατανάλωση κρέατος. Η κύρια πηγή λιπαρών είναι οι μικρές ποσότητες κρασιού και ελαιολάδου. Ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής στις ρευματικές παθήσεις προέρχεται από τις αντιφλεγμονώδεις και προστατευτικές ιδιότητες των ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και βιταμινών (H, 2018). Τα συστατικά του ελαιολάδου όπως το ελαϊκό οξύ και η ελαιοκανθάλη έχουν φυσικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία για τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής στη ΡΑ. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει μείωση του πόνου και της δραστηριότητας της νόσου με τη μεσογειακή διατροφή στη ΡΑ. Σε μια τυχαioποιημένη δοκιμή 12 εβδομάδων σε 51 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η παρέμβαση μεσογειακής διαίτας έδειξε μείωση της δραστηριότητας της νόσου (μετρούμενη με τη Βαθμολογία Δραστηριότητας Νόσων 28 αρθρώσεων (DAS28)), βελτίωση της φυσικής λειτουργίας (Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας (HAQ)) και αυξημένη ζωτικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν εν μέρει να αποδοθούν σε τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά κατά τη διάρκεια της μεσογειακής διατροφής.

Φλαβονοειδή/ισοφλαβόνες

Τα φλαβονοειδή είναι μια ομάδα φαινολικών ενώσεων που είναι ευρέως διαδεδομένες στα φυτά και τους μύκητες. Οι αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των φλαβονοειδών εξηγούν το ρόλο αυτών των

παραγόντων στην αθηροσκλήρυνση, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Οι ακριβείς μηχανισμοί για τα οφέλη των φλαβονοειδών στη ΡΑ είναι ασαφείς. Η γενιστεΐνη, η κύρια δραστική ένωση της σόγιας, έχει αντιφλεγμονώδεις, αντι-αγγειογενετικές, αντιοξειδωτικές, ανοσοτροποποιητικές, ανακουφιστικές από τον πόνο, και προστατεύουν τις αρθρώσεις. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι η γενιστεΐνη είναι ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας για τη θεραπεία της ΡΑ. Η γενιστεΐνη αποδεικνύεται ότι αναστέλλει τον επαγόμενο από την IL-1β, TNF-α ή EGF πολλαπλασιασμό και την έκφραση της MMP-9 σε αρθρικά κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες της ΡΑ. Επιπλέον, η γενιστεΐνη αποδεικνύεται ότι αναστέλλει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στην ενεργοποίηση των ανθρώπινων μαστοκυττάρων μέσω της αναστολής της οδού ERK και βελτιώνει τη δραστηριότητα της παραοξονάσης ορού και τα λιπιδικά προφίλ σε αρουραίους (H, 2018).

Δίαιτες χωρίς γλουτένη

Η γλουτένη, ένα αντιγόνο που προέρχεται από το έντερο, είναι ένα ανοσολογικό έναυσμα για την κοιλιοκάκη και τη ΡΑ. Η συστηματική ανοσοαπόκριση στην κοιλιοκάκη μπορεί να κατευθύνεται προς άλλες θέσεις εκτός από το έντερο. Τα αντιγόνα που προέρχονται από το έντερο είναι οι βασικοί εκκινητές και οδηγοί της απουσίας ανοσίας στη ΡΑ. Αυτοί οι κοινοί ανοσολογικοί μηχανισμοί εξηγούν την ταυτόχρονη εμφάνιση κοιλιοκάκης και ΡΑ. Η δίαιτα χωρίς γλουτένη έχει συσχετιστεί με οφέλη σε ασθενείς με ΡΑ, αν και τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ασαφή. Η δίαιτα «vegan» χωρίς γλουτένη για 1 χρόνο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τα επίπεδα αντισωμάτων στη β-λακτοσφαιρίνη και τη γλοιαδίνη και τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε 66 ασθενείς με ΡΑ, μια vegan δίαιτα χωρίς γλουτένη έδειξε δυνητικά αθηροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων μειωμένων επιπέδων LDL και oxLDL και αύξηση φυσικά αθηροπροστατευτικά αντισώματα κατά της φωσφορυλοχολίνης (PhoC) (H, 2018).

Στοιχειώδης Διατροφή

Μια στοιχειώδης δίαιτα περιέχει αμινοξέα (χωρίς ολόκληρες πρωτεΐνες), μονο/δισακχαρίτες και τριγλυκερίδια μέσης/μακράς αλυσίδας. Αυτά συμπληρώνονται με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Σε μια πιλοτική μελέτη, 30 ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα κατανεμήθηκαν τυχαία σε 2 εβδομάδες θεραπείας με στοιχειώδη δίαιτα (n=21) ή δια στόματος πρεδνιζολόνη 15 mg/ημέρα (n=9). Σε αυτή τη μελέτη, η στοιχειώδης δίαιτα ήταν εξίσου αποτελεσματική με μια από του στόματος χορήγηση πρεδνιζολόνης 15 mg ημερησίως στη βελτίωση των υποκειμενικών κλινικών παραμέτρων στη ΡΑ, εκτός από τη βαθμολογία της διογκωμένης άρθρωσης. Βελτίωση μεγαλύτερη από 20% στην πρωινή δυσκαμψία, τον πόνο (βαθμολογία VAS) και τον αρθρικό δείκτη Ritchie σημειώθηκε στο 72%

της ομάδας της στοιχειώδους διατροφής και στο 78% της ομάδας της προδνιζολόνης. Ωστόσο, δεν επωφελούνται όλοι οι ασθενείς με τη στοιχειώδη δίαιτα και αυτό μπορεί να προορίζεται μόνο για επιλεγμένους ασθενείς με PA (H, 2018).

Vegan Διατροφή και Διατροφές Εξάλειψης Τροφών

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη της vegan διατροφής στη PA. Τα οφέλη της vegan διατροφής μπορεί να εξηγηθούν από τα αντιοξειδωτικά συστατικά, τους λακτοβάκιλλους και τις φυτικές ίνες και από πιθανές αλλαγές στην εντερική χλωρίδα. Σε μια μονή-τυφλή μελέτη διατροφικής παρέμβασης. 24 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PA ανέφεραν σημαντικές μειώσεις στα συμπτώματα με μια «vegan» δίαιτα 4 εβδομάδων, πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 10%). Στις 4 εβδομάδες, το βάρος ($p < 0,001$) και όλες οι μετρήσεις της συμπτωματολογίας της PA μειώθηκαν σημαντικά ($p < 0,05$), εκτός από τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας ($p > 0,05$). Δεν υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και στον παράγοντα PA, ενώ ο ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων παραμένει αμετάβλητος ($p > 0,05$). Σε μια μελέτη από τον Kjeldsen-Kragh (1999), οι ασθενείς ανατέθηκαν σε νηστεία ακολουθούμενη από «vegan» διατροφή. 12 από τους 27 ασθενείς στην πειραματική ομάδα δίαιτας εμφάνισαν σημαντική κλινική βελτίωση σε σύγκριση με μόνο 2 από τους 26 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ($P < 0,003$, ακριβής δοκιμή Fisher). Μετά τη μελέτη, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν έπειτα από 1 χρόνο. Οι ανταποκρινόμενοι στη δίαιτα συνέχισαν να είναι στατιστικά καλύτεροι από τους μη ανταποκρινόμενους στις κλινικές μεταβλητές (H, 2018).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την απόλυτη εξάλειψη των γαλακτοκομικών προϊόντων από τη διατροφή των ασθενών με PA, δεδομένου των καθιερωμένων οφελών των γαλακτοκομικών προϊόντων για την υγεία. Η πλήρης αποβολή των γαλακτοκομικών από τη διατροφή δεν συνιστάται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων στη PA. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία για τη συνέχιση της χρήσης γαλακτοκομικών προϊόντων. Ο Panush (1991) έδειξε προσωρινή βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα της PA με εξάλειψη και τροποποίηση της δίαιτας σε μια ελεγχόμενη μελέτη όπου μελετήθηκαν τα συμπτώματα που σχετίζονται με τις ευαισθησίες στα τρόφιμα. Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης, όταν οι ασθενείς ήταν νηστικοί ή σε αυστηρά περιορισμένη δίαιτα, τα συμπτώματα των ασθενών βελτιώθηκαν σημαντικά. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς επανεισήγαγαν γάλα στη δίαιτα, εμφανίστηκαν επεισόδια πόνου, πρησμένες και ευαίσθητες αρθρώσεις και δυσκαμψία.

Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Η μακροχρόνια πρόσληψη ψαριών και άλλων πηγών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας n-3 (n-3 PUFAs) έχει αναφερθεί ότι είναι προστατευτική για την ανάπτυξη PA. Σε μια προοπτική μελέτη σε 205 γυναίκες με ρευματοειδή

αρθρίτιδα, η διατροφική πρόσληψη n-3 PUFA μακράς αλυσίδας (>0,21 g/ημέρα) συσχετίστηκε με 35% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης PA σε σύγκριση με χαμηλότερη πρόσληψη. Η μακροχρόνια πρόσληψη σταθερά > 0,21 g/ημέρα συσχετίστηκε με 52% μειωμένο κίνδυνο και συσχετίστηκε σταθερή μακροχρόνια κατανάλωση (ψάρια \geq 1 μερίδα την εβδομάδα σε σύγκριση με <1). με 29% μείωση του κινδύνου. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο της συμπλήρωσης ω -3 PUFAs ως μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για τη βελτίωση των συμπτωμάτων, τον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων, τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας και την απαίτηση για μη στεροειδών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη PA. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων δοκιμών ελέγχου (n=717), τα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μείωσαν το επίπεδο λευκοτριενίου B4 και επίπεδα τριακυλογλυκερόλης στο αίμα (H, 2018).

Προβιοτικά

Τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν τον ρόλο των προβιοτικών ως συμπληρωματικής θεραπείας στη PA. Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή, 60 γυναίκες με PA έλαβαν *Lactobacillus casei* 01 ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε τον ρόλο του *Lactobacillus casei* 01 ως συμπληρωματικής θεραπείας για να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση των φλεγμονωδών κυτοκινών στη PA. Το συμπλήρωμα προβιοτικών μείωσε τα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό, τον αριθμό των τρυφερών και διογκωμένων αρθρώσεων, τον παγκόσμιο δείκτη υγείας και το DAS28 (P <0,05). Στο τέλος της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της παρέμβασης και των ομάδων εικονικού φαρμάκου για αλλαγές IL-10, IL-12 και TNF- α (P <0,05) υπέρ της προβιοτικής ομάδας. Η θεραπεία με προβιοτικά δεν συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές δεν έχουν αποδείξει καμία συνεπή και αξιοσημείωτη επίδραση στα μέτρα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή ή στα εργαστηριακά αποτελέσματα (H, 2018). Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε 60 ασθενείς με PA, η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων με *Lactobacillus casei* 01 δεν έδειξε βελτίωση στα λιπίδια του ορού. Σε άλλη μελέτη, ο *Lactobacillus casei* 01 δεν έδειξε σημαντική επίδραση στην οξειδωτική κατάσταση σε ασθενείς με PA που χαρακτηρίζεται από μηλονοδιαλδεΐδη ορού, ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, υπεροξειδική δισμουτάση ερυθροκυττάρων και καταλάση. Μια μετα-ανάλυση 9 μελετών (n=361), έδειξε μείωση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 με προβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου στη PA. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των προβιοτικών και του εικονικού φαρμάκου στη βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου. Η κλινική επίδραση των προβιοτικών στη PA παρέμεινε ασαφής. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι χρειαζόνταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υψηλής ποιότητας για να αποδειχθεί το αποτέλεσμα. Τα προβιοτικά αποτελούν μια ελκυστική θεραπευτική στρατηγική στη PA λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων με το μικροβίωμα, αλλά τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν με παρεμβατικές μελέτες. Πρόσφατες

μελέτες δείχνουν ότι συγκεκριμένα βακτήρια μπορεί να ωφελήσουν τους ασθενείς με ΡΑ. Σε μια μελέτη σε ποντίκια VDAQ η θεραπεία με *P. histicola* σε προφυλακτικά ή θεραπευτικά πρωτόκολλα έδειξε σημαντικά μειωμένη επίπτωση και σοβαρότητα της αρθρίτιδας σε σύγκριση με τους ελέγχους. Η μικροβιακή ρύθμιση του βλεννογόνου της αρθρίτιδας εξαρτιόταν από τη ρύθμιση από CD103+ δένδριτικά κύτταρα και μυελοκαταστολείς (CD11b+Gr-1+ κύτταρα) και από τη δημιουργία κυττάρων Treg (CD4+CD25+FoxP3+) στο έντερο, με αποτέλεσμα την καταστολή της απόκρισης των ειδικού-αντιγόνου Th17 και αυξημένη μεταγραφή της ιντερλευκίνης-10. Η θεραπεία με *P. histicola* οδήγησε σε μειωμένη εντερική διαπερατότητα αυξάνοντας την έκφραση των ενζύμων που παράγουν αντιμικροβιακά πεπτιδία καθώς και πρωτεΐνες στενής σύνδεσης (zonulaoccludens 1 και occludin). Ωστόσο, η έμφυτη ανοσολογική απόκριση μέσω του υποδοχέα τύπου Toll 4 (TLR-4) και Το TLR-9 δεν επηρεάστηκε σε ποντίκια που έλαβαν θεραπεία. Υπάρχουν ενδείξεις για αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου με δίαιτες. Σε μια ανάλυση δειγμάτων κοπράνων από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην εντερική χλωρίδα όταν οι ασθενείς άλλαξαν από στοιχειώδη σε vegan δίαιτα και για περιόδους με «vegan» και «lactovegetarian» δίαιτες. Η χλωρίδα των κοπράνων από ασθενείς με υψηλούς και χαμηλούς δείκτες βελτίωσης διέφερε σημαντικά μεταξύ τους στον 1 μήνα και στους 13 μήνες κατά τη διάρκεια της δίαιτας. Αυτό το εύρημα της συσχέτισης μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και της δραστηριότητας της νόσου μπορεί να έχει επιπτώσεις στην κατανόησή μας για το πώς η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη ΡΑ (H, 2018).

Αλκοόλ και ΡΑ

Η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου στη ΡΑ. Το αλκοόλ έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το DAS28-CRP, την οπτική αναλογική κλίμακα του πόνου (VAS), το τροποποιημένο δείκτη HAQ (Healthcare Access and Quality index) και τη ραδιογραφική βλάβη (βαθμολογία Larsen) στη ΡΑ. Παρόμοιες συσχετίσεις αναφέρθηκαν σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 615 ασθενείς με ΡΑ. Αντίθετα, σε 386 ασθενείς από την μελέτη κοόρτης του προγράμματος παρέμβασης Västerbotten (VIP), το αλκοόλ δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο ΡΑ. Οι κίνδυνοι για τοξικότητα στο ήπαρ λόγω του αλκοόλ μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, η εβδομαδιαία κατανάλωση αλκοόλ <14 μονάδων δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τρανσαμινιτιδας σε αυτούς τους ασθενείς. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πρέπει να εξαλείφουν ή να περιορίζουν την κατανάλωση αλκοόλ σε πολύ μικρές ποσότητες. Το όφελος και η ασφάλεια της μέτριας πρόσληψης αλκοόλ πρέπει να αξιολογούνται σε κλινικές μελέτες (H, 2018).

Συμπληρώματα βιταμίνης D

Η σχέση της βιταμίνης D και της PA είναι πολύπλοκη καθώς η βιταμίνη έχει αποδεδειγμένο ρόλο στο ανοσολογικό περιβάλλον στην παθοφυσιολογία της PA. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή σε ασθενείς με PA. Η Μελέτη COMORA επιβεβαίωσε τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στη PA (n=1413, 15 χώρες) σε διαφορετικές χώρες και σε διαφορετικά γεωγραφικά πλάτη. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου και δόση κορτικοστεροειδών και συννοσηρότητες στη PA. Ωστόσο, τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν έχουν τροποποιητική επίδραση της νόσου στη PA. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με εικονικό φάρμακο, 12 εβδομάδων 25-υδροξυ βιταμίνης D 50.000 IU εβδομαδιαία έναντι εικονικού φαρμάκου (n=117) στη PA, η λήψη συμπληρωμάτων με βιταμίνη D δεν επηρέασε τη δραστηριότητα της νόσου στη PA. Η βιταμίνη D έχει ισχυρά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα πιθανώς λόγω της καταστολής των T κυττάρων IL-17+ και IFNγ+ που εμπλέκονται στην PA. Ωστόσο, τα T κύτταρα στο αρθρικό υγρό στη PA έχουν δείξει μειωμένη ευαισθησία στη βιταμίνη D. Η αποκατάσταση της απόκρισης στη βιταμίνη D στα T κύτταρα μνήμης στο αρθρικό υγρό αντιπροσωπεύει μια πιθανή στρατηγική θεραπείας που πρέπει να διερευνηθεί στη PA. Οι ασθενείς με ενεργή PA υπό θεραπεία με στεροειδή μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άγχους και της κατάθλιψης (H, 2018).

Άλλα συμπληρώματα

Ο σίδηρος παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού και η ανεπάρκεια σιδήρου και η αναιμία μπορεί να παρεμποδίσουν την ανοσολογική ισορροπία στη PA. Οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις της προφλεγμονώδους κυτοκίνης, της ιντερλευκίνης IL-6, της ρυθμιστικής ορμόνης σιδήρου, της πρωτεΐνης hepcidin και του εξαγωγέα σιδήρου, της φεροπορτίνης, αποτελούν τη βάση της μειωμένης ομοιόστασης του σιδήρου στην αναιμία που σχετίζεται με φλεγμονή. Η διόρθωση της αναιμίας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις.

Αντιοξειδωτικά

Υπάρχει μια αξιοσημείωτη αύξηση του οξειδωτικού στρες στη PA. Οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αύξηση στον σχηματισμό αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, υπεροξείδωση λιπιδίων, οξείδωση πρωτεϊνών, βλάβη του DNA και μείωση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών συστημάτων άμυνας. Ωστόσο, υπάρχουν

αντικρουόμενα στοιχεία στη βιβλιογραφία για τα οφέλη των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων στη ΡΑ. Σε μια μελέτη σε 40 γυναίκες με ΡΑ, η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων με 50 μg σελήνιο, 8 mg ψευδάργυρου, 400 μg βιταμίνης Α, 125 mg βιταμίνης C και 40 mg βιταμίνης E βελτίωσε τα κλινικά αποτελέσματα και μείωσε το οξειδωτικό στρες στη ΡΑ. Σε αυτή τη μελέτη, υπήρξε σημαντική βελτίωση στη δραστηριότητα της νόσου αλλά όχι στον αριθμό των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων. Τα επίπεδα αντιοξειδωτικών στα ερυθροκύτταρα ήταν αυξημένα. Σε μια άλλη μελέτη, η λήψη συμπληρωμάτων με αντιοξειδωτικές βιταμίνες όπως η βιταμίνη Α και C ή με ιχνοστοιχεία όπως το σελήνιο και ο ψευδάργυρος δεν είχε αποδεδειγμένη επίδραση στη δραστηριότητα της νόσου στη ΡΑ. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων σεληνίου ορού και της ΡΑ. Τα επίπεδα χαλκού στον ορό έχουν αναφερθεί ότι συσχετίζονται θετικά με τη δραστηριότητα της νόσου στη ΡΑ. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης, ψευδαργύρου και σεληνίου στον ορό σχετίζονταν ανεξάρτητα με τον δείκτη δραστηριότητας της νόσου σε μια αξιολόγηση ιχνοστοιχείων σε 110 ασθενείς με ΡΑ (H, 2018).

Νηστεία στη ΡΑ

Μια καλά ισορροπημένη διατροφή είναι σημαντική για την κάλυψη των διατροφικών απαιτήσεων στη ΡΑ. Η μείωση του πόνου και της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει τεκμηριωθεί με τη νηστεία αν και η αναστροφή της ύφεσης είναι επίσης γνωστή μετά την επανάληψη των τακτικών διατροφικών συνηθειών. Τα οφέλη από τη νηστεία στη ΡΑ, εάν υπάρχουν, είναι παροδικά και μπορεί να μην έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη δραστηριότητα της νόσου.

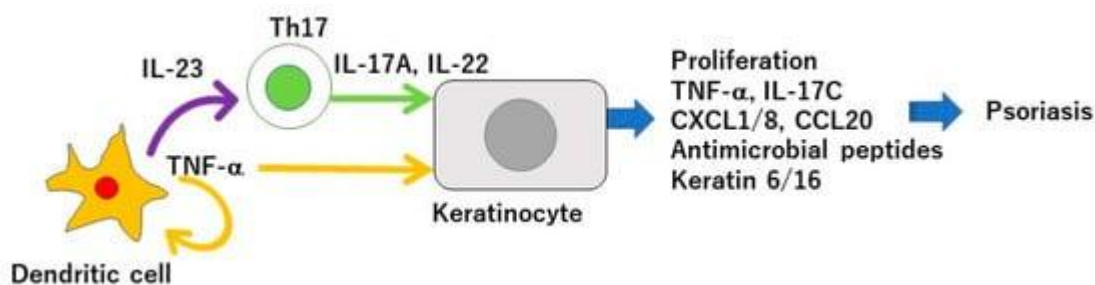
Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία έχει αναφερθεί ότι μειώνει τις πιθανότητες επίτευξης και διατήρησης ύφεσης στη ΡΑ. Σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους, οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΡΑ έχουν χειρότερες Βαθμολογίες Δραστηριότητας Νόσων ή Βαθμολογίες Δραστηριότητας Ασθένειας σε 28 αρθρώσεις, μετρήσεις τρυφερών αρθρώσεων, δείκτες φλεγμονής, βαθμολογίες συνολικής αξιολόγησης ασθενών, βαθμολογίες πόνου και βαθμολογίες φυσικής λειτουργίας. Αν και η παχυσαρκία δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα στη ΡΑ, οι παρεμβάσεις για την πρόληψη και την αναστροφή της παχυσαρκίας μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων και της ποιότητας ζωής στη ΡΑ. Τρόφιμα που συνδέονται με την παχυσαρκία, όπως η σόδα με ζάχαρη, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΡΑ. Σε σύγκριση με τη μη κατανάλωση σόδας με ζάχαρη ή <1 σόδα ανά μήνα, η κατανάλωση ≥ 1 σόδας με ζάχαρη την ημέρα έχει 63% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οροθετικής ΡΑ (H, 2018).

3.5 : Ψωρίαση

3.5.1 Επίδραση διατροφικών συνηθειών στην ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος η οποία χαρακτηρίζεται από τη δυσλειτουργία του άξονα του τεμαχισμού του νεκρωτικού φακέλου- α /ιντερλευκίνης-23/ιντερλευκίνης-17, και οδηγεί σε επιταχυνόμενη πληθυσμιογένεση και διαφοροποίηση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων (Kanda N., 2020). Οι ασθενείς με ψωρίαση συχνά συνδέονται με παχυσαρκία, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, καρδιαγγειακές νόσους ή φλεγμονώδεις νοσήματα του εντέρου. Εμφανίζουν συχνά μη ισορροπημένες διατροφικές συνήθειες, όπως υψηλή κατανάλωση λίπους και χαμηλή κατανάλωση ψαριού ή διατροφικών ινών. Τέτοιες διατροφικές συνήθειες ενδέχεται να σχετίζονται με την εμφάνιση και το βαθμό σοβαρότητας της ψωρίασης. Η διατροφή επηρεάζει την ανάπτυξη και την πρόοδο της ψωρίασης και των ασθενειών που συνδέονται με αυτή.



Εικόνα 8: Μηχανισμός Ψωρίασης

Λίπη

Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs)

Τα SFAs, όπως το παλμιτικό οξύ ή το στεαρικό οξύ, περιέχονται σε μεγάλες ποσότητες στο βούτυρο και το κόκκινο κρέας. Η αυξημένη κατανάλωση των SFAs αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία ή καρδιαγγειακές νόσους. Η υψηλή περιεκτικότητα σε SFAs σε δίαιτα πλούσια σε λίπη επιδεινώνει την ψωριασική δερματίτιδα που προκαλείται από IMQ σε ποντίκια. Τα SFAs ενεργοποιούν τον NLRP3 (πυρηνικός παράγοντας σύνδεσης νουκλεοτιδίων, με πλούσιες επαναλήψεις λευκίνες, περιέχοντας περιοχή πυρίνη) που περιέχει φλεγμονήσιμο πυρίνη-3 (NLRP3) η οποία παράγει ενεργό IL-1 β και IL-18 σε CD11c+. Το αυξημένο IL-1 β ενισχύει την έκφραση της CCL20 στην επιδερμίδα, οδηγώντας στην επισκόπηση κυττάρων Th17 και $\gamma\delta$ T17 στις θεραπείες του δέρματος. Τα SFAs επιτελούν την έκφραση του επιδερμικού τύπου πρωτεΐνης συγκράτησης λιπιδίων (E-FABP), η οποία συντονίζει τη μεταφορά των λιπιδίων, και η E-FABP συνδέει περαιτέρω την ενεργοποίηση του NLRP3-ASC-Caspase-1 inflammasome

στους CD11c⁺ μακροφάγους. Τα SFAs επιδρούν επίσης σε κερατινοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, και προκαλούν την έκφραση της CCL20, που μπορεί να πρόσλαμβάνει τα κύτταρα Th17 και γδT17 της ψωρασιακής δερματίτιδα που προκαλείται από το IMQ (Kanda N., 2020).

Σύντομα αλυσιδωτά λιπαρά οξέα (SCFAs)

Τα SCFAs αποτελούν τα προϊόντα ζύμωσης της διατροφικής ίνας στο παχύ έντερο και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, φθάνοντας στα όργανα έξω από τα έντερα, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος. Τα SCFAs, όπως το βουτυρικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το οξικό οξύ, ρυθμίζουν τη φλεγμονή στα έντερα. Φυτοκομικά στοιχεία του δέρματος, όπως το *Cutibacterium acnes*, παράγουν επίσης SCFAs, τα οποία ενδέχεται επίσης να έχουν ίδιο ρόλο. Τα SCFAs δρουν μέσω των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G (GPCRs) GPR109a, GPR41 ή GPR43 και να προάγουν τη δραστηριότητα των κυττάρων ρυθμιστικών T (Tregs) τα οποία μειώνουν τη ψωρίαση. Τα SCFAs δρουν στα DCs του εντέρου μέσω του GPR109a και ενεργοποιούν την έκφραση IL-23 και την έκφραση αντι-φλεγμονώδων γονιδίων. Κυρίως το βουτυρικό οξύ, προάγουν τη διαφοροποίηση των Tregs του θυμού προάγοντας την έκφραση ενός παράγοντα μεταγεννητικής αυτοανοσίας (Aire) στα επιθηλίδια των επιθηλιακών κυττάρων μέσω του GPR41 (Kanda N., 2020). Τα SCFAs επίσης διεγείρουν τη διαφοροποίηση των naïve CD4⁺ T κυττάρων σε περιφερικά Tregs μέσω της ακετυλοπίνης της ιστονίου H3 του γονιδίου Foxp3 με την αναστολή της ιστονικής ακετυλοπίνης. Η τοπική εφαρμογή του βουτυρικού νατρίου στη ψωρασιακή δερματίτιδα που προκαλείται από IMQ μείωσε τη φλεγμονή, ρύθμιζε την έκφραση IL-17 και ενίσχυσε τα μεταγραφικά IL-10 και Foxp3. Οι Tregs που απομονώνονται από το αίμα των ασθενών με ψωρίαση μειώνονταν στην κατασταλτική τους δραστηριότητα, κάτι που φαινόταν να φέρνεται στα φυσιολογικά επίπεδα με το βουτυρικό νάτριο. Η ανάλυση ex vivo έδειξε ότι το βουτυρικό νάτριο αποκαθιστά το μειωμένο αριθμό των Treg, την έκφραση του IL-10 και του Foxp3, καθώς και τη φυσιολογικά ενισχυμένη έκφραση του IL-17 και IL-6 σε ελλειπτικά δέρματα ασθενών με ψωρίαση. Το δερματικό και το μη-δερματικό δέρμα με ψωρίαση έδειξαν μειωμένη έκφραση των GPR109a και GPR43 στα κερατινοκύτταρα σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα ελέγχου. Η μειωμένη έκφραση και των δύο υποδοχέων αποκαταστάθηκε με την τοπική εφαρμογή του βουτυρικού νατρίου. Το βουτυρικό νάτριο επίσης ενίσχυσε την τελική διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και μείωσε την πρόληψη τους μέσω της αναστολής της ιστονικής ακετυλοπίνης. Συνεπώς, το βουτυρικό νάτριο αυξάνει στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα τα επίπεδα mRNA του φιλαγγρίνης και της τρανσγλουταμινάσης A, και προάγει τον σχηματισμό του κορνοειδούς περιβλήματος (Kanda N., 2020)

Υδατάνθρακες

Απλά Σάκχαρα

Η υπερβολική κατανάλωση απλών σακχάρων όπως η σακχαρόζη ενδέχεται να επιδεινώνει τη ψωρίαση. Τα ποντίκια που τρέφονται με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη έδειξαν αυξημένα επίπεδα IL-17F στον ορό σε σύγκριση με τα ποντίκια ελέγχου. Η υψηλή λήψη γλυκόζης στα ποντίκια επιδείνωσε το αυτοάνοσο κολίτιδα και την πειραματική αυτοάνοια εγκεφαλομυελίτιδα ενώ εκείνα που τρέφονται με δυτική διαίτα που περιέχει υψηλά επίπεδα λίπους και απλών σακχάρων για 12 έως 16 εβδομάδες επιδείνωσαν την αυτοπροκαλούμενη ψωρασιακή δερματίτιδα, ενώ η διαίτα υψηλή σε λίπος και χαμηλή σε σάκχαρα δεν το προκαλούσε. Τα ποντίκια που τρέφονται με δυτική διαίτα έδειξαν αυξημένη επιδερμική πάχυνση, αυξημένη έκφραση δεικτών νετροφίλων, Cxcl2, Ly6g mRNA, πρωτεΐνη Gr-1 και ανέπτυξαν περισσότερους Micro abscesses του Munro, καθώς και υψηλότερη έκφραση του NLRP3 και IL-1β ως αντίδραση στην IMQ. Τα ποντίκια που τρέφονται με διαίτα υψηλή σε λίπος και χαμηλή σε σάκχαρα έδειξαν αυξημένη λήψη βάρους, αλλά λιγότερη φλεγμονή σε αντίδραση στο IMQ από τα ποντίκια που τρέφονται με δυτική διαίτα. Εξάγεται το συμπέρασμα ,ότι η παχυσαρκία δεν είναι αρκετή ενώ η περιεκτικότητα σε σάκχαρα της δυτικής διαίτας είναι κρίσιμος παράγοντας για την ενίσχυση της δερματίτιδας (Kanda N., 2020).

Πολυσύνθετοι Υδατάνθρακες

Οι διατροφικές ίνες αντιπροσωπεύουν υδατάνθρακες που είναι ανθεκτικοί στην πέψη στο λεπτό έντερο και υφίστανται διάφορες βαθμίδες ζύμωσης στο παχύ έντερο. Αναφέρεται ότι η διατροφική συμπλήρωση με ίνες προκαλεί συστηματικά και εντερικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Η λήψη ινών έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των εντερικών νόσων και τη μείωση των επιπέδων φλεγμονώδους δείκτη όπως η πρωτεΐνη C-αντιδρώσης (CRP), IL-6 ή TNF-α, παράλληλα με την απώλεια βάρους. Δεδομένου ότι μια διαίτα πλούσια σε ίνες έχει χαμηλή πυκνότητα ενέργειας και η παχυσαρκία είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση χαμηλού βαθμού, τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα των διατροφικών ινών μπορεί να είναι μερικώς μέσω της απώλειας βάρους, και όχι μόνο. Οι διατροφικές ίνες, ιδιαίτερα το ανθεκτικό άμυλο, ζυμώνονται στο παχύ έντερο για να παράγουν SCFAs, τα οποία ενδέχεται να προάγουν τη δραστηριότητα των Tregs στο παχύ έντερο και επίσης στο δέρμα μέσω της κυκλοφορίας, οδηγώντας στον έλεγχο της φλεγμονής σε εντερικών νόσων ή ψωρίαση. Οι ίνες ενδέχεται επίσης να προάγουν την ανάπτυξη των βακτηρίων και να αυξήσουν την αντοχή στην κατοίκηση παθογόνων βακτηρίων, διορθώνοντας τη δυσβιοσύνθεση της εντερικής χλωρίδας. Η διαίτα πλούσια σε φυκοειδή, ίνες θαλάσσιας φύκιας, σε ποντίκια-μοντέλα ψωρίασης που προκαλούνται από μετάλλαξη Traf3ip2, βελτίωσε τα συμπτώματα της ψωρασιακής δερματίτιδας (Kanda N., 2020).

Βιταμίνη D

Υπάρχουν δύο τρόποι για την κάλυψη των αναγκών σε βιταμίνη D μέσω διατροφικής πρόσληψης και μέσω σύνθεσης στο δέρμα με έκθεση στον ήλιο. Οι πηγές τροφής βιταμίνης D περιλαμβάνουν ιχθυέλαιο, ξιφία, σολομό, τόνο, σαρδέλες, βοδινό ήπαρ, αυγό ή τυρί. Η ολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB) που προκαλεί την ελάχιστη ερυθρότητα για 15–20 λεπτά οδηγεί στην παραγωγή έως 10.000 IU βιταμίνης D, ενώ η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D για ενήλικες ≤ 70 ετών είναι 600 IU/ημέρα (Kanda N., 2020). Η επιδείνωση νοσημάτων όπως η ατοπική δερματίτιδα (AD) ή η ψωρίαση τον χειμώνα οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στη χαμηλή έκθεση στον ήλιο και τη συνεπακόλουθη χαμηλή παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα. Η θεραπευτική επίδραση της θεραπείας με UVB στη θεραπεία της ψωρίασης ενδέχεται να μεταδίδεται μέσω της σύνθεσης βιταμίνης D στο δέρμα. Η θεραπεία με UVB αύξησε τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στους ασθενείς με ψωρίαση παράλληλα με τη βελτίωση της νόσου. Η βιταμίνη D ενθαρρύνει τη σύνθεση της φιλαγγρίνης, και οι ασθενείς με AD συσχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο FLG. Υποστηρίζεται ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό είναι μειωμένα σε ασθενείς με ψωρίαση ή PSA σε σύγκριση με τους ελέγχους. Επιπλέον, η μειωμένη έκφραση της βιταμίνης D στο ψωριασικό δέρμα συσχετίζεται με τη μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών όπως κλαυδίνες, οκλουδίνες ή Zonula Occludens-1. Η βιταμίνη D αποτελεί βασικό ρυθμιστή της φλεγμονής διότι έχει την ιδιότητα να δρα στους μονοκύτταρους/μακροφάγους και να ρυθμίζει την παραγωγή τους των TNF- α , IL-1 β , IL-6 ή IL-8. Η βιταμίνη D επιβραδύνει τη διάκριση, ωρίμανση και αντιγονιστική παρουσίαση των DCs. Η βιταμίνη D επηρεάζει τη δυνατότητα των πλασμοκυττάρων DCs να επιδράσουν στον πληθυσμό T και την εκκρίσή της ενδοφερόνης- γ (IFN- γ). Επιπλέον, η βιταμίνη D ενισχύει την πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, μειώνει τον αριθμό και την παραγωγή IL-17A, IL-22 στα κύτταρα Th17 και τη δημιουργία των Tregs. Η βιταμίνη D δρα στα κερατινοκύτταρα και περιορίζει τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή των S100A7 και S100A15, τα οποία δρουν ως χημειοτακτικά. Η βιταμίνη D είναι αποτελεσματική για τη ψωρίαση καταστέλλει τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, τη διεύθυνση των κυττάρων Th17 και την έκφραση των IL-12/23 p40, IL-1 α , IL-1 β , ή TNF- α στα εσωτερικά δερματικά κατάλοιπα.

Βιταμίνη B12

Η βιταμίνη B12 εντοπίζεται άφθονα σε ψάρια/θαλάσσια φαγητά (κοχύλι, στρείδι, μύδι, ή αυγοτάραχο σολομού) ή στο ήπαρ (βοδινό, χοιρινό, ή κοτόπουλο). Η βιταμίνη B12 έχει την ιδιότητα να απομακρύνει τα οξειδία του αζώτου και τα ενεργά οξειδία, προστατεύοντας έτσι διάφορα κύτταρα από φλεγμονώδεις οξειδωτικούς και καταστέλλει την παραγωγή IL-6, IFN- γ , ή IL-1 β σε ανθρώπινα κύτταρα αίματος που προκαλούνται από φυτοαιμαγγλουτινίνη και κονκαναβαλίνη Α. Η βιταμίνη B12

καταστέλλει την ενεργοποίηση της NADPH οξειδωτικής στο πίσω μέρος του σπονδύλου των αρθρώσεων των αρουραίων, με αποτέλεσμα την καταστολή της φωσφορυλίωσης της NF-κB p65 και της παραγωγής της TNF-α και την επαναφορά της μειωμένης παραγωγής IL-10, παράλληλα με τη μείωση των μιτοχονδρίων στο ισχιακό νεύρο και την αποκατάσταση της μειωμένης παραγωγής ίνων νεύρων που προκαλείται από τη βινκριστίνη. Η τοπική εφαρμογή της βιταμίνης B12 δεν εμφανίζουν ιδιαίτερα την ψωρίαση (Kanda N., 2020).

Βιταμίνη A

Η βιταμίνη A (ρετινόλης) λαμβάνεται από το ήπαρ, τα ψάρια, τα αυγά ή το βούτυρο, ενώ η προβιταμίνη A, όπως η β-καροτίνη, που μετατρέπεται σε βιταμίνη A εντοπίζεται σε πράσινα/κίτρινα λαχανικά όπως οι καρότα ή τα σπανάκια. Η διατροφική βιταμίνη A απορροφάται στο έντερο, μεταφέρεται κυρίως στο ήπαρ, και σε μικρότερο βαθμό σε νεφρά και οστά. Τα περισσότερα από τα αποτελέσματα της βιταμίνης A εξαρτώνται από τους μεταβολίτες της, τα ρετινοϊκά οξέα (RAs) που δημιουργούνται μέσω ενδοκυτταρικού οξειδωτικού μεταβολισμού. Συνθετικές παράγωγοι της βιταμίνης A, όπως το ετρετινάτη ή το ακιτρετίνη, μετά από προφυλακτική χορήγηση απορροφώνται στο λεπτό έντερο, μεταφέρονται στο λίπος, το ήπαρ, τα έντερα, ή τα νεφρά και μεταβολίζονται στην ενεργή μορφή οξέων RAs. Οι ρετινοειδείς είναι υψηλά αποτελεσματικοί στη θεραπεία της ψωρίασης. Τα RAs δρουν μέσω των ρετινοειδών υποδοχέων και των υποδοχέων του X ρετινοειδούς στα κερατινοκύτταρα στα κηλίδες της ψωρίασης και φέρουν στα φυσιολογικά επίπεδα την υπερπληθυσμία και ενισχύοντας την μείωση της διαφοροποίησης. Τα RAs ενεργοποιούν την παραγωγή TNF-α και μειώνουν τα επίπεδα mRNA της ενεργοποίησης της οξείδωσης του αζώτου στα κερατινοκύτταρα. Τα RAs προκαλούν τη δημιουργία Tregs προκαλώντας την ιστονική ακετυλοποίηση του Foxp3 και την έκφραση της πρωτεΐνης Foxp3 σε CD4+ T κύτταρα που κατευθύνονται από DC του εντέρου μέσω της συνύπαρξης μέσω του CD28 και εξαρτώμενα από το TGF-β1. Η θεραπεία με ρετινοειδή ενδέχεται να συνδέεται με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, υπεροστόση ή καταγάλακτωση ιστών. Η διατροφική λήψη βιταμίνης A σε ασθενείς με PSA ήταν υψηλότερη από εκείνη σε ασθενείς με ψωρίαση χωρίς αρθρίτιδα σε μια ιαπωνική μελέτη. Η σχέση μεταξύ υψηλής πρόσληψης βιταμίνης A και της ανάπτυξης ή επιδείνωσης της PSA πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω για να προκύψουν έγκυρα συμπεράσματα (Kanda N., 2020).

3.6 : Covid-19

Η πανδημία της νόσου του συγκεκριμένου στελέχους κορωνοϊού (COVID-19), που προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο «κορωνοϊός 2» (SARS-CoV-2), έχει οδηγήσει σε υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Από τις 19 Δεκεμβρίου 2021, ο COVID-19 έχει επηρεάσει περισσότερους από 273 εκατομμύρια ανθρώπους και έχει οδηγήσει στο θάνατο πάνω από 5,3 εκατομμύρια

(Zhang JJ, 2023). Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική στα αρχικά στάδια, μέχρι την εμφάνιση σοβαρής πνευμονίας, δύσπνοιας, δυσλειτουργίας οργάνων, ακόμη και θανάτου. Παρόλο που μπορεί να προσβληθούν όλες οι ηλικίες, η λοίμωξη έχει μικρότερο κλινικό αντίκτυπο στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Τα περισσότερα μολυσμένα παιδιά φαίνεται να έχουν πιο ήπια πορεία και καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Καθώς εξελίχθηκε η πανδημία του COVID-19, οι λοιμώξεις, οι νοσηλείες και οι θάνατοι ποικίλλουν μεταξύ και εντός χωρών και περιοχών σε όλο τον κόσμο, δημιουργώντας ερωτήματα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου και τους προστατευτικούς παράγοντες για τον COVID-19. Με εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα σε όλο τον κόσμο, η πλήρης κατανόηση του κινδύνου και των προστατευτικών παραγόντων για τον COVID-19 θα είναι χρήσιμη για την πρόληψη της μόλυνσης της νόσου, της εξέλιξης και των δυσμενών εκβάσεων σε μολυσμένους ασθενείς. Με βάση τα τρέχοντα στοιχεία, οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του COVID-19 σε ενήλικες κυμαίνονται από δημογραφικούς παράγοντες, όπως μεγαλύτερη ηλικία, αρσενικό φύλο και εθνικότητα, έως την παρουσία υποκείμενων ασθενειών όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (Lu R., 2020). Ομοίως, έχει αναφερθεί ότι τα μικρότερα παιδιά και συγκεκριμένες συν-νοσηρότητες όπως η παχυσαρκία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης και δυνητικά πιο σοβαρές συνέπειες του COVID-19. Εκτός από αυτούς τους παράγοντες, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα του COVID-19 περιλαμβάνουν επίσης εργαστηριακούς δείκτες, επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και επιπλοκές. Αντίθετα, η υγιεινή διαίτα/διατροφή, το εμβόλιο για τον COVID-19 και ατοπικές καταστάσεις μπορεί να μας προστατεύουν από τη νόσο και να αποφύγουν την εξέλιξη και την κακή κλινική έκβαση (Wölfel R., 2020). Ο ρόλος των τρεχουσών θεραπευτικών θεραπειών για το COVID-19 και το άσθμα είναι ακόμα υπό συζήτηση. Παραμένουν σημαντικά ερωτήματα σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς (Zhang JJ, 2023).

3.6.1 Διατροφικοί συνδυασμοί και συστατικά που δρουν προστατευτικά στους ασθενείς με Covid-19

Διατροφικές στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη του COVID-19 και της επικίνδυνης πνευμονίας εξετάζονται συνεχώς. Δυστυχώς, όπως και στην περίπτωση των φαρμάκων, οι μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν επιβεβαιώσει πως κάποιο συγκεκριμένο συστατικό τροφής είναι αποτελεσματικό στην περίπτωση του COVID-19 (Skrajnowska D., 2021). Είναι γνωστό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα είναι το κλειδί για τη μείωση της σοβαρότητας του COVID-19 και ίσως ρυθμίζοντάς το με τον σωστό τρόπο είναι εφικτό να σωθούν ανθρώπινες ζωές με προληπτικά μέτρα. Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα θρεπτικά συστατικά μπορούν να διεγείρουν ευεργετικά την ανοσολογική απόκριση σε ασθενείς με διάφορες ασθένειες, όπως καρκίνο ή AIDS, και σε υγιή άτομα που διατρέχουν κίνδυνο ιογενών λοιμώξεων. Οι φυσικές ενώσεις αναγνωρίζονται ευρέως ως πολύτιμοι παράγοντες στην καταπολέμηση των ιών λόγω της δομικής ποικιλομορφίας και της ασφάλειάς τους. Πολλά προϊόντα που καταναλώνουν οι άνθρωποι και χρησιμοποιούνται στην

παραδοσιακή ιατρική έχει αποδειχθεί ότι περιέχουν ουσίες με αντιφλεγμονώδεις, αντιβακτηριδιακές και αντιακές ιδιότητες, πχ βιταμίνη C στα φρούτα ή στον χυμό από σμέουρα και σαμπούκο, εσπεριδίνη, καεμφερόλη και μεθυλογλυοξάλη στο μέλι, αλισίνη στο σκόρδο και στο κρεμμύδι, τζιντζερόλη στο τζίντζερ, κουρκουμίνη στον κουρκουμά και πιπερίνη στο μαύρο πιπέρι. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ισχυρά επιστημονικά στοιχεία, ούτε υπάρχουν συστηματικές ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας με μετα-αναλύσεις που να υποδεικνύουν ότι τα βότανα, τα μπαχαρικά, τα συστατικά τροφίμων που προάγουν την υγεία ή τα συμπληρώματα διατροφής εμποδίζουν τη μόλυνση με SARS-CoV-2, μετριάζουν τα συμπτώματα της COVID-19 ή μπορεί ακόμη και να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής «πνευμονίας COVID», της οξείας πνευμονικής ανεπάρκειας, μιας «καταιγίδας κυτοκινών», διαταραχών πήξης ή ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Με βάση τα διαθέσιμα *in vitro* στοιχεία, την καλύτερη κατανόηση της επιθετικότητας του COVID-19 και τα διαθέσιμα δεδομένα για άλλους ιούς, παρουσιάζονται προς εξέταση τα ακόλουθα θρεπτικά συστατικά καθώς και διατροφικές στρατηγικές:

Σαμπούκο (elderberries)

Ο σαμπούκος (*Sambucus nigra*) μπορεί να είναι χρήσιμος κατά του COVID-19 λόγω της ικανότητάς του να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα και να αναστέλλει την αναπαραγωγή ιών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπινου κορωνοϊού NL63 (HCoV-NL63), ο οποίος διαφέρει από τον COVID-19 αλλά ανήκει στην ίδια οικογένεια κορωνοϊών (Skrajnowska D., 2021). Θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο κατά το αρχικό στάδιο της μόλυνσης από κορωνοϊό ή για την πρόληψη της μόλυνσης. Αναστέλλοντας την αναπαραγωγή του ιού, ο σαμπούκος αυξάνει σημαντικά την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, TNF-α, IL-6 και IL-8), ιδιαίτερα του TNF-α, που ενισχύει την απόκριση των μακροφάγων σε μια μόλυνση από ιό. Μια ανασκόπηση από το Natural Standard Research Collaboration κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν στοιχεία επιπέδου Β που υποστηρίζουν τη χρήση σαμπούκου για τη θεραπεία της γρίπης, η οποία μπορεί να είναι ή να μην είναι σημαντική για την πρόληψη του COVID-19. Η τυπική δόση του εκχυλίσματος σαμπούκου 2:1 είναι 10–60 mL την ημέρα για τους ενήλικες και 5–30 mL την ημέρα για τα παιδιά.

LC-PUFA

Η έννοια της «καταιγίδας κυτοκινών» αναφέρεται σε μια αντίδραση του σώματος που εκδηλώνεται με αδυναμία να νικήσει τον ιό, έτσι ώστε να αρχίσει να παράγει τεράστιες ποσότητες αντισωμάτων, τα οποία επιτίθενται στα κύτταρα και τους ιστούς τους, αντί να καταπολεμούν μόνο το παθογόνο (Skrajnowska D., 2021). Ο Undurti N. Das έδειξε ότι τα ακόρεστα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 οξέα μπορεί να ρυθμίζουν τη φλεγμονή, ενώ οι ανεπάρκειες σε ακόρεστα λιπαρά οξέα, κυρίως EPA και DHA,

μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία κάποιου σε ιογενείς ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του νέου κορωνοϊού που προκαλεί COVID-19 . Τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα είναι υποστρώματα για την παραγωγή προφλεγμονωδών προσταγλανδινών και λευκοτριενών, τα οποία βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναλάβει τον έλεγχο της εισβολής των παθογόνων . Ο ρόλος των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων είναι να αναστέλλουν τις προφλεγμονώδεις διεργασίες και να καταστέλλουν την ανοσοαπόκριση, π.χ., προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Treg και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και μονοκύτταρων. Σε μια πιλοτική μελέτη, ο κίνδυνος θανάτου από COVID-19 για άτομα με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα στο αίμα ήταν τέσσερις φορές υψηλότερος από τον κίνδυνο για εκείνους με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Τα DHA και το EPA επιδεικνύουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και τόσο δια στόματος όσο και η ενδοφλέβια λήψη αυτών των οξέων μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στον COVID-19 και να βελτιώσει την διάγνωση των μολυσμένων ασθενών. Για τη μείωση του οξειδωτικού στρες και της συχνότητας του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και της σήψης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα μείγμα λιπαρών οξέων των ψαριών: εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA) + εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA). Στην περίπτωση της εντερικής σίτισης, συνιστώνται 500 mg EPA + DHA/ημέρα και στην περίπτωση παρεντερικής διατροφής, από 0,1 έως 0,2 g ανά kg/ημέρα.

Σελήνιο (selenium)

Το σελήνιο παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του αναπνευστικού συστήματος, ιδιαίτερα έναντι των ιογενών λοιμώξεων. Οι ανεπάρκειες σεληνίου στη διατροφή μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική απόκριση και την παθογένεια του ιού. Η χορήγηση σεληνίου σε συνδυασμό με το CoQ10 μειώνει τη μη ειδική φλεγμονώδη απόκριση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια. Όταν χορηγείται με ακετυλοκυστεΐνη, το σελήνιο βοηθά στην επίτευξη ενός φυσιολογικού επιπέδου ενδοκυτταρικής GSH (μειωμένης γλουταθειόνης), η οποία είναι υπεύθυνη για το βέλτιστο επίπεδο GPX (υπεροξειδάση γλουταθειόνης - ένα από τα ισχυρότερα αντιοξειδωτικά σεληνένζυμα). Το GPX μιμητικό ebselen (μια συνθετική ένωση σεληνίου) είναι ένας ισχυρός αναστολέας της κύριας πρωτεΐνης SARS-CoV-2. Ο ρόλος του σεληνίου στη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος συνδέεται με τις αντιοξειδωτικές του ιδιότητες και την ικανότητά του να αυξάνει την παραγωγή ιντερλευκίνης IL-2, η οποία εμφανίζει ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. δηλ. διεγείρει ή αναστέλλει τις ανοσολογικές αντιδράσεις ανάλογα με τις τρέχουσες ανάγκες. Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση των κατάλληλων δόσεων σεληνίου στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι σημαντική σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2, επειδή ρυθμίζει την έκκριση της IL-6, η οποία παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η χορήγηση σεληνίου συνιστάται σε δόσεις από 100 έως 200 µg την ημέρα (Skrajnowska D., 2021).

Βιταμίνη D

Οι υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν σε πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ρυθμίζουν την απόκριση σε ιογενείς ασθένειες των πνευμόνων. Η βιταμίνη D είναι επομένως ένας σημαντικός παράγοντας για την προστασία από μολυσματικές ασθένειες του αναπνευστικού και παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του COVID-19 (Skrainowska D., 2021). Έρευνες έχουν δείξει ότι το ποσοστό μόλυνσης είναι υψηλότερο σε χώρες με μεγαλύτερα γεωγραφικά πλάτη και/ή χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Σε μια άλλη μελέτη, από το Λος Άντζελες, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για θετικά τεστ COVID-19. Οι συγγραφείς μιας μελέτης από το Σινσινάτι βρήκαν σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της νοσηλείας, της σοβαρότητας της νόσου και του θανάτου μεταξύ των ασθενών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και σε εξειδικευμένες κλινικές. Σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D παρατηρείται συχνά σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση και φαίνεται να συνδέεται με κακή πρόγνωση. Συνδέεται με έξαρση της πνευμονίας, οδηγώντας σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με βλάβη στο αναπνευστικό επιθήλιο και υποξία.

Για την πρόληψη, συνιστάται η μακροχρόνια λήψη βιταμίνης D σε δόσεις ≤ 100 μg D3/ημέρα. Η βιταμίνη D διεγείρει και ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση και προστατεύει την ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό από ιογενείς λοιμώξεις. Η χοληκαλσιφερόλη ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση διαφοροποιώντας τα μονοκύτταρα σε μακροφάγα και αυξάνοντας τη χημειοτακτική και φαγοκυτταρική τους ικανότητα. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι εκθέτει τους ανθρώπους σε υψηλό κίνδυνο ιογενούς αναπνευστικής λοίμωξης. Επιπλέον, η βιταμίνη D ρυθμίζει τη λειτουργία των T κυττάρων, διεγείρει την παραγωγή αντιφλεγμονώδους IL-10, και μειώνει την παραγωγή της προφλεγμονώδους IL-1 β , IL-6, TNF- α , RANKL, COX-2 και νιτρικού οξειδίου. Με βάση τις πιο πρόσφατες επιστημονικές αναφορές, η λήψη συμπληρωμάτων από το στόμα με βιταμίνη D μπορεί όχι μόνο να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2, αλλά και να μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19. Πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι το επίπεδο της βιταμίνης D δεν επηρεάζει τον κίνδυνο μόλυνσης, αλλά ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέεται σημαντικά με πιο σοβαρή ασθένεια και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Χρησιμοποιήθηκαν προσομοιώσεις σε υπολογιστή για να δείξουν ότι και οι δύο μορφές βιταμίνης D (εργοκαλσιφερόλη και χοληκαλσιφερόλη), ρετινοειδών (παράγωγα βιταμίνης A) και στεροειδών «ταιριάζουν» στην πρωτεΐνη ακίδας (spike protein) του ιού. Η πρωτεΐνη ακίδας SARS-CoV-2 έχει αποδειχθεί ότι μεσολαβεί στην είσοδο στα ανθρώπινα κύτταρα δεσμεύοντας τον υποδοχέα ACE2.

Τα άτομα με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρού COVID-19 επειδή η χοληστερόλη συνδέεται με την πρωτεΐνη ακίδας (S) με τέτοιο τρόπο που εκθέτει τον τομέα δέσμευσης ACE2 (Hamming I., 2004). Είναι ενδιαφέρον ότι οι βιταμίνες A, D και K, το λινολενικό οξύ και το φάρμακο δεξαμεθαζόνη συνδέονται με την πρωτεΐνη S σε άλλη θέση, σταθεροποιώντας έτσι την κλειστή της διαμόρφωση (Skrainowska D., 2021). Αυτό σημαίνει ότι η περιοχή της πρωτεΐνης που είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση με τον υποδοχέα ACE2 δεν

εκτίθεται και ο κίνδυνος μόλυνσης μειώνεται. Στα παχύσαρκα άτομα, η συγκέντρωση της βιταμίνης D στο αίμα είναι μειωμένη (εναπόθεση στον λιπώδη ιστό) και όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο κίνδυνος σοβαρού COVID-19 είναι μεγαλύτερος. Στη συζήτηση για τη βιταμίνη D, θα πρέπει να υπάρχει κατά νου ότι η κύρια πηγή όλων των βιταμινών πρέπει να είναι η διατροφή. Μεταξύ των τροφίμων, η καλύτερη πηγή βιταμίνης D είναι τα λιπαρά ψάρια (κατά μέσο όρο 10 µg/100 g έναντι 0,4 µg/100 g στην περίπτωση των άπαχων ψαριών). Άλλα προϊόντα που παρέχουν βιταμίνη D περιλαμβάνουν τα αυγά (κατά μέσο όρο 0,8 µg σε ένα αυγό), τη μαργαρίνη και τα μικτά αλείμματα — στα οποία η προσθήκη βιταμίνης D είναι υποχρεωτική στην Πολωνία (μέγιστο 7,5 µg/100 g). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της χρήσης της βιταμίνης D για την πρόληψη και τη θεραπεία του COVID-19 δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστή. Η κατάσταση όσον αφορά τις επιστημονικές μελέτες σχετικά με αυτή τη λοίμωξη από βιταμίνη και κορωνοϊό είναι ιδιαίτερα δυναμική, με νέες ερευνητικές εργασίες να εμφανίζονται σχεδόν κάθε εβδομάδα. Στο τρέχον στάδιο της γνώσης, αν και ο προφανής ρόλος της βιταμίνης D στη μόλυνση από κορωνοϊό δεν έχει επιβεβαιωθεί, πιστεύεται ότι η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να έχει κλινικά οφέλη, αλλά θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε ελεγχόμενες νοσοκομειακές συνθήκες (για ασθενείς και ιατρικό προσωπικό) για να αυξήσει τη συγκέντρωση της βιταμίνης D για να ξεπεράσει ακόμη και τα 40 ng/mL. Ορισμένες εργασίες έχουν καταλήξει συνιστώντας ημερήσια πρόσληψη 2000–4000 IU βιταμίνης D για να επιτευχθεί συγκέντρωση 30 ng/mL για την πρόληψη της μόλυνσης και αναφέροντας ότι στους μολυσμένους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται μια δόση bolus (50.000–200.000 IU), μετά την οποία η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διατηρείται συγκέντρωση 40–60 ng/mL της βιταμίνης στο αίμα. Περαιτέρω μελέτες, ειδικά τυχαίοποιημένες δοκιμές, μπορεί να παρέχουν συγκεκριμένες πρακτικές λύσεις (Skrajnowska D., 2021).

Λαχανικά και Φρούτα

Σύμφωνα με τις γνωστές συστάσεις, το ήμισυ της καθημερινής διατροφής κάποιου πρέπει να αποτελείται από λαχανικά και φρούτα. Θα πρέπει να καταναλώνονται τουλάχιστον πέντε μερίδες φρούτων και λαχανικών κάθε μέρα, κυρίως λαχανικά (3-4 μερίδες λαχανικών και 1-2 μερίδες φρούτων). Στην ιδανική περίπτωση, θα πρέπει να έχουν διαφορετικά χρώματα και να είναι ακατέργαστα ή ελάχιστα επεξεργασμένα (Skrajnowska D., 2021). Αυτό μπορεί να συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 λόγω της παρουσίας αντικών και ανοσοδιεγερτικών ενώσεων σε αυτά τα τρόφιμα, ιδιαίτερα των φλαβονοειδών. Πολλά φλαβονοειδή έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη σηματοδότηση του φλεγμονώδους NLRP3 in vitro, μειώνοντας έτσι την έκφραση NFκB και έμμεσα την έκφραση των TNF-α, IL-6, IL-1β και IL-18.

Τα φλεγμονώδη είναι μια ομάδα ενδοκυτταρικών συμπλεγμάτων που περιέχονται στο κυτταρόπλασμα και αποτελούν ένα στοιχείο μη ειδικής ανοσίας. Είναι υπεύθυνα για την ανίχνευση μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με βλάβη (DAMP) και την παρουσία παθογόνων (μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με το παθογόνο (PAMP)) και

για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης NF-kB έχει πολλά στάδια. Κανονικά, το NF-kB είναι ανενεργό και αποκλείεται από πρωτεΐνες που αναστέλλουν το IκB. Ο ιός ενεργοποιεί το NF-kB, προκαλώντας αποικοδόμηση του IκB από την κινάση IκK. Το NF-kB εισέρχεται στον πυρήνα και επάγει τη μεταγραφή του DNA. Μόλις το NF-kB μετακινηθεί στον πυρήνα του κυττάρου, ο κορωνοϊός τον αναγκάζει να δεσμευτεί με το DNA και να ενεργοποιήσει τα γονίδια της φλεγμονώδους απόκρισης, προκαλώντας μια «καταιγίδα κυτοκινών»—δηλαδή υπερπαραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, IL-6 και TNF-α), μόρια (ICAM) και ένζυμα (COX-2)—το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μαζική μετανάστευση, διήθηση και συσσώρευση ανοσοκυττάρων στους ιστούς των πνευμόνων.

Ακολουθεί σοβαρή κυτταρική υποξία, η οποία προκαλεί βλάβη στους πνεύμονες. Επομένως, η αναστολή του NF-kB μπορεί να είναι ευεργετική για τον έλεγχο των φλεγμονωδών καταστάσεων. Μπορούν να γίνουν προσπάθειες αποκλεισμού του NF-kB με φυσικό τρόπο, χρησιμοποιώντας φλαβονοειδή όπως τα ακόλουθα (Skrajnowska D., 2021).

Η *γαλλική επιγαλλοκατεχίνη* (epigallocatechin gallate) και τα παράγωγά της επιγαλλοκατεχίνη, γαλλική επικατεχίνη και επικατεχίνη, που βρίσκονται στο πράσινο τσάι, παρουσιάζουν αντικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Πιθανότατα αναστέλλουν τα πρώιμα στάδια της μόλυνσης, δηλαδή την προσκόλληση, τη διείσδυση και τη σύντηξη της μεμβράνης, παρεμβαίνοντας στις πρωτεΐνες της ιικής μεμβράνης. Για να ενισχυθεί η ιοκτόνος δράση, δηλαδή η συγγένεια δέσμευσης της γαλλικής επιγαλλοκατεχίνης με τα ιικά σωματίδια, συνιστάται η χρήση ενός παραγώγου γαλλικής επιγαλλοκατεχίνης και ενός λιπαρού οξέος. Το λιπαρό οξύ στην ομάδα του φαινολικού υδροξυλίου θα πρέπει να αυξήσει τη διαπερατότητα των ιών και των κυτταρικών μεμβρανών.

Η *κερσετίνη* υπάρχει στο *ginkgo biloba* και σε φρούτα και λαχανικά όπως μήλα, μούρα, σταφύλια, κρεμμύδια, ασκαλώνια (shallots) και ντομάτες. Σε μια κλινική δοκιμή με ασθενείς με χρόνια συστηματική φλεγμονή (CSI) σε σταθερή στεφανιαία νόσο (CAD), η κερσετίνη εμφάνισε αντιφλεγμονώδη δράση με μειωμένους δείκτες CSI. Η κερσετίνη μείωσε την έκφραση γονιδίου και τα επίπεδα ορού της IL-1β, IL-6, IL-8 και TNF-α και τη μεταγραφική δραστηριότητα του NF-kB σε μονοπύρηνα κύτταρα αίματος. Οι δόσεις στη δοκιμή κυμαίνονταν από 100 έως 1000 mg/ημέρα, αλλά λόγω κακής βιοδιαθεσιμότητας (2–3%), συνιστώνται δόσεις 500–1000 mg/ημέρα. Πρέπει να τονιστεί ότι τόσο η κερσετίνη όσο και η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη δρουν ως αντιοξειδωτικά και μόρια σηματοδότησης και οι λειτουργίες πολλών ενζύμων που ενεργοποιούνται από πολυφαινολικές ενώσεις εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο. Τα φλαβονοειδή έχει επίσης αποδειχθεί ότι δρουν ως ιονοφόρα ψευδαργύρου, μεταφέροντας κατιόντα ψευδαργύρου μέσω της πλασματικής μεμβράνης. Θεωρητικά, αυτό θα μπορούσε να ενισχύσει τις αντικές επιδράσεις του ψευδαργύρου.

Το *baicalin* και το *wogonoside* βρίσκονται στο κινεζικό skullcap (*Scutellaria baicalensis georgi*). Αρκετές μελέτες έχουν βρει πολύ ελπιδοφόρες αντιυικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής NF-KB. Επιπλέον, η *baicalin* εμφανίζει ιοκτόνο δράση έναντι των εξωκυτταρικών ιικών σωματιδίων, η οποία είναι σημαντική για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρής νόσου (Skrajnowska D., 2021).

Η *λικουριτιγενίνη*, που υπάρχει στη γλυκόριζα *Glycyrrhiza glabra*, αναστέλλει τη φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από ένα αυξημένο επίπεδο γλυκόζης, μειώνοντας έτσι την έκφραση και την έκκριση της IL-6 και της IL-1β στα μεσαγγειακά κύτταρα των νεφρικών σπειραμάτων (renal glomeruli) (HBZY-1). Η *λικουριτιγενίνη* έχει επίσης αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών NF-κB που προκαλούνται από υπερβολική γλυκόζη. Οι ενώσεις που περιέχονται στη ρίζα του υγρού μπορεί να αναστέλλουν ενδεχομένως τους ιούς όπως HIV-1, HCV, HSV, EBV και κορωνοϊούς.

Η *μυρικετίνη*, η οποία βρίσκεται στις ντομάτες, τα πορτοκάλια, τους ξηρούς καρπούς και τα μούρα, αναστέλλει τον σχηματισμό του φλεγμονώδους σώματος NLRP3, το οποίο παίζει βασικό ρόλο στην έμφυτη ανοσολογική απόκριση και στην παθογένεση πολλών φλεγμονωδών ασθενειών. Μια *in vivo* μελέτη που χρησιμοποιεί μοντέλα σήψης σε ποντίκια που προκαλείται από λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και περιτονίτιδα που προκαλείται από στυπτηρία έδειξε ότι η *μυρικετίνη* αναστέλλει τον σχηματισμό του φλεγμονώδους NLRP3. Επιπλέον, λόγω των πλειοτροπικών ιδιοτήτων της *μυρικετίνης* (αντιφλεγμονώδες, αντιοξειδωτικό, αυτοφάγο και μείωση του σχηματισμού αμυλοειδών πλακών και φωσφορυλίωσης πρωτεΐνης), η *μυρικετίνη* είναι μια πολλά υποσχόμενη ένωση για τη θεραπεία του νευροεκφυλισμού του εγκεφάλου που προκαλείται από ισχαιμία και πλήρη άνοια (Skrajnowska D., 2021).

Η *κουρκουμίνη*, που βρίσκεται στο *Curcuma Longa*, δεν απορροφάται επαρκώς. Ακόμη και οι υψηλές δόσεις δεν προκαλούν σημαντική αύξηση στο επίπεδο του ορού. Ωστόσο, η χορήγηση μαζί με την πιπερίνη και το λίπος αυξάνει την εντερική του απορρόφηση. Αυτή η ουσία έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, καταστέλλει τις κυτοκίνες και μειώνοντας την έκφραση των ενζύμων COX-2 και INOS. Η *κουρκουμίνη* καταστέλλει επίσης την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 και IL-12. Ωστόσο, ο καλύτερος περιγραφόμενος αντιφλεγμονώδης μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της σηματοδότησης NF-KB. Η *κουρκουμίνη* έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την αποικοδόμηση της IKB και στη συνέχεια τη μετατόπιση του NF-KB πρωτεΐνης p65 στον πυρήνα. Η *κουρκουμίνη* εμποδίζει επίσης το σήμα που οδηγεί στην ενεργοποίηση του IKK.

Η *ρεσβερατρόλη* (που βρίσκεται στα μαύρα, κόκκινα και πράσινα σταφύλια, φράουλες, σμέουρα, μύρτιλλα, κράνμπερι και σταφίδες) παρουσιάζει

αντιφλεγμονώδη δράση. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η ρεσβερατρόλη αναστέλλει πιο αποτελεσματικά το NF-kB από τα γλυκοκορτικοστεροειδή ή τη δεξαμεθαζόνη. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ρεσβερατρόλης έχουν αποδειχθεί αρκετά ισχυρές ώστε να μειώνουν την έκφραση του ενζύμου COX-2, ακόμη και μετά τη χορήγηση ενός προφλεγμονώδους παράγοντα. Αυτό το αποτέλεσμα είναι μια αντανάκλαση της ικανότητας της ρεσβερατρόλης να αναστέλλει το NF-kB και έτσι να μειώνει την έκφραση προφλεγμονώδους γονιδίου (Skrajnowska D., 2021). Λόγω της ικανότητάς της να ρυθμίζει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τους παράγοντες που σχετίζονται με την διαδικασία της πήξης, η ρεσβερατρόλη φαίνεται να είναι ένας ελκυστικός φαρμακοθεραπευτικός παράγοντας για την καταπολέμηση του COVID-19. Θα μπορούσε να είναι μια βοηθητική θεραπεία και να ανακουφίσει τα συμπτώματα της θρόμβωσης και της συστηματικής φλεγμονής. Τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυτοκινών συχνά σχετίζονται με μη φυσιολογικές παραμέτρους πήξης σε ασθενείς με COVID-19. Αν και οι διαδικασίες με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) έχουν μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19, απαιτούνται πρόσθετες θεραπευτικές στρατηγικές. Μια πιθανή εναλλακτική είναι η χρήση φυσικών ενώσεων για την πρόληψη και τη μείωση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με προϋπάρχουσες καταστάσεις και συν-νοσηρότητες. Η ρεσβερατρόλη, λόγω των αντιπηκτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της, μπορεί να είναι ένα πολλά υποσχόμενο ανοσοενισχυτικό για την πρόληψη και τη θεραπεία του COVID-19.

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C συμμετέχει σε φυσιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την ανοσία και στη διαδικασία πήξης του αίματος, η οποία είναι σημαντική στην πορεία του COVID-19. Προκειμένου το σώμα να αμυνθεί έναντι των ιών, πρέπει να έχει επαρκή επίπεδα βιταμίνης C. Όπως τα φλαβονοειδή, το ασκορβικό οξύ αναστέλλει την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους NLRP3. Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η βιταμίνη C μειώνει τη συχνότητα, τη διάρκεια και τη σοβαρότητα του κοινού κρυολογήματος και τη συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας. Οι τυπικές ημερήσιες δόσεις βιταμίνης C κυμαίνονται από 500 έως 3000 mg και ακόμη υψηλότερες δόσεις χρησιμοποιούνται σε περιόδους οξείας μόλυνσης. Είναι θεωρητικά πιθανό η βιταμίνη C να επηρεάζει τον COVID-19. Σε μια κλινική δοκιμή, κατά τη διάρκεια της μόλυνσης με τον ιό Epstein-Barr (EBV), σημειώθηκαν μειωμένα επίπεδα αντισωμάτων IgG και IgM κατά του EBV κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας με βιταμίνη C. Στην περίπτωση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που προκλήθηκε από ρινοϊού/εντεροϊούς το 2017, η υψηλής δόσης ενδοφλέβια βιταμίνη C (HDIVC) συσχετίστηκε με ταχεία επίλυση της βλάβης των πνευμόνων. Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα ευεργετικά αποτελέσματα των υψηλών δόσεων βιταμίνης C για τη θεραπεία της πνευμονικής βλάβης, την ανακούφιση της σοβαρής σήψης και τη μείωση της διάρκειας παραμονής σε μονάδες εντατικής θεραπείας και της χορήγησης οξυγόνου με μηχανική υποστήριξη σε ασθενείς με ARDS. Άλλες μετα-αναλύσεις, ωστόσο, δεν έχουν βρει ότι η υψηλή δόση

ενδοφλέβιας βιταμίνης C (6 g/ημέρα) βελτιώνει την κατάσταση των ασθενών με COVID-19 (Skrajnowska D., 2021).

Μελατονίνη

Η χρήση μελατονίνης μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α , IL-1 β , IL-6 και IL-8) και να αυξήσει τα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, σταθεροποιώντας έτσι το έργο του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μελατονίνη βελτιώνει τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των T και B λεμφοκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων. Η μελατονίνη που παράγεται στους πνεύμονες μπορεί να είναι χρήσιμη για την καταπολέμηση του SARS-CoV-2. Όχι μόνο έχει ισχυρές προληπτικές ιδιότητες, αλλά αναστέλλει επίσης την εξάπλωση του κορωνοϊού στο σώμα, σύμφωνα με τα ευρήματα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Σάο Πάολο (USP). Οι ειδικοί προτείνουν ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή ενός φαρμάκου για τη θεραπεία του COVID-19. Η μελατονίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF κ B και βοηθά στην αναστολή των φλεγμονών του NLRP3, τα οποία συνδέονται με πνευμονική νόσο που προκαλείται από λοιμώξεις (Skrajnowska D., 2021).

Ο COVID-19 ενεργοποιεί τα NLRP3 και ενισχύει την επίδρασή τους, ενώ η μελατονίνη μειώνει τα επίπεδα έκφρασής τους και μειώνει σημαντικά τη διείσδυση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στους πνεύμονες. Η μείωση της παραγωγής μελατονίνης με την ηλικία είναι ένας από τους μηχανισμούς που εξηγούν γιατί τα παιδιά δεν έχουν έντονα συμπτώματα τόσο συχνά όσο οι μεγαλύτεροι. Ο μικρότερος σε διάρκεια ύπνος αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης για πολλές ασθένειες. Η έλλειψη ύπνου, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική στην περίπτωση του COVID-19, αυξάνει τα επίπεδα της μονοκίνης CXCL9 που προκαλείται από την ιντερφερόνη, η οποία αυξάνει τη διήθηση των λεμφοκυττάρων και εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του φλεγμονώδους NLRP3. Η μελατονίνη μειώνει επίσης την οξειδωτική βλάβη των πνευμόνων και τη «κινητοποίηση» φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων. Οι τυπικές δόσεις μελατονίνης ποικίλλουν ευρέως από 0,3 έως 20 mg (αυτή η τελευταία δόση εφαρμόζεται σε θεραπείες καρκίνου).

Ψευδάργυρος (Zn)

Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης επηρεάζοντας τη δραστηριότητα των λευκών αιμοσφαιρίων και των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ωρίμανσής τους, και έχει επίσης άμεσες αντικές επιδράσεις. Οι κορωνοϊοί φαίνεται να είναι ευαίσθητοι στην αντική δράση του ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος μπορεί να

αποτρέπει την είσοδο του κορωνοϊού στα κύτταρα και φαίνεται να μειώνει τη μολυσματικότητά του. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου προκαλεί δυσλειτουργική χυμική και κυτταρική ανοσία. Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ένα χαμηλό επίπεδο Zn (επίπεδο ορού < 0,7 mg/l) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πνευμονία. Μια μακροχρόνια ανεπάρκεια ψευδαργύρου επιδεινώνει τη φλεγμονή και τους βιοδείκτες της φλεγμονώδους κατάστασης. Η συνδυασμένη χορήγηση ψευδαργύρου και πυριθειόνης, ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις, ανέστειλε την αναπαραγωγή του κορωνοϊού SARS (SARS-CoV) *in vitro* αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της RNA πολυμεράσης. Κατά συνέπεια, η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την υπερδραστήρια φλεγμονώδη απόκριση που σχετίζεται με τον COVID-19, αλλά πιθανώς και τον ίδιο τον SARS-CoV-2. Μακροπρόθεσμα, συνιστάται η λήψη ≤ 25 mg/ημέρα, επειδή η υψηλή πρόσληψη ψευδαργύρου μπορεί να διαταράξει την ισορροπία του χαλκού. Η τυπική ημερήσια δόση ψευδαργύρου είναι 15–30 mg από παστίλιες, οι οποίες προστατεύουν άμεσα την ανώτερη αναπνευστική οδό. Η δοκιμή για τον προσδιορισμό του επιπέδου ψευδαργύρου πριν από τη λήψη συμπληρωμάτων είναι απαραίτητη (Skrajnowska D., 2021).

Προβιοτικά

Δεδομένου ότι ο SARS-CoV-2 έχει υποδοχείς στο εντερικό ενδοθήλιο, η λοίμωξη θα μειώσει την έκφραση του ACE2 στη γαστρεντερική οδό και επομένως με διάφορους μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε εντερική δυσβίωση. Ο αριθμός των υποδοχέων ACE-2 στο δωδεκαδάκτυλο αυξάνεται με την ηλικία, γεγονός που υποδηλώνει έναν πιθανό μηχανισμό εισόδου για τον SARS-CoV-2 και επιπτώσεις στη μολυσματικότητά του και στη σοβαρότητα του COVID-19 (Skrajnowska D., 2021). Η έρευνα ανίχνευσε τον ιό SARS-CoV-2 σε επιχρίσματα πρωκτού και δείγματα κοπράνων σε σχεδόν 50% των ασθενών με COVID-19, γεγονός που υποδηλώνει ότι το πεπτικό σύστημα μπορεί να είναι μια εξωπνευμονική θέση αναπαραγωγής και δραστηριότητας του ιού. Επιπλέον, ένα αυξημένο επίπεδο καλπροτεκτίνης έχει σημειωθεί στα κόπρανα ασθενών με COVID-19 με διάρροια, το οποίο είναι δείκτης της φλεγμονώδους απόκρισης στο έντερο. Κατά τη διάρκεια του COVID-19 σε ασθενείς σε σοβαρή/κρίσιμη κατάσταση υγείας, τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6, IL-10, IFN και TNF- α είναι αυξημένα. Λόγω της εντερικής δυσβίωσης κατά τη διάρκεια του COVID-19, οι πληθυσμοί των κοινών βακτηρίων έχει αποδειχθεί ότι αντικαθίστανται από παθογόνα είδη. Για παράδειγμα, υψηλότερα επίπεδα *Klebsiella*, *Streptococcus* και *Ruminococcus gnavus* σε ασθενείς με COVID-19 έχουν συσχετιστεί με αυξήσεις στα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών (IFN- γ και TNF- α), οδηγώντας σε καταγίδα κυτοκινών και ενεργοποίηση του Τα βοηθητικών κυττάρων (Th1). Πολλά παθογόνα έχουν ανιχνευθεί σε δείγματα κοπράνων από ασθενείς με COVID-19, συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelato clostridium*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae*. και προφλεγμονώδη βακτήρια, όπως *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*,

Streptococcus infantis και *Morganella morganii*.

Μια αλλοιωμένη σύνθεση εντερικών βακτηρίων λόγω εντερικής λοίμωξης μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής μας απόκρισης κατά τη διάρκεια του COVID-19, ειδικά δεδομένου ότι αυξημένη παρουσία *Actinomyces viscosus* πνευμονικής προέλευσης έχει επίσης ανιχνευθεί στο έντερο. Η επίδραση των εντέρων στο ανοσοποιητικό σύστημα και στον ίδιο τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου μπορεί να επηρεάσει έντονα την ταχύτητα ανάρρωσης από τον COVID-19. Δυστυχώς, ο COVID-19 στο έντερο μπορεί επίσης να έχει μακροπρόθεσμες συνέπειες για την υγεία, ειδικά επειδή η απώλεια χρήσιμων μικροβίων παραμένει στους περισσότερους ασθενείς παρά την αφαίρεση του SARS-CoV-2, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μόλυνση από SARS-CoV-2 ή/και η νοσηλεία μπορεί να περιλαμβάνει μακροπρόθεσμη επίδραση στο μικροβίωμα. Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες των επιδράσεων του SARS-CoV-2 στο εντερικό μικροβίωμα κατά τη διάρκεια και μετά τον COVID-19. Συγκεκριμένα, αξίζει να αναρωτηθεί κανείς εάν η χρήση προβιοτικών θα είχε οφέλη για την υγεία. Τα προβιοτικά είναι γνωστό ότι βοηθούν στην πρόληψη των γαστρεντερικών ασθενειών, της διάρροιας μετά από αντιβιοτική θεραπεία, της σήψης και της λοίμωξης της αναπνευστικής οδού (RTI). Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή έδειξε επίσης ότι σε ασθενείς με μηχανική παροχή οξυγόνου υπάρχουν πολύ λιγότερες περιπτώσεις πνευμονίας μετά από χορήγηση προβιοτικών (*Lactobacillus rhamnosus* GG ή ζωντανός *Bacillus subtilis*) σε σύγκριση με τους ελέγχους.

Μπορεί να υποθεθεί ότι η χορήγηση προβιοτικών θα προκαλούσε αλλαγές στην ισορροπία μεταξύ των κυττάρων Th1 και Th2 και έτσι θα μείωνε την καταγίδα κυτοκινών και τη σοβαρότητα του COVID-19 (Skrajnowska D., 2021). Ωστόσο, υπάρχει ανησυχία για την πιθανότητα ευκαιριακών λοιμώξεων από παθογόνους παράγοντες, ειδικά σε άτομα με συν-νοσηρότητες όπως ο καρκίνος, το σύνδρομο διαρρέοντος εντέρου ή ο διαβήτης, και σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων. Ορισμένα προβιοτικά στελέχη εκμεταλλεύονται την εξασθενημένη ανοσία για να μετατραπούν σε ευκαιριακά παθογόνα, προκαλώντας οξεία πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα ή σήψη. Υπάρχει ανάγκη για μελέτες που να περιλαμβάνουν τις επιπτώσεις τόσο της διατροφής όσο και των προβιοτικών στη σοβαρότητα του COVID-19.

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συμπεράσματα

Στόχος της πτυχιακής εργασίας ήταν η μελέτη του ανοσοποιητικού συστήματος, των θρεπτικών συστατικών καθώς και της σύνδεσης της διατροφής με διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Μέσω των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

Όσον αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα :

- Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί την άμυνα του οργανισμού σε παθογόνους μικροοργανισμούς
- Διαθέτει ειδικά κύτταρα που ενεργοποιούν την ανοσοβιολογική απόκριση (π.χ. T-λεμφοκύτταρα)

- Το οστό ανανεώνεται διαρκώς στους υγιείς ανθρώπους με τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος σε μεγάλο βαθμό.
- Τα κύτταρα ανοσοποιητικού και σκελετικού συστήματος προέρχονται από κοινά κύτταρα- προγόνους που κατοικούν σε ένα κοινό περιβάλλον που ονομάζεται οστεομυελικός χώρος.
- Παρόλο που ο ρόλος των ανοσοκυττάρων για την ρύθμιση της υγείας των οστών είναι ευρέως γνωστός, οι μοριακοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη ρύθμιση αυτή, δεν είναι πλήρως κατανοητοί και βρίσκονται σε πρώιμο ερευνητικό στάδιο.
- Η τροφική αλλεργία θεωρείται μια τροφική δυσανεξία που την προκαλεί ο ίδιος οργανισμός προς διάφορα τροφιμα όπως το γάλα, το αυγό, τα ψάρια και οι ξηροί καρποί

Όσον αφορά τα θρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα:

- Οι βιταμίνες A,C,E όπως και το σελήνιο ενισχύουν ιδιαίτερα το ανοσοποιητικό
- Οι πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και τα λιπίδια ενισχύουν τον οργανισμό με την απαραίτητη ενέργεια που χρειάζεται για να πραγματοποιήσει όλες τις διαδικασίες για την άμυνα του
- Τα προβιοτικά, πρεβιοτικά και τα συνβιοτικά παίζουν σπουδαίο ρόλο στην διατήρηση του εντερικού μικροβιώματος και ιδιαίτερα στην ισορροπία των δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών που εντοπίζονται στο συγκεκριμένο περιβάλλον.

Όσον αφορά τη συσχέτιση των διαταραχών του ανοσοποιητικού με τη διατροφή:

Καρκίνος:

- Η νηστεία καθίσταται ασφαλής και επαρκώς ανεκτή κατά τη διάρκεια των χημειοθεραπειών, μειώνοντας την κόπωση και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μείωση της τοξικότητας που προκαλείται από τις χημειοθεραπείες, αλλά διαπιστώθηκε βοηθητικός ρόλος στην μείωση των ζημιών στο DNA και σε μικρό βαθμό στην ανάκαμψή του μετά τη χημειοθεραπεία.
- Η κετογονική διαίτα, βάσει ερευνών σε ασθενείς με καρκίνο, έδειξε βελτίωση στην συναισθηματική λειτουργία, λιγότερες αϋπνίες και ελαττωμένες συχνές επιθυμίες για υδατάνθρακες και trans- λιπαρά. Όσον αφορά την επιβίωση από τον καρκίνο και την γενικότερη ποιότητα ζωής, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις και δεν υπήρξε διαφορά ως προς τις παρενέργειες από τις χημειοθεραπείες.
- Η πλειοψηφία των μελετών για την ολιγοθερμιδική διαίτα κατέληξε πως υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως ο περιορισμός των θερμίδων δύναται να καθυστερήσει την εμφάνιση καρκίνου σε μοντέλα καρκινογένεσης

μεταμόσχευσης. Παράλληλα, στοιχεία μελετών σε ποντικούς έδειξαν βελτίωση στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

- Παρατηρείται θετική σχέση της Μεσογειακής Διατροφής με την αντιμετώπιση του καρκίνου, λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών συστατικών της, καθώς και της υψηλής συγκέντρωσης σε πολυφαινόλες, που έχουν προστατευτική επίδραση στην καταπολέμηση της αλόγιστης κυτταρικής διαίρεσης και πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων.

Οστεοπόρωση:

- Έχει αποδειχθεί πως η Μεσογειακή Διατροφή έχει προστατευτική επίδραση τόσο κατά τη διάρκεια της νόσου, όσο και κατά την πρόληψή της, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα και μειώνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων.
- Όσον αφορά την Ασιατική Διατροφή, οι έρευνες καταλήγουν στο συμπέρασμα πως υπάρχει βελτίωση της υγείας των οστών, μείωση του ποσοστού των καταγμάτων, και ελαττώνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης, κυρίως στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση.
- Τα διαθέσιμα στοιχεία για την χορτοφαγική διατροφή, που είναι περιορισμένα ως τώρα, υποδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο χαμηλής οστικής πυκνότητας και καταγμάτων στους χορτοφάγους που αποκλείουν εντελώς τα ζωικά προϊόντα.

Οστεοαρθρίτιδα:

- Η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων όπως η θειική χονδροϊτίνη, θειική γλυκοζαμίνη, κολλαγόνο, υαλουρονικό οξύ, και το μεθυλοσουλφονυμεθάνιου, δρουν αποτελεσματικά στην βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και στην μείωση των φλεγμονωδών δεικτών.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Παρόλα τα αντικρουόμενα στοιχεία, με την Μεσογειακή Διατροφή έχει αναφερθεί μείωση του πόνου, καθώς και της δραστηριότητας της νόσου.
- Οι δίαιτες χωρίς γλουτένη ενώ έχουν συσχετιστεί με οφέλη και με μείωση της δραστηριότητας της νόσου στους ασθενείς, τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ασαφή.
- Όσον αφορά τις vegan διατροφές και διατροφές εξάλειψης ορισμένων τροφών, μια χορτοφαγική διατροφή στην οποία δεν εξαλείφονται τα γαλακτοκομικά προϊόντα, είναι ωφέλιμη μειώνοντας τα συμπτώματα της νόσου.
- Τα οφέλη της νηστείας είναι παροδικά και περιλαμβάνουν μείωση του πόνου και της φλεγμονής.

Ψωρίαση

- Η νόσος αυτή δημιουργεί εκζέματα στο δέρμα του ασθενούς τα οποία παρατηρήθηκε ότι ενισχύονται ιδιαίτερα από την κατανάλωση λιπών και σύνθετων υδατανθράκων

- Η βιταμίνη B12 βοηθάει ιδιαίτερα στην επούλωση των πληγών και την μείωση της αίσθησης κνησμού στην επιδερμίδα του ασθενή

Covid-19

- Δεν υπάρχουν ακόμα ισχυρά επιστημονικά δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι τα βότανα, τα μπαχαρικά, τα συστατικά των τροφίμων που προάγουν την υγεία ή και τα συμπληρώματα διατροφής, εμποδίζουν την μόλυνση με τον ιό SARS-CoV-2 ή μετριάζουν τα συμπτώματα της Covid -19.

Βιβλιογραφία

A. Colletti Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence [Article]. - 2021.

Barchitta M Maugeri A, Quattrocchi A, Agrifoglio O, Scalisi A, Agodi A. The Association of Dietary Patterns with High- Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross- Sectional Study in Italy. - 2018.

Black DM Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis.. - 2016.

Boden S. Myte R., Wennberg M., Harlid S., Johansson I., Shivappa N., Hébert J.R., Van Guelpen B., Nilsson L.M. The Inflammatory Potential of Diet in Determining Cancer Risk: A Prospective Investigation of Two Dietary Pattern Scores. - 2019.

C. Habich V. Burkart German Diabetes Clinic, German Diabetes Center, Leibniz Institute at the Heinrich- Heine- University of Dusseldorf. - 2010.

Cabral Guy A. Lipids as bioeffectors in the immune system [Article]. - 2005.

Carr. A.c. Maggini S. Vitamin C and Immune Function [Article]. - 2017.

Crawford C. Avula B., Lindsey A.T, Walter A., Katragunta K., Khan I.A, Deuster P.A. Analysis of Select Dietary Supplement Products Marketed to Support or Boost the Immune System. - 2008.

Dayong Wu Simin Nikbin Meydani Vitamine E, Immune Function, and Protection Against Infection [Article]. - 2019.

Gioia C. Lucchino B., Tarsitano M.G., Iannuccelli C., Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations [Article]. - 2020.

Grasseau A. Boudigou M., Le Pottier L. Innate B Cells: the archetype of Protective Immune Cells [Article]. - 2020.

H. Badsha Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity [Article]. - 2018.

Hamid Y. Dar Zaffar Azam, Rajaneesh, Anupam, Rajesh K. Mondal, Rupesh K. Srivastava Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system [Article]. - 2018.

Hamming I. Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis.. - 2004.

Hetland ML Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept or infliximab: result sfrom eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish D [Article]. - 2010.

Huang Z. Liu Y., Qi G., Brand D., Zheng S.G Role of Vitamine A in the Immune System [Article]. - 2018.

Janani Muthukumar Pavidharshini Selvasekaran, Monica Lokanadham, Ramalingam Chidambaram Food and food products associated with food allergy and fod antolerance [Article]. - 2020.

Kanda N. Hoashi T., Saeki H. Nutrition and Psoriasis [Article]. - 2020.

Kanis JA Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women . - 2019.

Lu R. Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: mplications for Virus Origins and Receptor Binding . - 2020.

Mentella MC Scaldaferrri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD Cancer and Mediterranean Diet: A Review [Article]. - 2019.

MN Weitzmann Bone and the Immune System [Article]. - 2017.

Munoz - Garach A Garcia- Fontana B, Munoz - Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis [Article]. - 2020.

O' Gara A. Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control [Article]. - 2004.

Peter R. Hoffmann Marla J. Berry The influence of selenium on immune responses. - 2010.

Plotti F Terranova C, Luvero D, Bartolone M, Messina G, Feole L, Cianci Scaletta G, Marchetti C, Di Donato V, Fagotti A, Scambia G, Benedetti Panici P, Angioli R Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment [Article]. - 2020.

R M Khadim F S Al - Fartusie Antioxidant vitamins and their effect on immune system [Article]. - 2020.

Ricceri F. Giraud M.T., Fasanelli F., Milanese D., Sciannameo V., Fiorini L., Sacerdote C. Diet and Endometrial Cancer: A Focus on the Role of Fruit and Vegetable Intake, Mediterranean Diet and Dietary Inflammatory Index in the Endometrial Cancer Risk. - 2017.

S. Myte R., Wennberg M., Harlid S., Johansson I., Shivappa N., Hébert J.R., Van Guelpen B., Nilsson L.M. The Inflammatory Potential of Diet in Determining Cancer Risk: A Prospective Investigation of Two Dietary Pattern Scores. - 2019.

Sally Thomas Heather Browne, Ali Mobasheri, Margaret P Rayman What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis ? [Article]. - 2018.

SD Mittelman The Role of Diet in Cancer Prevention and Chemotherapy Efficacy [Article]. - 2020.

Skrajnowska D. Brumer M., Kankowska S., Matysek M., Miazio N., Bobrowska-Korczak B. Covid-19: Diet Composition and Health [Article]. - 2021.

Van Doremalen N. Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 . - 2020.

Wang T He C. TNF- α and IL-6: The Link between Immune and Bone System [Article]. - 2020.

Wölfel R. Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. - 2020.

Yeşilyurt N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., Capasso R. Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation [Article]. - 2021.

Zhang JJ Dong X, Liu GH, Gao YD Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity and Mortality [Article]. - 2023.

H Badsha Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity [Article]. - 2018.