



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συμπληρώματα διατροφής που προκαλούν καρκίνο**

GRADUATE THESIS

**Dietary supplements that cause cancer**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ/NAME OF STUDENT

**Έλενα Ρουμελιώτη**

Elena Roumelioti

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Μαρία Τράπαλη**

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2021



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

## **Dietary supplements that cause cancer**

NAME OF STUDENT

Elena Roumelioti

62117063

ml17063@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Maria Trapali

SECOND SUPERVISOR

Christine Fountzoula

THIRD SUPERVISOR

Petros Karkalousos

AIGALEO 2021



## **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Έλενα Ρουμελιώτη του Φιλίππου, με αριθμό μητρώου 62117063 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

Όνομα φοιτήτριας

Έλενα Ρουμελιώτη

Υπογραφή φοιτήτριας



## **Ευχαριστίες**

Για την ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής θα ήθελα, προπάντων, να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα. Μαρία Τράπαλη για τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση σε όλη την πορεία συγγραφής της εργασίας. Επίσης, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, που στάθηκε στο πλευρό μου κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.



## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να μελετήσει τη σχέση μεταξύ δύο επίκαιρων ζητημάτων που αφορούν την υγεία του ανθρώπου, αυτής των συμπληρωμάτων διατροφής και την επίδρασή τους στα περιστατικά νόσησης από κάποιο τύπο καρκίνου. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης της πρόσφατης επιστημονικής έρευνας, η εργασία επιχειρεί να παρουσιάσει την εξέλιξη και τη γενικότερη χρήση των συμπληρωμάτων στη σύγχρονη κοινωνία, με στόχο να διερευνήσει τις συνθήκες υπό τις οποίες τα συμπληρώματα διατροφής και τα συστατικά τους έχουν συσχετιστεί με πιθανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και κακή πρόγνωση της νόσου. Καθώς ο καρκίνος αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου, έχει μεγάλη σημασία να αναδειχθεί η σχέση του με τα συμπληρώματα διατροφής, πολλά εκ των οποίων διατίθενται για ευρεία κατανάλωση σε ποικίλα σημεία πώλησης. Η ανάγκη προσεκτικής χρήσης των συμπληρωμάτων και της ασφαλούς χορήγησής τους, με γνώμονα τη διασφάλιση της υγείας με την αναγνώριση πιθανών κινδύνων, αποτελεί τον απώτερο στόχο αυτής της εργασίας.

Λέξεις κλειδιά:

συμπληρώματα διατροφής, καρκίνος, κίνδυνοι συμπληρωμάτων, κίνδυνος καρκίνου, υγεία, ασφάλεια

## **Abstract**

The purpose of this thesis is to study the relationship between two current issues concerning human health, that of dietary supplements and their impact on the incidence of any type of cancer. Using the method of reviewing recent scientific research, the thesis attempts to present the evolution and common use of supplements in modern society, with the aim of investigating the conditions under which dietary supplements and their ingredients have been associated with a possible increase in cancer risk and poor prognosis of the disease. As cancer is one of the most common causes of death, it is important to highlight its relationship with dietary supplements, many of which are widely available at various points of sale. The need for careful use of supplements and their safe administration, with a view to ensuring health by recognizing potential risks, is the ultimate goal of this work.

Key words: food supplements, dietary supplements, cancer, risk of supplements, trace elements, vitamins, herbal supplements



# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	v
Περίληψη.....	vii
Abstract .....	viii
Περιεχόμενα .....	ix
Συντομογραφίες.....	xi
Πρόλογος.....	1
1 Συμπληρώματα διατροφής .....	4
1.1 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής.....	4
1.1.1 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής στην Ευρώπη.....	4
1.1.2 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής .....	5
1.1.3 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής στην Ελλάδα .....	5
1.2 Νομοθεσία Για Τα Συμπληρώματα Διατροφής στην Ελλάδα .....	6
1.3 Μορφές Λήψης Συμπληρωμάτων.....	8
1.4 Κατηγορίες Συμπληρωμάτων .....	9
1.4.1 Βιταμίνες .....	9
1.4.2 Ιχνοστοιχεία.....	11
1.4.3 Φυτικά Συστατικά .....	12
1.4.4 Αμινοξέα.....	13
1.4.5 Ένζυμα και εκχυλίσματα .....	14
2 Καρκίνος .....	15
2.1 Γενικά .....	15
2.2 Καρκινογένεση .....	16
2.3 Αίτια Καρκίνου.....	18
2.4 Ταξινόμηση Καρκίνου.....	22
2.5 Συχνότητα Καρκίνων.....	24
2.5.1 Καρκίνος του Μαστού.....	24
2.5.2 Καρκίνος του Πνεύμονα.....	25
2.5.3 Καρκίνος του Προστάτη.....	27
2.5.4 Καρκίνος του Δέρματος πλην του Μελανώματος.....	28
2.5.5 Καρκίνος του Παχέος Εντέρου.....	28
2.6 Θεραπεία Καρκίνου .....	29
3 Συμπληρώματα διατροφής που προκαλούν καρκίνο .....	33
3.1 Συμπληρώματα Βιταμινών .....	33
3.1.1 Β-καροτένιο .....	33
3.1.2 Βιταμίνη Β.....	37

3.1.3	Βιταμίνη Ε .....	41
3.1.4	Φολικό Οξύ.....	45
3.1.5	Λιπαρά Οξέα.....	50
3.2	Ιχνοστοιχεία .....	53
3.2.1	Σελήνιο .....	53
3.2.2	Σίδηρος .....	55
3.3	Φυτικά Συμπληρώματα.....	56
3.3.1	Αλκαλοειδή Πυρρολιζιδίνης .....	58
3.3.2	Αλκενυλοβενζόλιο.....	61
3.3.3	Αριστολογικά Οξέα .....	64
3.3.4	Κουμαρίνη .....	67
3.3.5	Συμπληρώματα Σόγιας .....	70
3.3.6	Συμπληρώματα πράσινου τσαγιού .....	74
	Συμπεράσματα.....	76
	Βιβλιογραφία.....	79
	Πηγές Εικόνων .....	89

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
F.D.A.	Food and Drug Administration	Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων
D.S.H.E.A.	Dietary Supplements of Health and Educational Act	Συμπληρώματα διατροφής για την Υγεία και την Εκπαίδευση
W.H.O.	World Health Administration	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
D.N.A.	Deoxyribonucleic acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
R.N.A.	Ribonucleic acid	Ριβονουκλεϊκό οξύ
BRCA1	Breast cancer 1	Γονίδιο του καρκίνου του μαστού 1
BRCA2	Breast cancer 2	Γονίδιο του καρκίνου του μαστού 2
R.O.S.	Reactive Oxygen Species	Αντιδραστικά Είδη Οξυγόνου
S.E.R.M.	Selective Estrogen Response Modulators	Επιλεκτικοί Τροποποιητές των Οιστογονικών Υποδοχέων
R.C.T.	Randomized Controlled Trial	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή
F.S.A.	Food Standards Agency	Υπηρεσία για τα Πρότυπα Τροφίμων
C.O.M.A.	Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy	Επιτροπή Ιατρικών Πτυχών της Πολιτικής Τροφίμων και Διατροφής
DIRA S3	Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist, family 3	Ανεπάρκεια του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 της οικογένειας 3
N.O.D.A.L.	Nodal growth differentiation factor	Παράγοντας διαφοροποίησης της ανάπτυξης
TGF beta	Transforming growth factor beta	Αυξητικός παράγοντας β
P.U.F.A.	Dietary polyunsaturated fatty acids	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
ALA	Alpha lipoic acid	Αλφα-λιπολениκό οξύ
LA	Lipoic acid	Λινολεϊκό οξύ
E.F.S.A.	European Food Safety Authority	Επιστημονική Επιτροπή Ευρωπαϊκής Ένωσης για την Ασφάλεια των Τροφίμων
CYP450	Cytochromes P450	Κυτόχρωμα P450
CYP2B6	Cytochromes P450 Family 2 Subfamily B Member 6	Κυτόχρωμα P450 Οικογένειας 2 Υποοικογένειας B Μέλος 6
CYP3A4	Cytochromes P450 Family 3 Subfamily A Member 4	Κυτόχρωμα P450 Οικογένειας 3 Υποοικογένειας A Μέλος 4
I.A.R.C.	International Agency for Research on Cancer	Διεθνής Έρευνα για τον Καρκίνο
CYP2A6	Cytochromes P450 Family 2 Subfamily A Member 6	Κυτόχρωμα P450 Οικογένειας 2 Υποοικογένειας A Μέλος 6

GSH	Glutathione	Γλουταθειόνη
MCF-7	Michigan Cancer Foundation 7	Καρκινικό Ίδρυμα Μίσιγκαν 7
PSA	Prostate specific antigen	Ειδικό προστατευτικό αντιγόνο του Προστάτη
EGCG	Epigallocatechin gallate	Γαλλική επιγαλλοκατεχίνη 3
SOD	Superoxide dismutases	Δισμουτάση του υπεροξειδίου
PubMed	Public Medical literature analysis and retrieval system online	Σύστημα ανάλυσης και ανάκτησης δημόσιας ιατρικής βιβλιογραφίας στο διαδίκτυο
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online	Ηλεκτρονικό σύστημα ανάλυσης και ανάκτησης ιατρικής βιβλιογραφίας
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online	Ηλεκτρονικό σύστημα ανάλυσης και ανάκτησης ιατρικής βιβλιογραφίας

## Πρόλογος

Σύμφωνα με το ελληνικό νομοθετικό πλαίσιο ως συμπληρώματα διατροφής ορίζονται «τα διατροφικά προϊόντα αρμοδιότητας ΕΟΦ με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους δίαιτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικές ή φυσιολογικές επιδράσεις (π.χ βρώσιμα εκχυλίσματα φυτών και άλλα συστατικά φυσικής προέλευσης με θρεπτικά συστατικά όπως βιταμινούχα, μέταλλα, αμινοξέα, πρωτεΐνες, αντιοξειδωτικές ουσίες κ.τλ.), μεμονωμένων ή σε συνδυασμό, και τα οποία διατίθενται στο εμπόριο σε δοσιμετρικές μορφές...» (Γ5α/53625/2017, 2017). Τα συμπληρώματα διατροφής, ανάλογα με τα συστατικά τους μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής: βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φυτικής προέλευσης, αμινοξέα, διατροφικές ουσίες που αυξάνουν την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη όπως τα ένζυμα και άλλα εκχυλίσματα (Binns, et al., 2017).

Τα συμπληρώματα διατροφής, στις μέρες μας, τείνουν να εμφανίζουν αύξηση στην αγορά και την κατανάλωση τους (Binns, et al., 2017). Ο σύγχρονος απαιτητικός τρόπος ζωής καθώς και η αντίληψη ότι τα συμπληρώματα διατροφής βελτιώνουν την ποιότητα ζωής οδηγούν σε αύξηση της ζήτησης τους. Ορισμένα από τα αίτια που έχουν συσχετιστεί με αυτήν την αύξηση αποτελούν το καθημερινό άγχος, οι διατροφικές συνήθειες που δεν καλύπτουν της ημερήσιες ανάγκες στη πρόσληψη των απαραίτητων ουσιών, η καθιστική ζωή και οι πεποιθήσεις ότι τα συμπληρώματα διατροφής είναι ικανά να προστατεύουν από σοβαρά νοσήματα όπως είναι ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά, τα αναπνευστικά, τα πεπτικά, καθώς ακόμη και από τον καρκίνο (Morgovan, et al., 2018). Επομένως, όλο και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού στρέφεται στα συμπληρώματα διατροφής πιστεύοντας ότι αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό τους σύστημα και θα τους διατηρήσει σε καλή κατάσταση υγείας (Shi & Yan, 2020).

Όσον αφορά τον καρκίνο, αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Ο καρκίνος είναι ικανός να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος και όργανο του σώματος. Το κύριο χαρακτηριστικό του αποτελεί ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων και η δημιουργία ανώμαλων κυττάρων (Ilbawi & Varghese, 2020). Η προσπάθεια αποτροπής του καρκίνου έχει οδηγήσει στην αύξηση της κατανάλωσης συμπληρωμάτων, θεωρώντας τα ως ακίνδυνα (Martínez, et al., 2012). Ακόμη και άνθρωποι που είχαν

νοσήσει από καρκίνο τείνουν να καταναλώνουν συμπληρώματα διατροφής, θεωρώντας ότι θα τους βοηθήσει στην διατήρηση μιας καλής υγείας (Beeken, et al., 2016).

Ωστόσο, μελέτες έχουν παρουσιάσει στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση ορισμένων συμπληρωμάτων διατροφής είναι ικανή να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο. Τα συμπληρώματα διατροφής που ενοχοποιούνται πιο συχνά αποτελούν αυτά του φυλλικού οξέος, τα οποία έχουν παρουσιάσει αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη και αδενώματα, του σεληνίου που έχει συσχετιστεί με καρκίνο των πλακωδών κυττάρων του δέρματος ενώ υψηλές δόσεις β-καροτενίου με καρκίνο του πνεύμονα (Martínez, et al., 2012). Τα συμπληρώματα λιπαρών οξέων ω-3 έχουν παρουσιάσει, επίσης, ενδείξεις που σχετίζονται με αύξηση του καρκίνου (Hanson, et al., 2020). Υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν τα συμπληρώματα βιταμινών με Β-12 με αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα (Fanidi, et al., 2018). Φυτικά συμπληρώματα, με κυριότερα τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης, τα αλκενυλοβενζόλιο και τα αριστολοχικά οξέα, έχουν συσχετιστεί με καρκίνο του ήπατος (van den Berg,, et al., 2011).

Εκτός, από την αύξηση κινδύνου για καρκίνο, υπάρχουν συμπληρώματα βιταμινών που μπορεί να παρεμποδίσουν τη χημειοθεραπεία καθώς και να προκαλέσουν υποτροπή, όπως αυτά του σιδήρου και βιταμίνης Β-12 και των φυτικών συμπληρωμάτων (Ambrosone, et al., 2020) , (Ben-Arye , et al., 2015).

Η Πτυχιακή Εργασία φέρει τον τίτλο «Συμπληρώματα Διατροφής που Προκαλούν Καρκίνο» και επιχειρεί να συλλέξει τα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής και τον αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου καθώς και την επίδραση στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας, γίνεται σύντομη ιστορική αναδρομή της εξέλιξης των διατροφικών συμπληρωμάτων, μελετάται το νομικό πλαίσιο που ισχύει στην Ελλάδα , παρουσιάζονται οι μορφές λήψης τους που είναι διαθέσιμα στην αγορά και αναλύονται οι κατηγορίες που διαχωρίζονται τα συμπληρώματα διατροφής. Το δεύτερο κεφάλαιο αφορά τον καρκίνο, περιγράφει την διαδικασία με την οποία πραγματοποιείται η καρκινογένεση ενώ εξηγούνται και οι συχνότεροι τύποι καρκίνου που συσχετίζονται με τα συμπληρώματα διατροφής. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη βιβλιογραφική έρευνα σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής που βρέθηκαν ότι συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για καρκίνο. Τέλος, συνοψίζονται τα βασικότερα

συμπεράσματα που αφορούν τα συμπληρώματα διατροφής που συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για καρκίνο και γίνονται προτάσεις για περαιτέρω έρευνα του θέματος στο μέλλον.

# 1 Συμπληρώματα διατροφής

## 1.1 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής

Τα συμπληρώματα διατροφής αποτελούν ένα θέμα που έχει απασχολήσει ιδιαίτερα το ενδιαφέρον των επιστημόνων και των ερευνητών. Από την δεκαετία του 1980 άρχισαν να πραγματοποιούνται έρευνες σχετικά με τη συλλογή πληροφοριών για τα συμπληρώματα διατροφής. Σε όλα αυτά τα χρόνια έχουν τεθεί ποικίλα ερωτήματα όπως τα είδη των συμπληρωμάτων, οι μορφές τους, η κατάλληλη διάρκεια λήψης τους, τα συστατικά σύνθεσής τους καθώς και πολλά άλλα. Ωστόσο, τα ερωτήματα αυτά ήταν δύσκολο να απαντηθούν με ακρίβεια λόγω των συνεχών αλλαγών που πραγματοποιούνται στα συστατικά σύνθεσής τους αλλά και της ζήτησης τους από τους καταναλωτές. Η κατηγοριοποίηση των συμπληρωμάτων διατροφής, επίσης, τείνει να διαφέρει από έρευνα σε έρευνα (Yetley, 2007).

Η χρήση συμπληρωμάτων έχει αυξηθεί παγκοσμίως. Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία που καταγράφονται έχει βρεθεί ότι πριν δύο δεκαετίες η ετήσια αξία των συμπληρωμάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.) έφταναν τα δώδεκα δισεκατομμύρια δολάρια. Μέχρι το 2015 αυξήθηκαν στα 109 δισεκατομμύρια δολάρια ενώ εκτιμήθηκε ότι το 2020 θα έφταναν ακόμη και τα 180 δισεκατομμύρια δολάρια. Στην Ευρώπη η αύξηση ανέρχεται περίπου στο 30% (Binns, et al., 2017).

Οι κυριότεροι παράγοντες που ευθύνονται για αυτήν την αύξηση είναι ο σύγχρονος απαιτητικός τρόπος ζωής. Επομένως, παρατηρείται στροφή στα συμπληρώματα διατροφής με την πεποίθηση ότι θα προσφέρουν ευεξία, καλύτερη φυσική κατάσταση και ποιότητα ζωής. Επιπλέον, συχνή είναι και η αντίληψη ότι τα συμπληρώματα διατροφής είναι ικανά να προστατέψουν αλλά και να θεραπεύσουν από ασθένειες. Ένας ακόμη λόγος, είναι ότι θεωρούνται φυσικές ουσίες και έτσι θα μπορέσουν να αποφύγουν τις χημικές όπως είναι τα φάρμακα (Binns, et al., 2017).

### 1.1.1 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής στην Ευρώπη

Πολλοί είναι οι ορισμοί που έχουν χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσουν τα συμπληρώματα διατροφής. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των



τροφίμων ως συμπλήρωμα διατροφής ορίζονται «τα διατροφικά προϊόντα που είναι ικανά να συμπληρώσουν τη κανονική διατροφή και αποτελούν συγκεντρωμένες πηγές θρεπτικών ουσιών ή άλλων ουσιών με θρεπτική ή φυσιολογική επίδραση, μόνες τους ή σε συνδυασμό και διατίθενται στην αγορά σε μορφή δόσης, δηλαδή μορφές όπως κάψουλες, παστίλιες, δισκία, χάπια και άλλες παρόμοιες μορφές, φακελίσκοι σκόνης, φύσιγγες υγρών, φιάλες διανομής σταγόνων και άλλες παρόμοιες μορφές υγρών και πούδρας σχεδιασμένα να λαμβάνονται σε μετρούμενες μικρές ποσότητες μονάδας» (European Parliament and Council, 2002).

**1.1.2 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής**  
Ο ορισμός του Αμερικανικού Οργανισμού Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (US Food and Drug Administration- FDA) για τα συμπληρώματα διατροφής συμπεριλήφθηκε στο νόμο Συμπληρώματα Διατροφής για την Υγεία και την Εκπαίδευση (Dietary Supplement Health and Education Act- DSHEA) που θεσπίστηκε το 1994. Ως συμπλήρωμα διατροφής χαρακτηρίζεται «ένα προϊόν που προορίζεται να συμπληρώσει τη διατροφή που φέρει ή περιέχει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συστατικά διατροφής: βιταμίνη, ιχνοστοιχείο, βότανο ή φυτικό συστατικό, αμινοξύ, διαιτητικό υποκατάστατο που η χρήση του θα αυξήσει τη ολική καθημερινή διατροφική πρόσληψη είτε ως συμπύκνωμα, είτε ως μεταβολίτης, είτε ως συστατικό ή και ως εκχύλισμα που θα περιέχει σε συνδιασμούς τα παραπάνω συστατικά. Δε προορίζεται να χρησιμοποιηθεί ως αυτούσιο γεύμα ή όπως ένα συμβατικό τρόφιμο» (Dietary Supplement Health and Education Act, 1994).

### **1.1.3 Ορισμός των συμπληρωμάτων διατροφής στην Ελλάδα**

Το ελληνικό νομοθετικό πλαίσιο ορίζει ως συμπληρώματα διατροφής «τα διατροφικά προϊόντα αρμοδιότητας ΕΟΦ με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους διαίτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικές ή φυσιολογικές επιδράσεις (π.χ βρώσιμα εκχυλίσματα φυτών και άλλα συστατικά φυσικής προέλευσης με θρεπτικά συστατικά όπως βιταμινούχα, μέταλλα, αμινοξέα, πρωτεΐνες, αντιοξειδωτικές ουσίες κ.τλ.), μεμονωμένων ή σε συνδυασμό, και τα οποία διατίθενται στο εμπόριο σε δοσιμετρικές μορφές...» (Γ5α/53625/2017, 2017).

## 1.2 Νομοθεσία Για Τα Συμπληρώματα Διατροφής στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα έχει θεσπιστεί νομοθετικό πλαίσιο για τα συμπληρώματα διατροφής σχετικά με τις επιτρεπόμενες δόσεις, τα χαρακτηριστικά που πρέπει να φέρει αλλά και για τον έλεγχο ασφάλειας που εφαρμόζεται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ).

Η νομοθεσία που αφορά τις μέγιστες ποσότητες που μπορούν να περιέχονται στα συμπληρώματα διατροφής καθώς και η συνιστώμενη ημερήσια δόση καθορίζονται από τον παρασκευαστή, σύμφωνα με τα εξής:

- *«του ανώτερου επιπέδου ασφαλείας που καθορίζεται κατόπιν επιστημονικής αξιολόγησης των κινδύνων, η οποία στηρίζεται σε επιστημονικά δεδομένα γενικής αποδοχής, λαμβάνοντας, ενδεχομένως, υπόψη τους διαφορετικούς βαθμούς ευαισθησίας των διαφόρων ομάδων καταναλωτών*
- *της ημερήσιας πρόσληψης βιταμινών και ανόργανων στοιχείων από την συνήθη τροφή και από άλλες διαιτητικές πηγές*
- *του κατώτατου και ανώτατου ορίου ημερήσιας πρόσληψης βιταμινών και ανόργανων στοιχείων άλλων ευρωπαϊκών κρατών.»*

Επίσης, έχει νομοθετηθεί ότι τα σκευάσματα που πωλούνται στο εμπόριο, οφείλουν να αναγράφουν ξεκάθαρα την ονομασία «συμπλήρωμα διατροφής». Ο κανονισμός με αριθμό 1169/2011/ΕΕ(L 304/18) περιγράφει αναλυτικά τα στοιχεία που πρέπει να αναγράφονται στη συσκευασία όλων των συμπληρωμάτων διατροφής. Αυτά είναι:

1. *«το όνομα των κατηγοριών θρεπτικών συστατικών ή ουσιών που χαρακτηρίζουν το προϊόν ή ένδειξη σχετική με τη φύση των εν λόγω θρεπτικών συστατικών ή ουσιών,*
2. *τη συνιστώμενη για ημερήσια κατανάλωση δόση του προϊόντος,*
3. *προειδοποίηση να μην γίνεται υπέρβαση της συγκεκριμένης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης,*

4. δήλωση ότι τα Συμπληρώματα διατροφής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μιας ισορροπημένης δίαιτας,

5. δήλωση σύμφωνα με την οποία τα προϊόντα πρέπει να φυλάσσονται μακριά από τα μικρά παιδιά,

6. ο αριθμός γνωστοποίησης στον ΕΟΦ με μνεία ότι το προϊόν δεν υπόκειται σε διαδικασία αδειοδότησης,

7. η προειδοποίηση: «Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας».

8. Η επισήμανση των συμπληρωμάτων διατροφής που κυκλοφορούν στην Ελλάδα πρέπει να είναι στην ελληνική γλώσσα. Το ίδιο ισχύει και για το φυλλάδιο οδηγιών χρήσης, εάν υπάρχει.»

Όσα προαναφέρθηκαν, τονίζεται από την νομοθεσία, ότι πρέπει να αναφέρονται και σε διαφημίσεις προώθησης των συμπληρωμάτων.

Επιπλέον, σύμφωνα με το Άρθρο 12 ΟΔ/2002/46 ορίζεται ότι «σε περίπτωση που ο Ε.Ο.Φ. επί τη βάση νέων δεδομένων ή επαναξιολόγησης των υφιστάμενων δεδομένων μετά την έκδοση της παρούσας υπουργικής απόφασης ή πράξης οργάνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης διαπιστώσει εμπειριστατωμένα ότι η χρήση ενός από τα προϊόντα που αναφέρει το άρθρο 1 αποτελεί κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία, μολονότι το προϊόν πληροί τους όρους της παρούσας ή της πράξης οργάνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης δύναται να αναστείλει ή να περιορίσει προσωρινά για την ως άνω αιτία με αιτιολογημένη απόφασή του την εφαρμογή των εν λόγω διατάξεων στην Ελλάδα, κοινοποιώντας τη σχετική απόφασή του στα κράτη μέλη και στην Επιτροπή. Η Επιτροπή εξετάζει, το συντομότερο δυνατό, τους λόγους που επικαλείται ο ΕΟΦ ή άλλο κράτος μέλος και διαβουλεύεται με τα κράτη μέλη στα πλαίσια της μόνιμης επιτροπής για την τροφική αλυσίδα και την υγεία των ζώων. Στη συνέχεια γνωμοδοτεί αμελλητί και λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα. Ο Ε.Ο.Φ. δύναται να διατηρεί στην περίπτωση αυτή, τα ασφαλιστικά μέτρα που λαμβάνει έως την τυχόν θέσπιση τροποποιήσεων από την Επιτροπή.» (Γ5α/53625/2017, 2017).

### 1.3 Μορφές Λήψης Συμπληρωμάτων

Η κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να πραγματοποιηθεί με ποικίλους τρόπους καθώς διατίθενται στο εμπόριο με πολλές μορφές όπως κάψουλες, μασώμενα ή αναβράζοντα δισκία, σκόνη, υγρή μορφή κυρίως σε ενεργειακά ροφήματα. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγησή τους μπορεί να πραγματοποιηθεί από την στοματική κοιλότητα μέσω χαπιών και σκόνης. Επίσης, μπορεί να γίνει και υπογλώσσια χορήγηση από συμπληρώματα που είναι σε μορφή σπρέι ή σε σταγόνες ενώ ορισμένα μπορούν να χορηγηθούν και σε ενέσιμη μορφή (Webb, 2006).

Τα συμπληρώματα που χορηγούνται από το στόμα, δηλαδή οι κάψουλες, τα χάπια και τα δισκία είναι αυτά που καταναλώνονται και χρησιμοποιούνται πιο συχνά. Τα πλεονεκτήματά τους είναι ότι συντηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα, περιέχουν συμπυκνωμένα σε μεγάλες ποσότητες τα απαραίτητα συστατικά, οι κάψουλες δεν έχουν γεύση ενώ τα μασώμενα δισκία μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν από παιδιά. Τα μειονεκτήματά τους είναι ότι ορισμένα μπορεί να είναι δύσκολη η κατάποσή τους, δεν είναι κατάλληλα για πολύ μεγάλες δόσεις δραστικών συστατικών ενώ σε ορισμένα δισκία προστίθενται γλυκαντικές ουσίες για την βελτίωση της γεύσης (Maha & Escott-Stump, 2007), (Mahan & Raymond, 2016), (Κοντογιάννη, et al., 2015).

Συμπληρώματα διατροφής σε μορφή σκόνης ή υγρή είναι σημαντικά για ανθρώπους που δυσκολεύονται στην κατάποση και είναι ικανά να περιέχουν πολύ μεγάλη ποσότητα δραστικών ουσιών καθώς και είναι πιο εύκολη η προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με της εκάστοτε ανάγκες του κάθε ανθρώπου. Ωστόσο, συχνά περιέχουν γλυκαντικές ουσίες και χρειάζεται πάντα να αναμιγνύονται με υγρή ουσία.

Τα υγρά ροφήματα είναι εύκολα στην κατανάλωση καθώς δε χρειάζεται να αναμιχθούν με κάποιο άλλο συστατικό και είναι εύκολα στην κατάποση. Περιέχουν επίσης, μεγάλες δόσεις ενεργών συστατικών. Τα μειονεκτήματά τους είναι ότι περιέχουν γλυκαντικές ουσίες και έκδοχα ενώ δε μπορούν να διατηρηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα (Maha & Escott-Stump, 2007) (Mahan & Raymond, 2016).

Τα συμπληρώματα που χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή, τέλος, αφορούν κυρίως τις βιταμίνες. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να χορηγηθεί στον οργανισμό μεγάλη δόση της ουσίας που απαιτείται. Η μέθοδος αυτή όμως μπορεί να είναι επίπονη ενώ είναι πιθανό ακόμη και να παρουσιαστούν προβλήματα υγείας (Maha & Escott-Stump, 2007) (Mahan & Raymond, 2016).

## 1.4 Κατηγορίες Συμπληρωμάτων

Γενικά, τα συμπληρώματα διατροφής ανάλογα με τα συστατικά που περιέχουν μπορούν να καταταχθούν σε πέντε κύριες κατηγορίες: βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φυτικής προέλευσης, αμινοξέα, διατροφικές ουσίες που αυξάνουν την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη όπως τα ένζυμα και άλλα εκχυλίσματα (Binns, et al., 2017).

### 1.4.1 Βιταμίνες

Οι βιταμίνες είναι οργανικές ουσίες, το μοριακό τους βάρος είναι μικρό και έχουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των οργανισμών (Combs & McClung, 2016). Θεωρούνται, δηλαδή, απαραίτητες για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού (Onyekere, et al., 2020). Ήδη από το 1900 είχε αρχίσει να ανακαλύπτεται η χημική τους δομή αλλά και η σπουδαιότητά τους για την ευημερία του οργανισμού. Επιπλέον, πολλές έρευνες αποδεικνύουν τα οφέλη τους στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού καθώς και την πρόληψη που προσφέρουν για πολλές ασθένειες.

Οι ημερήσιες ανάγκες πρόσληψης βιταμινών διαφοροποιούνται σε κάθε άτομο αναλόγως την ηλικία, το φύλο και την κατάσταση στην οποία βρίσκεται. Για παράδειγμα, γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν έχουν ανάγκη για μεγαλύτερες δόσεις βιταμινών την ημέρα. Ωστόσο, στις μέρες μας συνεχίζουν να παρατηρούνται περιστατικά έλλειψης βιταμινών, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Πολλές από τις βιταμίνες ανευρίσκονται στα φυτά. Αυτές είναι η β-καροτίνη, γνωστή και ως προ-βιταμίνη Α, η θειαμίνη ή βιταμίνη Β1, η ριβοφλαβίνη ή βιταμίνη Β2, η νιασίνη ή βιταμίνη Β3, το παντοθενικό οξύ ή βιταμίνη Β5, η πυροδοξάλη ή βιταμίνη Β6, η βιοτίνη ή βιταμίνη Β7, το φολικό οξύ ή βιταμίνη Β9, η α-τοκοφερόλη ή βιταμίνη Ε, το ασκορβικό οξύ ή βιταμίνη C και η φυλλοκινόνη ή βιταμίνη Κ (Benkeblia, 2020).

Γενικά, διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τις υδατοδιαλυτές και τις λιποδιαλυτές. Όσον αφορά τις λιποδιαλυτές βιταμίνες θεωρούνται απαραίτητες για την ομαλή λειτουργία ενός οργανισμού, καθώς η έλλειψή τους έχει αποδειχτεί ότι συνδέεται με πολλές διαταραχές της υγείας (Onyekere, et al., 2020). Επίσης, παρουσιάζουν επιπλέον ομοιότητες μεταξύ τους από ότι οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες (Combs & McClung, 2016). Αυτές είναι η Α, D, E και Κ. Αντίθετα στις υδατοδιαλυτές βιταμίνες περιέχονται η θειαμίνη,

η πυριδοξίνη, η βιοτίνη, η ριβοφλαβίνη, η νιασίνη, το παντοθενικό οξύ και το ασκορβικό οξύ (Onyekere, et al., 2020).

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες ονομάστηκαν έτσι διότι για την απορρόφησή τους στον οργανισμό απαιτείται η παρουσία νερού. Επομένως, πραγματοποιείται εύκολα η απορρόφησή τους από το έντερο, με σκοπό να χρησιμοποιηθούν από τους ιστούς, καθώς υπάρχει μόνιμα στον οργανισμό ποσότητες υγρών. Η αποθήκευσή τους πραγματοποιείται μέσω της δέσμευσής τους σε ένζυμα. Επιπλέον, ορισμένες μπορούν να μέσω της δέσμευσης που πραγματοποιούν να μεταφέρουν και τις πρωτεΐνες στον οργανισμό.

Γενικά, οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες δεν παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα στον οργανισμό. Ακόμη και αν πραγματοποιηθεί μεγαλύτερη κατανάλωσή τους από το φυσιολογικό δεν είναι εύκολο να προκαλέσουν τοξική δράση, καθώς αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω των ούρων. Συνιστάται, να πραγματοποιείται καθημερινή τους πρόσληψη από τον οργανισμό. Η έλλειψη τους επηρεάζει κυρίως το δέρμα, το πεπτικό, το νευρικό και το αιματολογικό σύστημα.

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες για την απορρόφηση, το μεταβολισμό, τη μεταφορά και την αποθήκευση τους στους ιστούς που ασκούν δράση, απαιτούν την ύπαρξη λίπους, ενώ δεν αποβάλλονται από τον οργανισμό με την ίδια ευκολία που απομακρύνονται οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες.

Πιο συγκεκριμένα, παραμένουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα αποθηκευμένες στο ήπαρ ή στον λιπώδη ιστό, ώστε να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν σε πιθανή μελλοντική χρήση. Το γεγονός αυτό είναι πιο εύκολο να προκαλέσει τοξικές επιδράσεις στον οργανισμό αφού αν πραγματοποιηθεί μεγάλη κατανάλωσή τους, οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευσή τους από τον οργανισμό. Ενώ έλλειψή τους πιο συχνά, μπορεί να συμβεί σε παιδιά από ότι σε ενήλικες (Ανδρικόπουλος, 2015).

Ωστόσο, η κατηγοριοποίηση των βιταμινών είναι κυρίως εμπειρική. Πιο συγκεκριμένα, αν και παρουσιάζουν κάποιες ομοιότητες ως προς κάποια γενικά χαρακτηριστικά, διαφέρουν, όμως, ως προς τις χημικές και λειτουργικές τους ιδιότητες. Για παράδειγμα, ορισμένες έχουν αντιοξειδωτική δράση, όπως οι βιταμίνες E και C ενώ άλλες λειτουργούν ως ορμόνες, δηλαδή η A και η D.

Για να γίνει πιο σαφές ποιες ουσίες κατατάσσονται στις βιταμίνες, έχουν καθιερωθεί κάποια συγκεκριμένα κριτήρια με τα οποία μία ουσία κατηγοριοποιείται ως βιταμίνη. Αυτά είναι: να είναι οργανική ένωση η οποία να μην ανήκει στους

υδατάνθρακες, τα λιπαρά ή τις πρωτεΐνες. Επίσης, να είναι φυσικό συστατικό που ανευρίσκεται σε τρόφιμα. Πρέπει να κρίνεται απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού και να μην μπορεί να παραχθεί από έναν οργανισμό σε επίπεδα που να καλύπτει μόνος του τις ανάγκες, ενώ η έλλειψή της να προκαλεί διαταραχές.

Για να μπορέσουν, τέλος, να κατασκευαστούν τα συμπληρώματα βιταμινών είναι σημαντικό να γνωρίζει η κάθε εταιρεία την σταθερότητα των βιταμινών που επιθυμεί να ενσωματώσει. Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, η θειαμίνη, η βιοτίνη, η ριβοφλαβίνη και η βιταμίνη C, για παράδειγμα, μπορούν να οξειδωθούν εύκολα. Γι' αυτόν τον λόγο, χρειάζονται προσοχή από την έκθεσή τους σε θερμότητα, μεταλλικά ιόντα, οξυγόνο και υπεριώδες φως. Αντίθετα, οι βιταμίνες A και E διαθέτουν σταθερές εστεροποιημένες μορφές (Combs & McClung, 2016).

#### 1.4.2 Ιχνοστοιχεία

Τα ιχνοστοιχεία είναι ανόργανες ουσίες και λαμβάνονται μέσω της διατροφής. Ανευρίσκονται στο έδαφος, το νερό και σε φυτά. Μεταφέρονται από τα φυτά και διακινούνται μέσω της τροφικής αλυσίδας. Είναι απαραίτητα για την επιτέλεση βιοχημικών διεργασιών στον οργανισμό. Μαζί με τα ιχνοστοιχεία συμπεριλαμβάνονται και τα μέταλλα.

Πιο συγκεκριμένα, κατατάσσονται σε δύο κύριες κατηγορίες: μακροστοιχεία και μικροστοιχεία. Ο διαχωρισμός αυτός έγινε σύμφωνα με τις ημερήσιες ανάγκες που απαιτούνται σε έναν οργανισμό. Στα μακροστοιχεία ή αλλιώς ονομάστηκαν και απλά μέταλλα, ανήκουν το κάλιο, το νάτριο, το ασβέστιο, ο φώσφορος, το χλώριο και το μαγνήσιο. Μπορεί να καταναλωθεί ποσότητα άνω των 100 mg την ημέρα. Ενώ, ορισμένα μπορούν να απορροφηθούν άμεσα από τον οργανισμό, ενώ άλλα απαιτούν την πρόσδεση τους σε κάποιον μεταφορέα.

Στα μικρομέταλλα ή αλλιώς γνωστά και ως ιχνοστοιχεία δεν επιτρέπεται να καταναλωθεί ποσότητα μεγαλύτερη από τα 100 mg, διότι θα αποβούν τοξικά για τον οργανισμό. Τα ιχνοστοιχεία, στη συνέχεια, κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες: αυτά που κρίνονται ως απαραίτητα για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού και στα μη απαραίτητα. Ορισμένα από αυτά που ανήκουν στην πρώτη κατηγορία είναι ο σίδηρος, το μαγγάνιο, το ιώδιο, το σελήνιο και το φθόριο. Αντίθετα, τα ιχνοστοιχεία που ανήκουν στη

δεύτερη κατηγορία μπορούν να επιφέρουν τοξικές επιδράσεις στον οργανισμό. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ο μόλυβδος (Onyekere, et al., 2020).

Τα ιχνοστοιχεία και τα μέταλλα, όταν εισέρχονται στον οργανισμό μπορεί να είναι είτε με τη μορφή ανιόντων είτε κατιόντων. Και στις δύο περιπτώσεις πρέπει να πραγματοποιηθεί χημικός μετασχηματισμός, ώστε να μπορέσουν να δράσουν σε βιολογικό επίπεδο στον οργανισμό. Γι' αυτό το λόγο, πραγματοποιούνται οξειδοαναγωγικές αλλαγές, ώστε να μπορέσουν οι ουσίες να συνδεθούν στους ειδικούς μεταφορείς, με αποτέλεσμα να φθάσουν στα ειδικά όργανα-στόχους όπου πρέπει να δράσουν.

Αναλυτικότερα, όταν εισέρχονται στον οργανισμό μέσω της διατροφής πραγματοποιείται απορρόφησή τους από τα διάφορα μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως το δωδεκαδάκτυλο, τον ειλεό και τη νήστιδα. Όσα απορροφώνται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, στη συνέχεια μεταφέρονται μέσω του κυτταρολύματος και της κυτταρικής μεμβράνης, με σκοπό να διαχυθούν με τη βοήθεια της ενεργητικής μεταφοράς, τελικά, στο αίμα.

Όσα, όμως, δε καταφέρουν να μεταφερθούν στην μεμβράνη, συνεχίζουν να παραμένουν στο έντερο συνδεδεμένα με πρωτεΐνες. Τα μέταλλα που παραμένουν στο έντερο, τείνουν να αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω των κοπράνων. Το γεγονός αυτό, βοηθάει στο να μη συσσωρεύονται τα μεταλλικά στοιχεία στον οργανισμό και να αποφευχθεί, έτσι, η τοξικότητα (Vinha, et al., 2019).

#### 1.4.3 Φυτικά Συστατικά

Τα φυσικά φυτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται από παλιά στην ιατρική και την συμπλήρωση του διαιτολογίου των ανθρώπων. Με τον όρο «φυσικά συστατικά» γίνεται αναφορά σε συμπληρώματα που περιέχουν στοιχεία που προέρχονται από τα μέρη των φυτών, όπως τις ρίζες, τα άνθη, τα φύλλα, τους σπόρους, βλαστούς και φύλλα από τα βότανα.

Είναι χρήσιμα για την υγεία και παρέχουν βασικά στοιχεία της διατροφής, όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη. Ανάλογα με την δράση του καθενός, μπορούν να συμβάλλουν στο νευρικό, στο καρδιαγγειακό, στο ανοσοποιητικό, στο πεπτικό, στο αναπνευστικό και στο ουροποιητικό σύστημα (Bishnoi , 2016).



#### 1.4.4 Αμινοξέα

Τα αμινοξέα είναι τα δομικά στοιχεία των πρωτεϊνών. Είναι οργανικά στοιχεία και συνολικά υπάρχουν είκοσι αμινοξέα. Από αυτά ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να συνθέσει μόνο έντεκα, τα οποία ονομάζονται και μη απαραίτητα αμινοξέα, ενώ τα υπόλοιπα λαμβάνονται μέσω της διατροφής και αποκαλούνται απαραίτητα.

Η δομή τους αποτελείται από μία καρβοξυλομάδα (-COOH) και μία αμινομάδα (NH<sub>2</sub>). Οι δύο αυτές λειτουργικές ομάδες συνδέονται στο ίδιο άτομο άνθρακα. Τα αμινοξέα που έχουν αυτή τη δομή ονομάζονται α-αμινοξέα, όπου στο ίδιο άτομο άνθρακα συνδέεται η ομάδα R, με την ονομασία πλευρική ομάδα (Σπηλιόπουλος, et al., 2015).

Τα αμινοξέα επιδρούν στο μυοσκελετικό σύστημα και συμβάλλουν στην αύξηση της μυϊκής μάζας. Τα συμπληρώματα που περιέχουν αμινοξέα διακρίνονται στα: συμπληρώματα EAA (Essential Amino Acids) ή αλλιώς απαραίτητα και στα BCAA (Branch Amino Acids) ή διακλαδιζόμενα αμινοξέα. Στα διακλαδισμένα ανήκουν η Λευκίνη, η Βαλίνη και η Ισολευκίνη.

Όσον αφορά τα συμπληρώματα EAA όταν εισέρχονται στον οργανισμό μεταβολίζονται από το συκώτι, ώστε να μπορέσουν να ενισχύσουν την ανάπτυξη και τη συντήρηση των μυών. Τα συμπληρώματα BCAA, αντίθετα, επιδρούν κατευθείαν στους μύες, λειτουργώντας ως πηγή ενέργειας μειώνοντας τον μυϊκό καταβολισμό (Karlund, et al., 2019).

Επίσης, προστατεύουν το δέρμα, τους χόνδρους και συμβάλλουν στο σχηματισμό νουκλεϊκών οξέων. Η απορρόφηση των αμινοξέων στον οργανισμό πραγματοποιείται από τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου. Πιο εύκολα απορροφώνται τα διακλαδισμένα και τα απαραίτητα αμινοξέα. Στη συνέχεια, τα αμινοξέα που δε χρησιμοποιούνται από το λεπτό έντερο, μεταφέρονται στο αίμα, με σκοπό να φτάσουν στο ήπαρ. Στο ήπαρ συντίθενται συνεχώς νέα αμινοξέα, τα οποία καταβολίζονται στους σκελετικούς μυς. Τα μυϊκά κύτταρα, καθώς και άλλα κύτταρα προσλαμβάνουν τα αμινοξέα μέσω του αίματος, τα οποία συνθέτουν τις πρωτεΐνες που απαιτούνται.

Το άζωτο που περιέχουν τα αμινοξέα αφαιρείται μέσω της απομίνωσης. Έτσι, το αμινοξύ μετασχηματίζεται το άλφα-κετοξύ ενώ το άζωτο μετατρέπεται σε αμμωνία. Με τη σειρά της η αμμωνία μετατρέπεται σε ουρία η οποία μπορεί εύκολα να μετακινηθεί μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους νεφρούς, όπου και να αποβληθεί τελικά από τον οργανισμό με τα ούρα (Zhang, et al., 2017).

#### 1.4.5 Ένζυμα και εκχυλίσματα

Τα ένζυμα ανήκουν στις πρωτεΐνες. Στον οργανισμό επιτελούν χημικές αντιδράσεις. Ανευρίσκονται με τη μορφή διαλύματος τόσο εσωτερικά όσο και εξωτερικά από τα κύτταρα. Τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν τα ένζυμα που χρειάζονται. Ωστόσο, τα ένζυμα πραγματοποιούν μόνο μία αντίδραση ή και μία σειρά αντιδράσεων, ανάλογα με τον ρόλο του καθενός, και όταν δεν χρειάζονται πλέον καταστρέφονται, επίσης, από τα κύτταρα.

Γενικά, τα ένζυμα λειτουργούν στον οργανισμό σαν καταλύτες. Πιο συγκεκριμένα, μπορούν και μειώνουν την ενέργεια ενεργοποίησης, επιταχύνοντας τις χημικές αντιδράσεις. Ωστόσο, για να μπορέσουν να δράσουν τα ένζυμα απαιτούν την ύπαρξη συμπαραγόντων. Αυτά είναι οργανικές ή ανόργανες ενώσεις και όχι πρωτεϊνικές ενώσεις. Όταν πραγματοποιείται, η ένωση του ενζύμου με τον συμπαραγόντα, αυτό που προκύπτει ονομάζεται ολοένζυμο (Arga, et al., 2018).

Τα πιο κοινά συμπληρώματα με ένζυμα που πωλούνται τα πεπτικά ένζυμα. Αυτά συνήθως περιέχουν έναν συνδυασμό πολυενζύμων με πρεβιοτικά και βιταμίνες. Χρησιμοποιούνται, κυρίως, ως θεραπεία για προβλήματα όπως η δυσπεψία, ο υποσιτισμός και η δυσσαπορρόφηση. Η βασική τους δράση είναι να αντικαθιστούν ένζυμα που λείπουν από τον οργανισμό. Γι' αυτό και τα συμπληρώματα αυτά είναι επικαλυμμένα εξωτερικά ώστε να μην μπορούν να καταστραφούν τα ένζυμα από τα όξινα υγρά του στομάχου αλλά να διατηρούνται ενεργά (Hirose, 2019).

Όσον αφορά την εκχύλιση, είναι μία μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται για να διαχωρίζονται μία ή και περισσότερες ουσίες από ένα μείγμα, χρησιμοποιώντας έναν διαλύτη. Η εκχύλιση μπορεί να πραγματοποιείται είτε από μείγμα όπου και οι δύο ουσίες είναι σε υγρή κατάσταση είτε σε μείγμα όπου η μία ουσία βρίσκεται σε στερεή και άλλη σε υγρή φάση. Τα προϊόντα που λαμβάνουμε από την εκχύλιση, ονομάζονται εκχυλίσματα (Κροκίδα & Μιχαηλίδης, 2015). Αυτά χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στα συμπληρώματα διατροφής, ειδικά στα φυτικά. Στα φυτικά συχνά χρησιμοποιείται η εκχύλιση ως μέθοδος απομόνωσης των διάφορων τμημάτων των φυτών που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν (Dlugaszewska, et al., 2019).

## 2 Καρκίνος

### 2.1 Γενικά

Ο καρκίνος αποτελεί ένα πρόβλημα που απασχολεί την ανθρωπότητα εδώ και πολλά χρόνια. Εντοπίζεται σε όλα τα μέρη του κόσμου τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα (Reddy, et al., 2019). Κατακτά είτε την πρώτη είτε την δεύτερη θέση, μετά τις καρδιολογικές παθήσεις, αιτιών θανάτου. Ο όρος «καρκίνος» έχει θεσπιστεί για να περιγράψει γενικά μια μεγάλη ομάδα ασθενειών, η οποία είναι ικανή να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος (World Health Organization, 2020).

Πιο συγκεκριμένα, συμπεριλαμβάνει ένα σύνολο ασθενειών ή διαταραχών, στις οποίες το κύριο χαρακτηριστικό αποτελεί ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός. Τα καρκινικά κύτταρα, στη συνέχεια, μπορούν να μετακινηθούν μέσω της διήθησης σε γειτονικούς ιστούς ή να διακινηθούν σε άλλα σημεία του οργανισμού μέσω των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων. Η εξάπλωση αυτή των καρκινικών κυττάρων είναι γνωστή ως μετάσταση (Καρδαμάκης, 2004). Τις τελευταίες δεκαετίες πραγματοποιούνται συνεχώς προσπάθειες για την κατανόηση της βιολογικής του ανάπτυξης και εξέλιξης, καθώς αναπτύσσονται νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Reddy, et al., 2019).

Ωστόσο, η Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων έχει αναγνωρίσει περισσότερους από 600 διαφορετικούς τύπους καρκίνων, με τον καθένα να διαθέτει διαφορετικά κριτήρια για την διάγνωση και την θεραπεία του. Γι' αυτό τον λόγο, οι επιστήμονες έχουν οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι τα τρία σημαντικότερα στοιχεία που συνθέτουν μια καλύτερη πρόγνωση αποτελεί η πρόληψη, ο συστηματικός έλεγχος και η έγκαιρη διάγνωση (World Health Organization, 2020).

Επιπλέον, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (W.H.O.) έχει βρεθεί ότι ένας στους έξι θανάτους οφείλεται στον καρκίνο, ενώ προβλέπεται ότι μέχρι το 2040 το ποσοστό των ατόμων που θα νοσούν από καρκίνο θα διπλασιαστεί, ειδικότερα στις χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία που δημοσίευσαν, έδειξαν ότι οι άνθρωποι που διαγνώστηκαν με καρκίνο το 2018 έφταναν τα 18,1 εκατομμύρια, ενώ αυτοί που κατέληξαν τελικά από τον καρκίνο ήταν 9,6 εκατομμύρια (World Health Organization, 2020).

Ο πιο συχνός τύπος καρκίνου έχει βρεθεί ότι είναι ο καρκίνος του πνεύμονα. Αυτός ο τύπος καρκίνου αποτελεί, επίσης, και την πιο συχνή αιτία θανάτου. Ακριβώς μετά ακολουθεί ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες και στην τρίτη θέση ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Άλλοι καρκίνοι που αποτελούν συχνά υψηλή αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα είναι το ορθοκολικό καρκίνωμα και ο καρκίνος του στομάχου (World Health Organization, 2020).

Γενικά, η θεραπεία του καρκίνου είναι αρκετά περίπλοκη. Μερικές από τις μεθόδους που μπορεί να περιλαμβάνει είναι η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η συστηματική θεραπεία. Με τον όρο αυτό χαρακτηρίζεται η χημειοθεραπεία, η ενδοκρινική θεραπεία και η ανοσοθεραπεία. Ωστόσο, σε όλα τα στάδια του καρκίνου το πρωταρχικό μέλημα αποτελεί η ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο (World Health Organization, 2020).

Σε μετρήσεις, επίσης, κατά το έτος 2018 σημειώθηκαν πάνω από 50 εκατομμύρια επιζώντες από τον καρκίνο (World Health Organization, 2020), ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ο αριθμός των επιζώντων από καρκίνο υπερβαίνει τα 12 εκατομμύρια και συνεχώς αυξάνεται λόγω της βελτίωσης των θεραπειών αλλά και των πιο έγκαιρων διαγνώσεων. Σύμφωνα με αυτό ένας στους είκοσι πέντε Αμερικανούς περίπου είναι πλέον επιζών καρκίνου. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος «επιζών καρκίνου» και προσδιορίζει οποιοδήποτε άτομο έχει διαγνωστεί με καρκίνο μέχρι και το υπόλοιπο της ζωής του (Rock, et al., 2012).

## 2.2 Καρκινογένεση

Ο καρκίνος γενικά μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε σημείο του σώματος (World Health Organization, 2020). Το πιο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι το γεγονός ότι προέρχεται από ένα μόνο κύτταρο του οργανισμού, το οποίο έχει υποστεί κάποια γενετική μετάλλαξη (Reddy, et al., 2019).

Στη συνέχεια, αρχίζει ο ταχύς ρυθμός πολλαπλασιασμού του και η δημιουργία τελικά μη φυσιολογικών κυττάρων, τα οποία μπορούν με τη σειρά τους να εξαπλωθούν και σε άλλους ιστούς και όργανα. Η εξάπλωση αυτή χαρακτηρίζεται ως μετάσταση, η οποία αυξάνει σημαντικά την θνησιμότητα (World Health Organization, 2020). Αυτά τα μη

φυσιολογικά κύτταρα προκύπτουν γενικά από αλλαγές που υφίσταται από το καρκινογόνο αίτιο είτε στο DNA, είτε στο mRNA είτε στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Ανθούλη Αναγνωστοπούλου, 2009).

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων είναι το γεγονός ότι δε μπορούν να το διαπεράσουν εξωτερικά σήματα που θα του δώσουν την εντολή για το πότε θα διαιρεθούν, θα πολλαπλασιαστούν ή θα επέλθει κυτταρικός θάνατος όπως συμβαίνει στα φυσιολογικά κύτταρα. Αντίθετα, παρουσιάζουν αυτόνομο τρόπο πολλαπλασιασμού και ανάπτυξης (Reddy, et al., 2019).

Για παράδειγμα σε ένα πείραμα τοποθετήθηκαν σε δοκιμαστικούς σωλήνες κύτταρα φυσιολογικά και καρκινικά, με σκοπό να παρατηρηθεί η συμπεριφορά τους. Τα φυσιολογικά κύτταρα, όπως ήταν αναμενόμενο, η ανάπτυξή τους σταματούσε μόλις τα θυγατρικά κύτταρα κάλυπταν τον πυθμένα του σωλήνα. Αντίθετα, τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνταν και αναπτύσσονταν ακόμη και όταν είχε γεμίσει ο χώρος ασφυκτικά. Αυτό αποδεικνύει τον αλόγιστο ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται (Χατζηγιαννάκης, 2009).

Ο αλόγιστος αυτός πολλαπλασιασμός οδηγεί σε υπερανάπτυξη του ιστού, με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται εξόγκωμα, το οποίο είναι γνωστό με την ονομασία όγκος (Reddy, et al., 2019). Οι όγκοι που αναπτύσσονται συνήθως είναι μονοκλωνικοί. Αυτό σημαίνει ότι αρχικά διακρίνεται το αρχικό προγονικό κύτταρο από το οποίο έχει προέλθει. Ωστόσο, λόγω του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού ο κλώνος από τον οποίο προέρχεται επεκτείνεται και πραγματοποιούνται συνεχώς γενετικές μεταβολές. Έτσι, μέχρι την διάγνωση ο όγκος έχει γίνει, πλέον, ετερογενής. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται κλωνική εξέλιξη (Herrington, 2019).

Επιπλέον, έχει βρεθεί υπάρχουν γονίδια στα οποία μεταλλάξεις που πραγματοποιούνται συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου. Αυτά είναι: τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τα ογκογονίδια προέρχονται από μεταλλαγμένα αλληλόμορφα από τα πρωτο-ογκογονίδια, στα οποία ο ρόλος τους είναι να ελέγχουν τη σωστή διαίρεση των κυττάρων. Ωστόσο, λόγω της πλέον μεταλλαγμένης έκφρασής τους, τα ογκογονίδια δε μπορούν να ελέγξουν τα κύτταρα. Αυτό το γεγονός, συμβάλλει στο να αρχίσουν τα κύτταρα να υπερεκφράζονται, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κακοήθειας.

Η μετάλλαξη του ογκογονιδίου μπορεί να εντοπίζεται είτε στην κωδική περιοχή είτε στη ρυθμιστική. Επίσης, μπορεί να οφείλεται σε αύξηση του αριθμού των αντιγράφων

του. Έχει βρεθεί ότι η ενεργοποίηση ή η υπερέκφραση από ένα μεταλλαγμένο ογκογονίδιο είναι ικανή να προκαλέσει τη δημιουργία κακοήθειας, μέσω αλλαγής του φαινοτύπου σε ένα κύτταρο.

Γενικά, τα ογκογονίδια ενεργοποιούνται και στην συνέχεια κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Επιδρούν σε πολλούς παράγοντες, όπως στην αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στη μεταγωγή σήματος σε κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες και υποδοχείς, στην αύξηση της έκφρασης των γονιδίων και την αναστολή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου των κυττάρων.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια σε φυσιολογικές συνθήκες αποτρέπουν την υπερέκφραση των γονιδίων μέσω της ρύθμισής του τρόπου πολλαπλασιασμού τους και του κυτταρικού του θανάτου και αποτρέπει τη δημιουργία λαθών στο DNA. Ο ρόλος τους είναι προστατευτικός απέναντι στη δημιουργία κακοηθειών. Ωστόσο, αν συμβεί μετάλλαξη στα ογκοκατασταλτικά γονίδια σταματάνε να προφυλάσσουν τον οργανισμό, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν στην δημιουργία καρκίνου με έμμεσο τρόπο. Αυτό συμβαίνει γιατί θα αρχίσουν να συσσωρεύονται οι δευτερογενείς μεταλλάξεις που θα επηρεάσουν τελικά άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια, καθώς και τα πρωτο-ογκογονίδια (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

### 2.3 Αίτια Καρκίνου

Τα αίτια που συμβάλλουν στις αλλαγές και τις μεταλλάξεις είναι συνήθως λόγω πολλών παραγόντων που αλληλοεπιδρούν. Ορισμένα από αυτά μπορεί να είναι τα εξής: τυχαία λάθη κατά τη διαδικασία της αντιγραφής του DNA, αυθόρμητες αλλαγές κατά την διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, διαφοροποιήσεις στις αναπτυξιακές οδούς, βλάβες του ανοσοποιητικού συστήματος, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η συνεχής έκθεση σε διάφορες μορφές ακτινοβολίας ή σε καρκινογόνες χημικές ουσίες, η χρόνια φλεγμονή, ο τρόπος ζωής όπως η διατροφή, το κάπνισμα, το αλκοόλ και η νόσηση από ορισμένους ιούς, παράσιτα ή βακτήρια (World Health Organization, 2020).

Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου έχει η ηλικία, η γεωγραφική θέση, η κληρονομικότητα, το φύλο, η φυλή, οι κοινωνικές συνήθειες, το ιστορικό του επαγγέλματος και η κοινωνικο-οικονομική τάξη (Herrington, 2019). Παρ' όλα αυτά ο λόγος

που μπορεί να αναπτυχθεί κάποια μορφή καρκίνου σε έναν οργανισμό δε μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια και πολλές φορές τείνει να παραμένει αδιευκρίνιστος (World Health Organization, 2020).

Επίσης, όλοι αυτοί οι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου έχουν ταξινομηθεί για μεγαλύτερη ευκολία και κατανόησή τους σε τρεις κύριες κατηγορίες, οι οποίες είναι: οι πρωταρχικοί καθοριστικοί παράγοντες, οι δευτερογενείς καθοριστικοί παράγοντες και οι ευνοϊκοί παράγοντες.

Όσον αφορά την πρώτη κατηγορία ανήκουν οι χημικές ουσίες, φυσικοί παράγοντες που μπορεί να δράσουν ως καρκινογόνα καθώς και ο καρκινογόνος μετασχηματισμός των ιών, η επίδραση των βακτηρίων και των παρασίτων. Τα αίτια αυτά επιδρούν κυρίως σε μοριακό επίπεδο και ειδικότερα στα νουκλεϊκά οξέα του DNA και του RNA (Baba & Câtai, 2007).

Μερικά παραδείγματα χημικών ουσιών που έχουν ενοχοποιηθεί ότι συσχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου είναι κυρίως ανόργανες ουσίες όπως το χρώμιο, τα παράγωγα του αρσενικού, το νικέλιο. Εντοπίζονται, όμως, και οργανικές όπως οι αρωματικές αμίνες, πολυκυκλικοί υδατάνθρακες, αλκυλιούντες παράγοντες καθώς και ορισμένα αντιβιοτικά και στεροειδείς ορμόνες. Όσον αφορά τους φυσικούς παράγοντες, αυτό που έχει βρεθεί ότι οφείλεται ως αίτια αποτελεί η έκθεση σε ακτινοβολία, με βασικότερες την ιονίζουσα και την υπεριώδη.

Οι ιοί αποτελούν μία μεγάλη κατηγορία. Έχει βρεθεί ότι οι ιοί με ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) ευθύνονται για πολλές κακοήθεις νεοπλασίες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, καθώς μπορούν να επηρεάσουν αρχέγονους ιστούς. Από την άλλη αρκετοί ιοί με δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για τη πρόκληση καρκίνου. Μερικά παραδείγματα αποτελούν ο ιός του απλού έρπητα, του έρπητα ζωστήρα καθώς και ο Epstein-Barr ιός, ο οποίος προκαλεί διαταραχές στα Β-λεμφοκύτταρα και έχει συσχετισθεί με το λέμφωμα Burkitt.

Επιπλέον ιοί που θεωρούνται ότι αυξάνουν την πιθανότητα αποτελεί ο ιός της ηπατίτιδας Β και C, οι οποίοι σχετίζονται με τον καρκίνο του ήπατος και ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων, ο οποίος συνδέεται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, το κοινό τόσο των RNA όσο και των DNA ιών είναι ότι προκαλούν και εγκαθιστούν μεταλλάξεις στο DNA (Χατζηγιαννάκης, 2009), (Herrington, 2019).

Στην δεύτερη κατηγορία, δηλαδή στους δευτερογενείς καθοριστικούς παράγοντες ανήκει η κληρονομικότητα. Μέχρι σήμερα ένας μόνο καρκίνος έχει αποδειχτεί ότι οφείλεται αποκλειστικά σε κληρονομικά αίτια. Αυτός είναι το αμφοτερόπλευρο αμφιβληστοειδοβλάστωμα. Ο τύπος αυτός καρκίνου παρατηρείται σε παιδιά και κληρονομείται το παθολογικό γονίδιο με αυτοσωμικό τρόπο (Baba & C&acirc;toi, 2007).

Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις στις οποίες λόγω γενετικών παραγόντων μπορεί να αυξάνεται απλά η προδιάθεση για εμφάνιση του. Οι πιο συχνοί καρκίνοι αυτής της κατηγορίας θεωρούνται πως είναι ο καρκίνος του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα ανάλογα με τον τρόπο που κληρονομούνται οι γενετικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία αποτελείται από τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα. Σε αυτήν την κατηγορία ο κίνδυνος αυξάνεται λόγω αλλαγής ενός γονιδίου κατά την κληρονομική του μεταβίβαση με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Ένα παράδειγμα αποτελεί η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση, η οποία έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη αδενωμάτων στο παχύ έντερο.

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι οικογενείς καρκίνοι. Όσον αφορά αυτή τη κατηγορία, ένας τύπος καρκίνου ανιχνεύεται με μεγάλη συχνότητα σε μία οικογένεια. Για παράδειγμα, στον καρκίνο του μαστού και του τραχήλου έχουν βρεθεί ότι ανιχνεύονται τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 με μεγάλη συχνότητα ανάμεσα σε μια οικογένεια με αυξημένη προδιάθεση.

Στην τρίτη κατηγορία ανήκουν οι αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές οι οποίες οφείλονται σε ελαττωματική επιδιόρθωση του DNA. Ορισμένα παραδείγματα αποτελούν το σύνδρομο Lynch που έχει συσχετισθεί με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, η μελαγχρωματική ξηροδερμία, η οποία συνδέεται με τον καρκίνο του δέρματος, και η αταξία - τηλαγγειεκτασία, η οποία αυξάνει την πιθανότητα για λευχαιμία και λεμφώματα (Herrington, 2019).

Τέλος, ένα ακόμη γεγονός που αφορά του γενετικούς παράγοντες είναι οι συγγενείς χρωμοσωματικές ανωμαλίες που προκύπτουν. Αναλυτικότερα, ορισμένες χρωμοσωματικές ανωμαλίες έχουν συνδεθεί με ανάπτυξη ορισμένων νεοπλασιών όπως αποτελεί το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας που συνδέεται με την χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Ένας ακόμη καρκίνος που συσχετίζεται με τα χρωμοσώματα αποτελεί το λέμφωμα Burkitt (Χατζηγιαννάκης, 2009).



Στους ευνοϊκούς παράγοντες, τέλος, ανήκουν οι πιο γενικές κατηγορίες όπως το φύλο, η ηλικία, ο τρόπος ζωής, η διατροφικές συνήθειες, γεωγραφικοί παράγοντες. Η συνεχής ή η περιστασιακή έκθεση των ατόμων στους ευνοϊκούς παράγοντες μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα πρόκλησης καρκίνου (Baba & Cătoi, 2007).

Για να γίνει πιο σαφές διάφοροι τύποι καρκίνου παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε συγκεκριμένο ηλικιακό εύρος. Για παράδειγμα το οστεοσάρκωμα εντοπίζεται κυρίως στους εφήβους ενώ η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε παιδιά. Ωστόσο, οι περισσότεροι τύποι καρκίνου ανιχνεύονται κυρίως σε άτομα της μέσης και προχωρημένης ηλικίας.

Επίσης, διατροφή πλούσια σε ζωικά λίπη αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο ενώ η αυξημένη κατανάλωση κρέατος έχει συνδεθεί με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η κατανάλωση παστωμένων ψαριών πολύ συχνά έχει συσχετισθεί με τον καρκίνο του γαστρικού και ρινοφάρυγγα. Ακόμη, η συστηματική κατανάλωση αλκοόλ συμβάλλει στην αύξηση της πιθανότητας για καρκίνο του ήπατος, του παχέος εντέρου και του μαστού ενώ οι καπνιστές κινδυνεύουν περισσότερο από καρκίνο του πνεύμονα, της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα.

Τέλος, ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή ανιχνεύονται με μεγαλύτερη συχνότητα συγκεκριμένοι τύποι καρκίνων. Για παράδειγμα, το κακοήθες μελάνωμα εντοπίζεται κυρίως στην Αυστραλία όπου υπάρχει έντονη ηλιοφάνεια και οι άνθρωποι έχουν λευκό δέρμα ενώ στην Αφρική και τη Νότιο-Ανατολική Ασία, όπου η μόλυνση από ηπατίτιδα Β είναι αυξημένη, η συχνότητα με την οποία ανευρίσκεται το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι μεγάλη (Herrington, 2019), (Χατζηγιαννάκης, 2009).

Συνοψίζοντας, ανάλογα με την προέλευσή του, τα αίτια του καρκίνου μπορούν να διαχωριστούν σε εξωγενή και ενδογενή. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχει αποδειχθεί ότι η ανάπτυξη καρκίνου σε ανθρώπους και ζώα οφείλεται κατά κύριο λόγο σε εξωγενή αίτια (Baba & Cătoi, 2007). Ενώ ένας συνδυασμός εξωγενών και ενδογενών αιτιών όπως πιθανές βλάβες που προκύπτουν στο DNA, η γενετική προδιάθεση και η επίδραση βλαπτικών παραγόντων του περιβάλλοντος συμβάλλουν ιδιαίτερα στην πρόκληση καρκίνου (Χατζηγιαννάκης, 2009).

## 2.4 Ταξινόμηση Καρκίνου

Ο καρκίνος, γενικά, ταξινομείται και παίρνει συνήθως το όνομα ανάλογα με τον ιστό που προσβάλλει ή τον κυτταρικό τύπο από τον οποίο προέρχεται (Reddy, et al., 2019). Όσον αφορά τους όγκους, αυτοί διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τους καλοήθους και τους κακοήθους. Η διάκρισή τους γίνεται από το γεγονός ότι οι καλοήθους όγκοι δε μετατοπίζονται και παραμένουν στη θέση από την οποία προήλθαν. Συνήθως το σχήμα τους μοιάζει με κάψα που περιέχει συμπιεσμένο ινώδες ιστό και έχουν την ικανότητα ανάπτυξης, παραμερίζοντας απλά τους φυσιολογικούς ιστούς. Η ανάπτυξή τους, όμως, δεν είναι γρήγορη (Herrington, 2019).

Επίσης, μοιάζουν αρκετά με τον ιστό από τον οποίο προέρχονται, οι πυρήνες τους είναι μικροί και ομοιόμορφοι και πραγματοποιούν φυσιολογικές μιτώσεις. Η προέλευση των καλοήθων όγκων μπορεί να πηγάζει είτε από το καλυπτήριο επιθήλιο είτε από το αδενικό επιθήλιο. Αν προέρχεται από το πρώτο τότε δημιουργούνται τα θηλώματα ενώ από το δεύτερο τα αδενώματα (Herrington, 2019).

Από την άλλη πλευρά οι κακοήθεις όγκοι, οι οποίοι χαρακτηρίζονται και ως καρκινικοί όγκοι και νεοπλάσματα, αναπτύσσονται στους φυσιολογικούς ιστούς μέσω διήθησης. Δε μοιάζουν στον ιστό από τον οποίο προήλθαν, διαθέτουν πυρήνες μεγαλύτερους και πολύμορφους ενώ οι μιτώσεις που πραγματοποιούν είναι πολυάριθμες. Ακόμη, η ανάπτυξή τους είναι ταχεία και έχουν την ικανότητα να μετακινούνται και σε άλλους ιστούς δημιουργώντας μεταστάσεις. Ωστόσο, ποικίλουν ως προς την επιθετικότητα τους και τον χρόνο που χρειάζονται για να δημιουργήσουν μεταστάσεις (Herrington, 2019).

Όσον αφορά την περαιτέρω κατάταξη των νεοπλασμάτων αυτή γίνεται με ποικίλους τρόπους. Αρχικά, μπορούν να καταταχθούν ανάλογα με την εμβρυϊκή προέλευσή τους. Η πρώτη κατηγορία τους όγκους που προέρχονται από είτε από το εκτόδερμα είτε από το ενδόδερμα. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα καρκινώματα και οι επιθηλιακοί όγκοι. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι νευροεκτοδερμικοί όγκοι, δηλαδή οι όγκοι που αναπτύσσονται στο νευρικό σύστημα, ενώ στην τρίτη κατηγορία ανήκουν οι όγκοι που προέρχονται από το μεσόδερμα. Σε αυτήν την κατηγορία περιέχονται οι όγκοι που προσβάλλουν το αιμοποιητικό σύστημα και τα συνδετικά σαρκώματα (Baba & Côté, 2007).

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης των κακοηθειών είναι μέσω της ανατομικής τους θέσης. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να ληφθεί υπόψη η ακριβής περιοχή όπου εντοπίζεται, να τεθούν τα όρια στα οποία εντοπίζεται αλλά και τους λεμφαδένες που έχει επηρεάσει. Στη συνέχεια, σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα T.N.M. Η ονομασία αυτή δόθηκε από τα αρχικά των γραμμάτων Tumor, Nodule, Metastasis τα οποία σημαίνουν όγκος, λεμφικό οζίδιο και μετάσταση αντίστοιχα. Τα στάδια που ταξινομούνται είναι τα εξής:

- Στάδιο 0: Εντοπίζονται πολύ μικρά καρκινώματα χωρίς, όμως, να διασπάται η βασική μεμβράνη των κυττάρων.
- Στάδιο I: Ο όγκος δεν ξεπερνάει τα 3 εκατοστά και χωρίς διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων, και χωρίς αιματογενείς μεταστάσεις. Διασπάται μόνο η βασική μεμβράνη των κυττάρων.
- Στάδιο II: Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 3 εκατοστά ενώ δεν ξεπερνούν τα 5 εκατοστά. Οι διηθήσεις επηρεάζουν μόνο τους επιχώριους λεμφαδένες, με την μεγαλύτερη διάμετρό τους να μην ξεπερνάει τα 2,5 εκατοστά. Δεν υφίστανται αιματογενείς μεταστάσεις
- Στάδιο III: Ο όγκος ξεπερνάει τα 5 εκατοστά. Οι διηθήσεις επηρεάζουν μόνο τους επιχώριους λεμφαδένες, με την μεγαλύτερη διάμετρό τους να μην ξεπερνάει τα 2,5 εκατοστά. Δεν υφίστανται αιματογενείς μεταστάσεις.
- Στάδιο IV: Ο όγκος υπερβαίνει τα 5 εκατοστά και έχουν προκληθεί διηθήσεις τόσο των επιχώριων λεμφαδένων όσο και αυτών που εντοπίζονται μακριά από τον όγκο, καθώς και απομακρυσμένες αιματογενείς μεταστάσεις.

Επίσης, αυτά τα στάδια ταξινομούνται περαιτέρω ανάλογα και με την πρόγνωση τους σε:

- Καρκίνωμα in situ :Σε αυτήν την κατηγορία είναι το καρκίνωμα που ταξινομείται στο στάδιο 0. Θεωρείται εντελώς ιάσιμο καρκίνωμα.
- Μικροδιηθητικό καρκίνωμα: Η κατηγορία αυτήν χαρακτηρίζει τα καρκινώματα που έχουν χαρακτηριστεί ότι ανήκουν στο στάδιο I. Σε αυτά θεωρείται ότι η πενταετής επιβίωση του ατόμου αγγίζει το ποσοστό του 90%.

- Φανερό καρκίνωμα: Με αυτόν τον όρο χαρακτηρίζονται τα καρκινώματα, τα οποία έχουν ταξινομηθεί στο στάδιο II και III με την διαφορά ότι η πενταετής επιβίωση για το στάδιο II είναι 60% ενώ στο στάδιο III μειώνεται στο 30%.
- Εκτεταμένο καρκίνωμα: Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα καρκινώματα του τελικού σταδίου, δηλαδή του σταδίου IV. Στην περίπτωση αυτή η πενταετής επιβίωση του ατόμου θεωρείται αδύνατη (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

## 2.5 Συχνότητα Καρκίνων

Ο καρκίνος επηρεάζει διάφορα σημεία του σώματος. Σύμφωνα με παγκόσμιες στατιστικές αναλύσεις του έτους 2020, οι πιο συχνές νέες περιπτώσεις καρκίνου που ανιχνεύτηκαν είναι ο καρκίνος των μαστών, του πνεύμονα, του προστάτη, τον καρκίνο του δέρματος πλην του μελανώματος και ο καρκίνος του παχέος εντέρου (World Health Organization, 2020), (Sung, et al., 2021).

Επιπλέον, στην Ελλάδα την ίδια χρονιά στην πρώτη θέση ανέρχεται ο καρκίνος του πνεύμονα. Στη συνέχεια είναι ο καρκίνος του μαστού, του παχέος εντέρου, του προστάτη και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης. Όσον αφορά τους άνδρες οι πέντε πιο συχνοί τύποι καρκίνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης και του παγκρέατος. Στις γυναίκες ήταν ο καρκίνος των μαστών, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του ενδομητρίου και του παγκρέατος (The Global Cancer Observatory & World Health Organization, 2021).

### 2.5.1 Καρκίνος του Μαστού

Ως καρκίνο του μαστού καθορίζεται η κακοήθεια που αναπτύσσεται στους ιστούς των μαστών. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να επηρεάσει τους πόρους ή στους λοβούς. Μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Στην πλειοψηφία, όμως, αναπτύσσεται κυρίως σε γυναίκες, ενώ σε άνδρες είναι αρκετά σπάνιο (Sun, et al., 2017).

Ο καρκίνος του μαστού αποτέλεσε τη μορφή καρκίνου με τη μεγαλύτερη συχνότητα καθώς καταγράφηκαν 2,3 εκατομμύρια καινούριες περιπτώσεις. Πιο συγκεκριμένα, αντιπροσώπευε το ποσοστό των 11,7% από όλες τις περιπτώσεις καρκίνου, ενώ όσον αφορά τις γυναίκες υπολογίζεται ότι 1 στις 4 γυναίκες πάσχει από καρκίνο. Επίσης, κατέχει την πέμπτη κατά σειρά κύρια αιτία θανάτου από κάποιον τύπο καρκίνο.

Τα ποσοστά με καρκίνο του μαστού είναι σημαντικά υψηλότερα στις ανεπτυγμένες χώρες και ειδικότερα στην Δυτική Ευρώπη, τη Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία, από ότι στις αναπτυσσόμενες. Για τα υψηλότερα αυτά ποσοστά θεωρείται ότι οφείλονται σε μακροχρόνιους παράγοντες, με κυριότερους τους αναπαραγωγικούς και ορμονικούς.

Πιο συγκεκριμένα, η πρόωγη ηλικιακή έναρξη της εμμηνόρροιας, η ορμονοθεραπεία κατά την εμμηνόπαυση, η αυξημένη κατανάλωση αντισυλληπτικών καθώς και ο συνδιασμός παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και της διατροφής όπως το αυξημένο σωματικό βάρος, η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ και η καθιστική ζωή αυξάνουν τα ποσοστά. Επίσης, ένα σημαντικό γεγονός που συμβάλλει στα ποσοστά αυτά να φαίνονται πιο αυξημένα στις ανεπτυγμένες χώρες είναι ότι με τη βοήθεια των μαστογραφικών εξετάσεων ανιχνεύονται από τα αρχικά στάδια (Sung, et al., 2021).

Τα πιο συχνά προειδοποιητικά σημάδια για καρκίνο του μαστού αποτελεί η ύπαρξη κάποιας ανώδυνης διόγκωσης στο μαστό, η οποία έχει τη μορφή ψηλαφητής μάζας. Μερικά ακόμη σημάδια είναι η σύμφυση του όγκου είτε με το δέρμα είτε με τον μείζονα θωρακικό μυ και η εισολκή της θηλής. Τέλος, η ύπαρξη ψηλαφητών μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί, επίσης, ένα ανησυχητικό εύρημα (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

### 2.5.2 Καρκίνος του Πνεύμονα

Ως καρκίνος του πνεύμονα χαρακτηρίζεται η κακοήθεια που εντοπίζεται στην περιοχή των πνευμόνων. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια. Μπορεί, δηλαδή, να αναπτυχθεί σε διαφορετικές θέσεις στο βρογχικό δέντρο του πνεύμονα ταυτόχρονα. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στο να διαφοροποιούνται τα συμπτώματά του ανάλογα με την περιοχή στην οποία εντοπίζεται (Lemjabbar-Alaoui, et al., 2015).

Σε γενικά πλαίσια ο καρκίνος του πνεύμονα ανάλογα με την ιστολογική του εικόνα διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο ή αλλιώς το επιδερμοειδές, ο οποίος είναι και ο πιο συχνός τύπος, το αδενοκαρκίνωμα και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Η βασική διάκρισή τους είναι ότι στο καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο ότι οι καρκινωματώδες βλάστες αποτελούνται από μαλπιγιακό τύπο και ξεκινάει από την ύπαρξη δυσπλασιών του βλεννογόνου και κυτταρική ατυπία ή καρκίνωμα *in situ* (Khan, et al., 2019).

Γενικά, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό τύπο καρκίνου παγκοσμίως. Κατά το έτος 2020 καταγράφηκαν 2,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ενώ οι θάνατοι από αυτόν τον τύπο καρκίνου έφτασε τα 1,8 εκατομμύρια. Εντοπίζεται πιο συχνά στους άνδρες από ότι στις γυναίκες και με μεγαλύτερη θνησιμότητα. Παρ' όλο που τα ποσοστά διαφέρουν ανά περιοχή, έχει υπολογιστεί ότι κατά μέσο όρο η πιθανότητα κατάληξης από τον καρκίνο του πνεύμονα είναι δύο φορές πιο ψηλά στους άνδρες από τις γυναίκες.

Λεπτομερέστερα, η πιθανότητα να διαγνωστεί ο καρκίνος του πνεύμονα σε άντρα είναι πιο αυξημένος σε 36 χώρες ενώ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου σε 96 χώρες, με τις συχνές χώρες να είναι η Ανατολική και Νότια Ευρώπη, η Μικρονησία, η Ανατολική και Δυτική Ασία. Η χώρα που κατέγραψε το υψηλότερο ποσοστό ανδρών με καρκίνο του πνεύμονα υπολογίστηκε ότι ήταν η Τουρκία. Τα ποσοστά θνησιμότητας θεωρούνται πιο υψηλά στις αναπτυγμένες χώρες παρά στις αναπτυσσόμενες.

Ένας βασικός παράγοντας θεωρείται ότι είναι η αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, και συγκεκριμένα τα λεπτόκοκκα σωματίδια που ανιχνεύονται. Το κάπνισμα αποτελεί, επίσης, σημαντικό παράγοντα. Το κάπνισμα όταν πρωτοεμφανίστηκε αφορούσε κυρίως χώρες με υψηλό εισόδημα. Για παράδειγμα, μερικές χώρες από αυτές ήταν οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Αυστραλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Νέα Ζηλανδία. Ενώ, σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το 2010 μέχρι και το 2014, η πενταετής επιβίωση ασθενών ύστερα από διάγνωση με καρκίνο των πνευμόνων ανέρχονταν σε ποσοστό που κυμαίνονταν από 10% έως 20%

Στις μέρες μας, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για να συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα έχει εκδώσει κάποιες στρατηγικές παρεμβάσεις. Πιο συγκεκριμένα, αυτά είναι η στατιστική παρατήρηση των ανθρώπων που καπνίζουν, η προστασία των πολιτών από τις επιπτώσεις του καπνού, η παροχή βοήθειας για την

διακοπή του καπνίσματος, η δημιουργία ενημερωτικών εκστρατειών για τις αρνητικές συνέπειες του καπνού, η απαγόρευση προωθητικών διαφημίσεων σχετικά με το κάπνισμα και η αύξηση του φόρου στον καπνό (Sung, et al., 2021).

### 2.5.3 Καρκίνος του Προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη αναπτύσσεται στους άνδρες και οφείλεται σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στον αδένα του προστάτη. Κατατάσσεται στα αδενοκαρκινώματα και διακρίνεται σε τρεις βασικές κατηγορίες. Στην πρώτη ανήκει το καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα, στην δεύτερη το μετρίως διαφοροποιημένο καρκίνωμα και στην τρίτη το χαμηλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα. Έχει αποδειχτεί ότι όσο πιο καλά διαφοροποιημένο ανευρίσκεται τόσο καλύτερη θα είναι η πρόγνωσή του (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

Όσον αφορά τα νέα περιστατικά που καταγράφηκαν για το έτος 2020 ανέρχονταν στα 1,4 εκατομμύρια. Σύμφωνα με τους θανάτους που καταγράφηκαν τον κατέταξαν στην πέμπτη θέση αιτιών θανάτου από καρκίνο και πιο συγκεκριμένα, ήταν 375.000 περιπτώσεις. Τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στις αναπτυσσόμενες χώρες ενώ σε 48 χώρες με βασικότερες αυτές τις Αφρικής, της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής όπως τη Χιλή, τη Βενεζουέλα και το Εκουαδόρ αλλά και τη Καραϊβική και τη Σουηδία ο θάνατος από καρκίνο του προστάτη στους άνδρες κατατάσσεται στην πρώτη θέση.

Οι παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Μερικοί που έχουν βρεθεί, όμως, ότι συσχετίζονται αποτελούν η ηλικία, η κληρονομικότητα και ειδικότερα συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων όπως αυτή του BRCA1 και του BRCA2 ή ασθένειες όπως το σύνδρομο Lynch. Καθημερινές συνήθειες όπως το κάπνισμα, οι διατροφικές συνήθειες και το αυξημένο σωματικό βάρος έχουν βρεθεί ότι επίσης συσχετίζονται. Ένα ακόμη σημαντικό αίτια αφορά η διακύμανση των εξετάσεων που πραγματοποιούνται για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Για παράδειγμα το ειδικό για τον προστάτη αντιγόνο (PSA) βοηθάει στην έγκαιρη διάγνωσή του.

Αντίθετα, στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες και ειδικότερα στις χώρες υψηλού εισοδήματος έχει σημειωθεί μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στην έγκαιρη εντόπισή του από την αρχή πριν

προλάβει να εμφανιστεί συμπτωματολογία ή να προκαλέσει μεταστάσεις καθώς και στις πιο αποτελεσματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται (Sung, et al., 2021).

#### 2.5.4 Καρκίνος του Δέρματος πλην του Μελανώματος

Ο καρκίνος του δέρματος διακρίνεται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την προέλευση τους. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν αυτά που προέρχονται τον επιθηλιακό ιστό ενώ στη δεύτερη ανήκουν όσο προέρχονται από το μελαγχρωστικό ιστό. Στην πρώτη κατηγορία κατατάσσεται το βασικοκυτταρικό και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

Αντίθετα, στην δεύτερη κατηγορία περιέχονται τα κακοήθη μελανώματα (Ανθούλη Αναγνωστοπούλου, 2009).

Το 2020 ο καρκίνος του δέρματος με εξαίρεση το μελάνωμα κατέγραψε, επίσης, περισσότερες από ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις ενώ τα περιστατικά θνησιμότητας ανέρχονταν στα 64.000 σε παγκόσμιο επίπεδο. Διαγιγνώσκεται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Οι χώρες που κατέγραψαν τα περισσότερα περιστατικά αναδείχτηκαν η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία.

Για να μειωθούν αυτά τα ποσοστά διεξάγονται συχνά εκστρατείες ενημέρωσης πολιτών σχετικά με τις επιπτώσεις της ηλιακής ακτινοβολίας και την χρήση προϊόντων προστασίας. Ωστόσο, παρ' όλο που έχει βρεθεί ότι από το 2010 και ύστερα τα ποσοστά που καταγράφονται στη Νέα Ζηλανδία έχουν σημειώσει αύξηση, υπολογίζεται ότι στο μέλλον θα έχουν μειωθεί λόγω των νέων βελτιωμένων θεραπειών που αναπτύσσονται (Sung, et al., 2021).

#### 2.5.5 Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αναπτύσσεται ως κακοήθης όγκος στο ορθό και στο παχύ έντερο. Ξεκινάει με το να αναπτύσσονται στις περιοχές αυτές μη φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα. Στη συνέχεια, ανιχνεύεται μέσω εξετάσεων είτε ως πολυπώδης είτε ως ελκωτικός όγκος. Κατατάσσεται στα αδενοκαρκινώματα και η βασική θέση στην οποία ανευρίσκεται συνήθως είναι στο κάτω τμήμα και στην αριστερή πλευρά του εντέρου. Ειδικότερα εντοπίζεται συχνότερα στο ορθοσιγμοειδές παρά στη δεξιά πλευρά.

Ο τύπος καρκίνου με την καλύτερη πρόγνωση θεωρείται ότι είναι ο βλεννώδης. Σε αυτόν τον τύπο καρκίνου παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα άφθονη βλέννα. Η



πρόγνωση εξαρτάται, επίσης, και από τον βαθμό διήθησης αλλά και τον βαθμό της κακοήθειας του όγκου. Από τα βασικότερα προειδοποιητικά σημάδια θεωρούνται ότι είναι οι αλλαγές των συνηθειών του εντέρου, δηλαδή η συχνή εναλλαγή από διάρροια σε δυσκοιλιότητα, καθώς και η ύπαρξη αίματος στα κόπρανα μέσω της εξέτασης Mayer (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

Σύμφωνα με στατικές αναλύσεις του έτους 2020, ο καρκίνος του παχέος εντέρου σημείωσε 1,9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 935.000 θανάτους παγκοσμίως. Γενικά κατατάσσεται στην δεύτερη αιτία θνησιμότητας από καρκίνο και παρουσιάζεται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες.

Τα μεγαλύτερα ποσοστά παρουσιάστηκαν σε χώρες όπως η Νέα Ζηλανδία, η Ουγγαρία, η Αυστραλία και η Νορβηγία. Αντίθετα, χαμηλότερα ήταν στη Νότια Κεντρική Ασία και στις περιοχές της Αφρικής. Πλέον, θεωρείται ότι αυτός ο τύπος καρκίνου επηρεάζεται από την κοινωνικοοικονομική διακύμανση μιας χώρας.

Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά των νέων περιστατικών τείνουν να αυξάνονται σύμφωνα με την αύξηση της οικονομίας μιας χώρας. Πιστεύεται ότι ένα κύριο αίτιο αυτής της αύξησης αποτελεί ο τρόπος ζωής και διατροφής. Σε πολλές χώρες με αυξημένο εισόδημα γίνεται μεγάλη κατανάλωση ζωικών τροφών ενώ σωματική δραστηριότητα είναι μειωμένη.

Παλιότερα, θεωρούνταν ότι το ηλικιακό εύρος για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου κυμαίνονταν από 50 έως 70 ετών. Ωστόσο, από το 2018 και μετά η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου μείωσε το ηλικιακό όριο στα 45 έτη (Sung, et al., 2021).

## 2.6 Θεραπεία Καρκίνου

Η θεραπεία του καρκίνου αποτελείται κυρίως από τρία είδη: τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου ή και των λεμφαδένων που έχουν υποστεί διήθηση, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται περισσότερες μέθοδοι όπως η ορμονοθεραπεία και η βιολογική θεραπεία.

Αναλυτικότερα, βασικός στόχος της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας είναι να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα μέσω επέμβασης στο DNA χωρίς, όμως, να έχουν επιλεκτική επιλογή στα κύτταρα. Ταυτόχρονα με την καταστροφή των καρκινικών

κυττάρων καταστρέφουν και τα φυσιολογικά διαιρούμενα κύτταρα από ιστούς και όργανα ζωτικής σημασίας (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

Όσον αφορά την ακτινοβολία ως μέθοδος θεραπείας χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία που στοχεύει τη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Μέσω της ακτινοβολίας σωματίδια φορτίζονται ηλεκτρικά ώστε να μπορέσει η ενέργειά τους να μεταφερθεί στο κύτταρα του σώματος μέσα από τις ακτίνες.

Στη συνέχεια, η ενέργεια εισέρχεται στο σώμα και συμβάλλει στο να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα και να τα τροποποιήσει γενετικά, με σκοπό να οδηγηθούν σε κυτταρικό θάνατο και απόπτωση. Μπορεί να επηρεάσει τα κύτταρα καθώς, μέσω της ακτινοβολίας, το κατεστραμμένο πλέον DNA δεν θα μπορεί να διαιρεθεί και να αναπαραχθεί. Επομένως, τα κύτταρα αναγκαστικά οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο. Ωστόσο, μαζί με τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται και φυσιολογικά στις περιοχές που βρίσκονται κοντά στον όγκο.

Βασικός στόχος της χημειοθεραπείας είναι να σταματήσει τα κύτταρα να διαιρούνται και να επέλθει απόπτωση. Μέσω των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται δημιουργούνται αλλαγές στα κακοήγη κύτταρα για να σταματήσει ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός τους και να πεθάνουν.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τα κυτταροστατικά και τα κυτταροτοξικά. Σε αυτά τα φάρμακα η λειτουργία τους είναι να σκοτώνουν μέσω γονοτοξικής επίδρασης τα καρκινικά κύτταρα. Αυτό γίνεται καθώς παράγονται αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS-reactive oxygen species). Ωστόσο, με τη χρήση αυτών των φαρμάκων επηρεάζονται και φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού (Abbas & Rehman, 2018).

Ορισμένα από τους ιστούς και τα όργανα που τείνουν να επηρεάζονται από τις θεραπείες με ακτινοβολία και χημειοθεραπεία είναι οι αιματολογικοί ιστοί, τα θυλάκια για την ύπαρξη τριχών, το επιθήλιο του στόματος και του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς, επίσης, και η καρδιά, τα νεφρά και τα οστά. Όλα αυτά με τη σειρά τους τείνουν να παρουσιάζονται ως μια σειρά από παρενέργειες.

Οι κυριότερες είναι η αναιμία, η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος, η μυοκαρδιοπάθεια, η νεφρική ανεπάρκεια, η πτώση των τριχών, οι συμφύσεις ή η σκλήρυνση των οστών, περιφερικές νευρίτιδες, εντερίτιδα, στοματίτιδα, κυστίτιδα, οστικές νεκρώσεις, οιδήματα των άκρων καθώς και πολλά άλλα. Οι μόνοι λόγοι για τους

οποίος πρέπει να διακοπεί η χημειοθεραπεία είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η μυοκαρδιοπάθεια και η απλαστική αναιμία (Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, 2009).

Η χειρουργική επέμβαση θεωρείται μία από τις πιο συμβατικές μεθόδους θεραπείας και χρησιμοποιείται τόσο την αφαίρεση κακοήθων όσο και καλοήθων όγκων. Με αυτή τη μέθοδο επιτελείται η μικρότερη βλάβη στους ιστούς κοντά στον όγκο, σε αντίθεση με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μέσο για διάγνωση ώστε να εξακριβωθεί εάν ένας όγκος ήταν κακοήθης. Ενώ χρησιμοποιείται και συχνά για την αντιμετώπιση όγκων που προκαλούν απόφραξη. Είναι αρκετά συχνό να χρησιμοποιείται συνδυασμός θεραπειών. Πολλές φορές μετά την χειρουργική αφαίρεση του όγκου πραγματοποιείται είτε χημειοθεραπεία είτε και ακτινοθεραπεία στο σημείο όπου εντοπίστηκε ο όγκος. Επίσης, συνιστάται ο συνδυασμός γιατί πολλά καρκινικά κύτταρα είναι σύνηθες κατά την διάρκεια της θεραπείας να αναπτύσσουν αντίσταση σε ορισμένες φάρμακα.

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας έχει αναπτυχθεί και η ορμονική θεραπεία για την αντιμετώπιση πολλών καρκίνων. Τόσο άνδρες όσο και γυναίκες έχει αποδειχτεί το ορμονικό υπόβαθρο ορισμένων κακοηθειών, όπως στον καρκίνο του ενδομήτριου, του προστάτη και των μαστών. Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται ως ορμονοευαίσθητοι. Σε αυτή τη μέθοδο θεραπείας χρησιμοποιούνται στεροειδή και φάρμακα που «μιμούνται» τις ορμόνες.

Γενικά, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ορμόνες είναι τα ανδρογόνα, τα αντιανδρογόνα, οι αναστολείς επινεφριδικών στεροειδών, οι ρυθμιστές SERM (Selective Estrogen Response Modulators), τα προγεστερινοειδή και τα οιστογόνα. Έχουν ως στόχο να εμποδίσουν ή και να αναστείλουν τη δράση των ορμονών που συσχετίζεται με την ανάπτυξη όγκου. Αυτό επιτυγχάνεται δεσμεύοντας τους υποδοχείς των ορμονών. Τα φάρμακα που «μιμούνται» τις ορμόνες καταφέρνουν να αντικαταστήσουν τις φυσικές ορμόνες με άλλες χημικές που μοιάζουν με αυτές. Έχουν χρησιμοποιηθεί, επίσης, για την αντιμετώπιση του του λεμφώματος, του πολλαπλού μυελώματος και της λευχαιμίας (Abbas & Rehman, 2018).

Τέλος, μία θεραπεία κρίνεται ως επιτυχής όταν η επιβίωση του ασθενή φτάνει τα πέντε χρόνια ή και περισσότερο, ενώ στα παιδιά να ανέρχεται σε πάνω από τα δύο χρόνια.

Ενώ όσο πιο νωρίς πραγματοποιηθεί η διάγνωση και ξεκινήσει η θεραπεία του καρκίνου τόσο πιο καλή πρόγνωση θεωρείται ότι θα έχει (Pardee & Stein, 2008).

### 3 Συμπληρώματα διατροφής που προκαλούν καρκίνο

Οι περισσότερες έρευνες για τα συμπληρώματα διατροφής και την συσχέτισή τους με τον καρκίνο βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε πειράματα που πραγματοποιούνται σε συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες σε εργαστήρια με τη μέθοδο *in vitro* και σε ζώα. Τα πειράματα αυτά, εστιάζουν στους βιοχημικούς και μοριακούς μηχανισμούς σχετικά με τη δράση των θρεπτικών ουσιών που μελετώνται κάθε φορά. Όσον αφορά τα πειράματα που διεξάγονται σε ανθρώπους αφορούν την παρατήρηση ενός πληθυσμού και τη σχέση τους μεταξύ ενός θρεπτικού συστατικού και ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Οι πειραματικές δοκιμές στους ανθρώπους πραγματοποιούνται συνήθως μέσω μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (randomized controlled trial - RCT) (Martínez, et al., 2012).

Αρκετές έρευνες υποστηρίζουν ότι τα συμπληρώματα διατροφής δε θα έπρεπε να χορηγούνται στην αγορά ως μέσο για την πρόληψη του καρκίνου, καθώς υπάρχει απουσία στοιχείων από κλινικές δοκιμές που να επιβεβαιώνει την εγκυρότητα αυτής της δήλωσης. Πληροφορίες από στοιχεία που συλλέγονται μέσω ερευνών αποδεικνύουν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων δεν αποτρέπει πάντα από την καρκινογένεση. Αντίθετα, ορισμένα συμπληρώματα έχουν ενοχοποιηθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο (Martínez, et al., 2012). Επιπλέον, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα συμπληρώματα διατροφής μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα υποτροπής ή της επιβίωσης (Rock, et al., 2012).

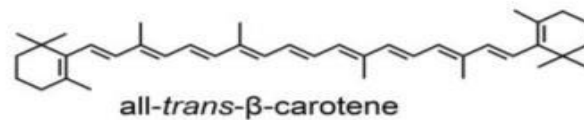
#### 3.1 Συμπληρώματα Βιταμινών

##### 3.1.1 Β-καροτένιο

Πολλά είναι τα καροτενοειδή που ανευρίσκονται στη φύση. Ωστόσο, στον ανθρώπινο οργανισμό ανευρίσκονται 6 βασικά που χρησιμοποιούνται για σημαντικές μεταβολικές διεργασίες στους ιστούς και στο αίμα. Σε αυτά ανήκουν το β-καροτένιο, το ακαροτένιο, η κρυπτοξανθίνη, το λυκοπένιο, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη. Οι διεργασίες αυτές στις

οποίες συμβάλλουν είναι κυρίως η δράση ως αντιοξειδωτικά μέσω της εξουδετέρωσης του μονήρες οξυγόνου, τη παρεμπόδιση του σχηματισμού ελεύθερων ριζών και την ενίσχυση του ανοσοποιητικού (Σκουρολιάκου, 2005).

Όσον αφορά τη δομή του β-καροτένιου είναι ένα τετρα-τερπενοειδές και αποτελείται από 40 άτομα άνθρακα και δύο δακτυλίους β-ιοντόνης (Bohn, et al., 2019).



*Εικόνα 1: Χημική δομή β-καροτένιου*

Ανεύρεται με δύο μορφές. Η πρώτη μορφή είναι η cis, στην οποία ανήκει το φυσικό β-καροτένιο που ανιχνεύεται στα τρόφιμα και δρα ως αντιοξειδωτικό, ενώ η δεύτερη μορφή είναι η trans, η οποία είναι συνθετική και χρησιμοποιείται κυρίως στα σκευάσματα συμπληρώματος διατροφής και λειτουργεί ως προ-οξειδωτικό στον οργανισμό. Το trans-β-καροτένιο αποτελεί την πιο ενεργή μορφή και κατέχει σημαντική προσφορά στη διατροφή του ανθρώπου. Επιπλέον, το β καροτένιο είναι λιποδιαλυτό (Σκουρολιάκου, 2005).

Το β-καροτένιο αποτελεί τη πιο σημαντική πηγή μη προσχηματισμένης βιταμίνης A, καθώς όταν πραγματοποιείται απορρόφησή του μπορεί να διασπαστεί και να σχηματίσει την βιταμίνη A (Bohn, et al., 2019). Αναλυτικότερα, όταν εισέρχεται στον οργανισμό αποτελείται από δύο μόρια βιταμίνης A. Τα μόρια αυτά υδρολύονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και απορροφούνται από τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, όπου μετατρέπονται και σε ρετινόλη. Έχει βρεθεί ότι ποσοστό που ανέρχεται σε 75% είναι αυτό που μετατρέπεται τελικά σε ρετινόλη, ενώ το υπόλοιπο 25% παραμένει ως β-καροτένιο σε άθικτη μορφή (Σκουρολιάκου, 2005).

Πολλά είναι τα στοιχεία που υποδηλώνουν το προστατευτικό ρόλο που κατέχει μια διατροφή πλούσια σε β-καροτένιο. Τα τελευταία χρόνια, όμως, τα δεδομένα δείχνουν ότι η συμπλήρωση της διαίτας με σκευάσματα β-καροτένιου στην πραγματικότητα

αυξάνουν τους θανάτους από καρκίνο, ειδικά σε συγκεκριμένες ομάδες ανθρώπων όπως είναι οι καπνιστές (Webb, 2006). Επίσης, συχνά γίνεται λόγος για τη προσοχή που χρήζει η μακροχρόνια κατανάλωση συμπληρωμάτων β-καροτένιου (Alsharairi, 2019). Ο λόγος είναι ότι η μακροχρόνια λήψη τους έχει συσχετιστεί με διάφορες μορφές καρκίνου, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του προστάτη, ενώ ορισμένα ευρήματα αναφέρουν και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, ο οποίος όμως είναι ακόμη υπό διερεύνηση (Jeon, et al., 2011).

Όσον αφορά τον καρκίνο του πνεύμονα, ο οποίος έχει μελετηθεί σε εκτενέστερο βαθμό, συμπληρώματα με β-καροτένιο έχει βρεθεί ότι είναι ικανά να προκαλέσουν αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα και της θνησιμότητας από αυτόν, κυρίως σε άνδρες καπνιστές (Bohn, et al., 2019), (Druesne-Pecollo, et al., 2010). Πιο συγκεκριμένα, η λήψη συμπληρωμάτων για χρονικό διάστημα που ανέρχεται ή και υπερβαίνει τα τέσσερα χρόνια, έχουν συσχετιστεί με σημαντική αύξηση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Στην έρευνα αυτή, συλλέχτηκαν στοιχεία από τις βάσεις δεδομένων PubMed και MEDLINE που σχετίζονταν με τον καρκίνο του πνεύμονα και πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της κατανάλωσης συμπληρωμάτων από ομάδα καπνιστών και ομάδα μη καπνιστών (Alsharairi, 2019).

Σύμφωνα με μία ακόμη βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε με την αναζήτηση άρθρων από το PubMed που συμπεριλάμβαναν μελέτες από 180.702 συμμετέχοντες και 1.852 περιπτώσεις με καρκίνο του πνεύμονα, βρέθηκε σημαντικά αυξημένος ο δείκτης σχετικού κινδύνου σε όσους χορηγήθηκαν συμπληρώματα β-καροτένιου. Το ποσοστό αυξάνονταν στο 1,13 σε σύγκριση με τα άτομα που τους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, το ποσοστό ανέρχεται στο 1,16 όταν μαζί με το β-καροτένιο χορηγήθηκαν και αντιόξινα σε δόσης των 20 mg ημερησίως ή και σε υψηλότερες τιμές. Συμπέρασμα της έρευνας, αποτελούσε το γεγονός ότι η ημερήσια κατανάλωση συμπληρωμάτων β-καροτένιου σε δόσεις 20-30 mg αυξάνουν τον καρκίνο του πνεύμονα σε καπνιστές και εργαζόμενους που εκτίθενται σε αμίαντο (Druesne-Pecollo, et al., 2010).

Εκτός από τις βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις έχουν πραγματοποιηθεί και πειραματικές μελέτες που διεξάγονται σε ζωντανούς οργανισμούς, δηλαδή σε πειραματόζωα *in vivo* και αποδεικνύουν την αρνητική συσχέτιση του καρκίνου του πνεύμονα με τα συμπληρώματα β-καροτένιου. Λεπτομερέστερα, ύστερα από έξι μήνες

συνεχούς χορήγησης υψηλών δόσεων σε κουνάβια αυτά παρουσίασαν υπερανάπτυξη επιθηλιακών κυττάρων στο πνεύμονα, μια κατάσταση γνωστή ως μεταπλασία και έμοιαζε με τα πρώτα στάδια της καρκινογένεσης. Όταν τα κουνάβια εκτείθονταν σε καπνό τσιγάρου τα ποσοστά αυτά αυξάνονταν ακόμη περισσότερο, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι αυτό οφείλονταν μόνο στην έκθεση σε καπνό (Webb, 2006).

Πολλές είναι οι πιθανές εξηγήσεις που αποδίδονται για τα αίτια που τα συμπληρώματα β-καροτένιου συμβάλλουν στην αύξηση καρκίνου του πνεύμονα. Μία από τις επικρατέστερες απόψεις είναι ότι ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στους καπνιστές οφείλεται στους βιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους δρα το β-καροτένιο στον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, η μορφή β-καροτένιου που περιέχουν τα εμπορικά σκευάσματα δρα κυρίως προ-οξειδωτικά παρουσία του χρόνιου οξειδωτικού στρες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η λήψη καροτενοειδών από καπνιστές θα μπορούσε να συμβάλλει στην αύξηση του οξειδωτικού στρες από τον οργανισμό και την προώθηση τοξικών ουσιών στους ιστούς (Jeon, et al., 2011). Πρόσφατες μελέτες τείνουν να παρουσιάζουν δεδομένα ότι υψηλές δόσεις β-καροτένιου μπορεί να επηρεάσουν τις προ καρκινικές βλάβες, οι οποίες είναι χαρακτηριστικό της ανάπτυξης καρκίνου και να επηρεάσουν τον τρόπο πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της απόπτωσής τους (Bohn, et al., 2019).

Όσον αφορά τη συσχέτιση των συμπληρωμάτων β-καροτένιου με την αύξηση του καρκίνου του δέρματος και του μελανώματος, οι μέχρι τώρα έρευνες είναι ακόμη πολύ ελλιπείς (Druesne-Pecollo, et al., 2010). Έχει βρεθεί μόνο ότι το β-καροτένιο δεν αποτρέπει την υποτροπή του καρκίνου του δέρματος χωρίς μελάνωμα (Martínez, et al., 2012), (Pecollo, et al., 2010). Περισσότερη έρευνα χρειάζεται, επίσης, να διεξαχθεί και στο πόσο μπορούν να συμπληρώματα β-καροτένιου να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι όσοι φέρουν υψηλή τιμή του προστατικού αντιγόνου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (Druesne-Pecollo, et al., 2010).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ενδείξεις ότι η λήψη συνθετικού β-καροτένιου που ανιχνεύεται στα συμπληρώματα διατροφής, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του ουροθηλίου και ειδικότερα καρκίνο που αφορά την ουροδόχο κύστη. Δεν έχουν γίνει εκτενείς έρευνες σχετικά με τη συσχέτιση με αυτό το είδους καρκίνου, όμως ορισμένα ευρήματα αναδεικνύουν ότι τα ποσοστά του δείκτη σχετικού κινδύνου αυξάνεται κατά 1.52, ειδικά όταν συνδυαστεί με την ταυτόχρονη κατανάλωση σεληνίου, λόγω του γεγονότος ότι η έντονη αντιοξειδωτική δράση μπορεί να επιφέρει τελικά



αντίθετα αποτελέσματα από τα αναμενόμενα, έχοντας επιβλαβή δράση στον οργανισμό (Jeon, et al., 2011).

Επίσης, σε συνδυασμό με την α-τοκοφερόλη και την βιταμίνη C δεν προστατεύουν από την υποτροπή του αδενώματος, ούτε από την εμφάνιση καρκίνου ή την μείωση της θνησιμότητας του καρκίνου (Martínez, et al., 2012). Αντιθέτως, πολλά είναι τα στοιχεία που παρουσιάζουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων β-καροτένιου συμβάλλουν στην αύξηση της συνολικής θνησιμότητας (Webb, 2006). Αρκετές έρευνες είναι αυτές που τείνουν να υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση αυτών των συμπληρωμάτων δεν παρουσιάζει προστατευτική δράση σε καμία μορφή καρκίνου (Druesne-Pecollo, et al., 2010), (Jeon, et al., 2011).

Επομένως, γι' αυτόν τον λόγο η Υπηρεσία για τα Πρότυπα Τροφίμων (Food Standards Agency ή F.S.A.) το 2003 συνέστησε η μέγιστη ημερήσια δόση από συμπληρώματα β-καροτένιου να μην υπερβαίνει τα 7 mg, δηλαδή λιγότερο από το μισό σε πολλά εμπορικά σκευάσματα. Ενώ η Επιτροπή Ιατρικών Πτυχίων της Πολιτικής Τροφίμων και Διατροφής (Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy), ειδική ομάδα που ασχολείται με τη διατροφή και τον καρκίνο, συνέστησε να μη χρησιμοποιούνται τα συμπληρώματα β-καροτένιου ως μέσο πρόληψης και προστασίας για τον καρκίνο (Webb, 2006).

### 3.1.2 Βιταμίνη Β

Τα συμπληρώματα βιταμινών Β έχουν μελετηθεί εκτενώς. Σε μεγαλύτερο βαθμό οι έρευνες επικεντρώνονται περισσότερο στη Β6, Β9, δηλαδή το φολικό οξύ, και τη Β12, αναλύοντας τον τρόπο που επιδρούν στον καρκίνο, την πρόληψη του καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας του (Fanidi, et al., 2018).

Αρχικά, η βιταμίνη Β6 είναι λιποδιαλυτή και στη διατροφή συναντάται με τη μορφή της πυριδοξαμίνης, της πυριδοξίνης και της πυριδοξάλης. Συνήθως, όμως, με τον όρο βιταμίνη Β6 γίνεται αναφορά στη πυριδοξίνη. Η απορρόφησή της γίνεται κυρίως από τη νήσιδα ενώ αποθηκεύεται στο ήπαρ, στον εγκέφαλο και στους μύες. Κατά την είσοδό της στον οργανισμό μετατρέπεται στα ερυθροκύτταρα σε φωσφορική πυριδοξαμίνη. Από τους βασικότερους ρόλους που διαδραματίζει στον οργανισμό είναι η σύνθεση των νευροδιαβιβαστών, της αιμοσφαιρίνης και της σφιγγοσίνης καθώς και ο μεταβολισμός

βιταμινών. Αποβάλλεται από τον οργανισμό κατά κύριο λόγο μέσω των ούρων (Σκουρολιάκου, 2005).

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης Β6 (Vrolijk, et al., 2020). Τα περισσότερα συμπληρώματα Β6 πωλούνται είτε μαζί με άλλες βιταμίνες, ως πολυβιταμινούχα, είτε σε μορφή χαπιού, σκόνης ή προστίθενται σε διάφορα τρόφιμα όπως για παράδειγμα σε μπάρες (Brown, et al., 2021). Τα περισσότερα συμπληρώματα διατροφής περιέχουν τη Β6 με τη μορφή της πυριδοξίνης, η οποία πρέπει να μεταβολιστεί από τον οργανισμό σε φωσφορική πυριδοξαμίνη για να γίνει ενεργή. Από τον Οκτώβριο του 2018 έχει θεσπιστεί ότι η μέγιστη ημερήσια δόση δε θα πρέπει να είναι περισσότερο από 21 mg. Ωστόσο, έχουν υπάρξει πολλές αναφορές για φαρμακεία και ηλεκτρονικά φαρμακεία που συνεχίζουν να πωλούν σκευάσματα βιταμινών Β6 σε μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες (Vrolijk, et al., 2020).

Από την άλλη πλευρά, η Β12 είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη και ανήκει στο σύμπλεγμα των βιταμινών Β (Σκουρολιάκου, 2005). Ονομάζεται κοβαλαμίνη. Ο άνθρωπος, όπως και άλλα θηλαστικά δε μπορεί να συνθέσει μόνος του την κοβαλαμίνη (Rizzo & Laganà, 2020). Προσλαμβάνεται, όμως, μέσω της διατροφής με κυριότερες πηγές να αποτελούν τα γαλακτοκομικά, τα αυγά και το κρέας (Σκουρολιάκου, 2005).

Είναι απαραίτητη για τον οργανισμό αν και παρουσιάζει ιδιαίτερα περίπλοκη και σύνθετη δομή και τρόπο απορρόφησης και κατανομής (Rizzo & Laganà, 2020). Πιο συγκεκριμένα, είναι χρήσιμη για τη φυσιολογική και σωστή ανάπτυξη και λειτουργία του νευρικού συστήματος αλλά και την παραγωγή των κυττάρων στο αίμα (Σκουρολιάκου, 2005).

Μειωμένες τιμές της βιταμίνης Β12 σε έναν οργανισμό μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλοβλαστική και μακροκυτταρική αναιμία (Rizzo & Laganà, 2020). Σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται μείωση μπορούν να χορηγηθούν συμπληρώματα διατροφής με βιταμίνη Β12. Αυτά μπορεί να καταναλωθούν με τη μορφή δισκίου, σε κάψουλα αλλά και να χορηγηθεί και ως ενέσιμο. Όσοι, ωστόσο, παρουσιάζουν έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα για τη Β12 και παρουσιάζουν ανεπάρκεια, μπορεί να τους χορηγηθεί και παρεντερικά (Σκουρολιάκου, 2005).

Όσον αφορά την απορρόφηση της Β12, αυτή πραγματοποιείται από τον τελικό ειλεό είτε με ενεργητική είτε παθητική διάχυση. Αρχικά, αποθηκεύεται στο ήπαρ ενώ στο αίμα είναι συνδεδεμένη με ειδικές πρωτεΐνες, τις τρανσκοβαλαμίνες (Σκουρολιάκου,

2005). Λόγω του ότι είναι υδατοδιαλυτή αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των ούρων (Rizzo & Laganà, 2020).

Στον οργανισμό, ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες διεργασίες οι οποίες απαιτούν την βιταμίνη B12 για να επιτελεστούν από τον οργανισμό. Αυτές έχουν ως κύριο ρόλο την μετατροπή κάποιων ουσιών σε κάποια άλλη, όπως του L-μεθυλμαλονυλο-CoA σε ηλεκτρυλο-CoA καθώς και της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη,. Ακόμη, συμβάλλει στον ισομερισμό της β-λευκίνης και της L-λευκίνης. Ωστόσο, η βιταμίνη B12 θα πρέπει να ανευρίσκεται είτε ως μεθυλ-κοβαλαμίνη είτε ως αδενουσυλ-κοβαλαμίνη για την πραγματοποίηση αυτών των προαναφερθέντων διεργασιών (Σκουρολιάκου, 2005).

Πέρα από τα οφέλη που παρουσιάζουν στον οργανισμό των ανθρώπων, όσον αφορά τη βιταμίνη B12 έχει διαπιστωθεί ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις της συσχετίζονται με την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα. Με βάση αναλύσεων παλιότερων μελετών αλλά και τη πραγματοποίηση δύο ανεξάρτητων, πιο πρόσφατων χρονικά, και συμπληρωματικών πειραμάτων, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις λαμβάνοντας υπόψιν τη συγκέντρωση των επιπέδων B12 στον οργανισμό, το φύλο, το εάν ήταν καπνιστές ή όχι, το χρονικό διάστημα που λάμβαναν τα συμπληρώματα και σε τι ποσότητα, καθώς και τη γεωγραφική περιοχή. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα των συγκεντρώσεων βιταμίνης B12 είναι ικανά να αυξήσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, οι τύποι καρκίνου του πνεύμονα που παρουσιάστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα ήταν το αδενοκαρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Αντιθέτως, το καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων του πνεύμονα δεν φάνηκε να παρουσιάζει κάποια συσχέτιση με τη B12 (Fanidi, et al., 2018).

Εκτός της βιταμίνης B12, έρευνες εστίασαν στη βιταμίνη B6 και τη συσχέτιση της με τον καρκίνο. Εθελοντές που συμμετείχαν στην έρευνα με αυξημένη τη τιμή της βιταμίνης B6 στον ορό του αίματος, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση σκευασμάτων B6 βρέθηκε ότι συσχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα σε ποσοστό που ανέρχεται στο 40 έως 82% στους άνδρες, με τον κίνδυνο να αυξάνεται περισσότερο στους καπνιστές (Brasky, et al., 2017).

Από την άλλη πλευρά, αρκετές έρευνες μελέτησαν την ταυτόχρονη μακροχρόνια χορήγηση των βιταμινών B6 και B12 σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και ιδιαίτερα σε άτομα που κάπνιζαν ή υπήρξαν πρώην καπνιστές. Τα δεδομένα από τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι σε υψηλές δόσεις είναι ικανά να αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του

πνεύμονα. Ειδικότερα, αυτό οφείλεται σε δόσεις που υπερβαίνουν για την βιταμίνη Β6 τα 20mg την ημέρα ενώ για την Β12 τα 55mg την ημέρα (Alsharairi, 2019).

Η αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα σε εθελοντές που κατανάλωναν συμπληρώματα Β6 και Β12 συσχετίστηκε επίσης και με το φύλο. Παρατηρήθηκε ότι αφορούσε κυρίως άνδρες, με το ποσοστό κινδύνου να ανέρχεται στο 30 έως 40%. Επιπλέον, ο κίνδυνος διπλασιάζονταν για όσους άνδρες κατανάλωναν αυτές τις βιταμίνες για μεγάλο χρονικό διάστημα, περίπου 10 χρόνια. Ειδικότερα, αυξάνονταν περισσότερο αν ήταν καπνιστές. Στις γυναίκες δεν ανιχνεύτηκε κάποια συσχέτιση. Θεωρείται ότι η αλληλεπίδραση με το φύλο οφείλεται σε γενετικούς πολυμορφισμούς του ενζύμου που συμμετέχει στο μεταβολισμό του φολικού οξέος, 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγής.

Βασικό ρόλο σε αυτό, κατέχει ο τρόπος κατανομής, απορρόφησης και καταβολής της ουσίας από τον οργανισμό παρά η ποσότητα της ουσίας που καταναλώνεται. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι με την κατανάλωση σκευασμάτων Β6 ανιχνεύτηκαν μεταβολές σε δείκτες όπως αυτοί της φλεγμονής, ο λόγος 4-πυριδοξικού οξέος προς πυριδοξάλη και 5-φωσφορική πυριδοξάλη, ενώ οι αλλαγές αυτές συνδέθηκαν και με τον καρκίνο του πνεύμονα.

Επιπλέον, μια άλλη εξήγηση που δόθηκε είναι ότι οι άνδρες καπνιστές εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα από την κατανάλωση συμπληρωμάτων Β6 και Β12 είναι ότι υψηλές δόσεις αυτών των συμπληρωμάτων είναι ικανές να προάγουν την ταχύτερη ανάπτυξη των κυττάρων. Η κατάσταση αυτή οδηγεί τελικά στην καρκινογένεση, καθώς πολλά κύτταρα επηρεάζονται ταυτόχρονα και από τον καπνό των τσιγάρων (Brasky, et al., 2017).

Ένας ακόμη συνδυασμός συμπληρωμάτων που έχει ερευνηθεί είναι η ταυτόχρονη χορήγηση Β12 μαζί με σίδηρο. Αναλυτικότερα μελετήθηκε τόσο πριν όσο και μετά τη χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ταυτόχρονη μακροχρόνια κατανάλωσή τους είναι ικανή να προκαλέσει υποτροπή του καρκίνου του μαστού και αυξημένη θνησιμότητα. Όσοι τα κατανάλωναν κατά την διάρκεια των χημειοθεραπειών είχαν χειρότερη πρόγνωση στην εξέλιξη του καρκίνου.

Μία πιθανή εξήγηση που δόθηκε είναι ότι ο σίδηρος προάγει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Το γεγονός αυτό μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία κακοήθι μετασχηματισμού, καθώς όπως είναι γνωστό οι όγκοι για να πολλαπλασιαστούν

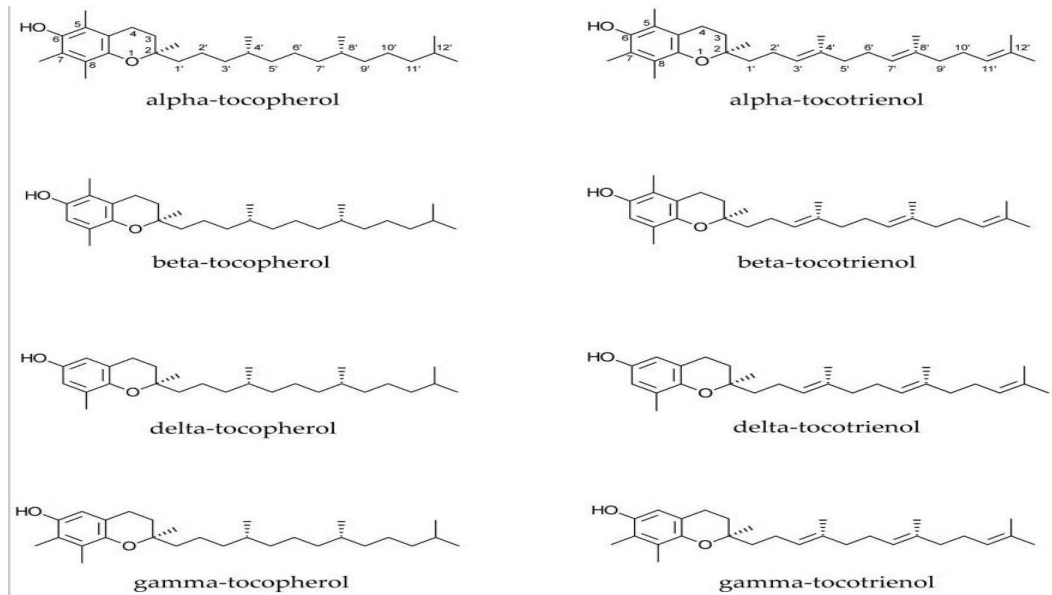
χρειάζονται μεγάλες ποσότητες σιδήρου. Τα συμπληρώματα B12 έχουν υποδείξει, επίσης, παρεμπόδιση της χημειοθεραπείας χωρίς όμως να είναι πλήρως κατανοητός ο τρόπος δράσης της. Επομένως, είναι δυνατόν η χορήγησή τους να βλάψει τη θεραπεία, ειδικά για τον καρκίνο του μαστού. Η χορήγηση τους χρειάζεται να γίνεται με προσοχή και είναι σημαντικό να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες (Ambrosone, et al., 2019).

Έρευνα που αφορούσε ηλικιωμένα άτομα που τους χορηγήθηκαν ταυτόχρονα συμπληρώματα φολικού οξέος και βιταμίνης B12, ανιχνεύθηκαν αλλαγές στη μεθυλίωση DNA και στα λευκοκύτταρα. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη θέση που πραγματοποιήθηκαν μεθυλιώσεις του DNA σε όσους έλαβαν τα συμπληρώματα έναντι αυτών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι διαφοροποιήσεις αφορούσαν γονίδια, τα οποία έχουν συσχετιστεί και με την καρκινογένεση.

Ένα από τα κυριότερα γονίδια που ανιχνεύθηκαν αλλαγές λόγω των συμπληρωμάτων και σχετιζόταν με την καρκινογένεση ήταν το DIRAS3. Σε διάφορες μορφές καρκίνου και ειδικά όσον αφορά τη διαδικασία της εξέλιξης αλλά και της διήθησης των νεοπλασματικών κυττάρων έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με τη μειωμένη ρύθμιση του γονιδίου DIRAS3 και της πρωτεΐνης που εκφράζει. Ένα άλλο γονίδιο που συμβαίνουν μεταλλαγές λόγω των συμπληρωμάτων είναι το NODAL (nodal growth differentiation factor), το οποίο σχετίζεται με τον αυξητικό παράγοντα β (TGF-beta). Έχει συσχετιστεί, επίσης, με τον καρκίνο καθώς η υπέρ έκφραση του είναι ικανή να προκαλέσει καρκινογένεση αφού συμβάλλει και στην εισβολή, στη μετανάστευση και τη μεταστατική συμπεριφορά των κυττάρων (Kok, et al., 2015).

### 3.1.3 Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι λιποδιαλυτή και προέρχεται κυρίως από τα φυτά. Η δομή της αποτελείται από δακτύλιο χρωμανόλης και έχει πλευρική αλυσίδα στη θέση που βρίσκεται ο δεύτερος άνθρακας. Η βιταμίνη E συμπεριλαμβάνει τις ενώσεις που προέρχονται από τις τοκοφερόλες και διακρίνονται σε οχτώ ομάδες διαφορετικών ενώσεων. Σε αυτές ανήκουν οι α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλες και οι υπόλοιπες τέσσερις αντίστοιχες τοκοτριενόλες (Niki & Abe, 2019).



Εικόνα 2: Χημική δομή των α-, β-, δ και γ τοκοφερολών στα δεξιά και των α-, β-, δ- και γ τοκοτριενολών στα αριστερά

Επιπρόσθετα, η βιταμίνη Ε είναι μία ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία και ανιχνεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ανοσοκύτταρα από ότι σε άλλα κύτταρα στο αίμα. Μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες που επιτελεί στον οργανισμό είναι η ρύθμιση της ανοσοποιητικής λειτουργίας (Lewis, et al., 2018). Στον οργανισμό του ανθρώπου η μεγαλύτερη απορρόφηση πραγματοποιείται στο λεπτό έντερο. Ύστερα, αποθηκεύεται στους λιπαρούς ιστούς και πιο συγκεκριμένα στο λιπώδη ιστό, στους μύες και στο ήπαρ (Σκουρολιάκου, 2005).

Στη φύση πολλές είναι οι τροφές που περιέχουν βιταμίνη Ε, με βασικότερες να αποτελούν τα φρούτα, οι σπόροι και τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά. Στο εμπόριο τα περισσότερα σκευάσματα βιταμίνης Ε, έχουν ως βασικό συστατικό την α-τοκοφερόλη (Niki & Abe, 2019). Διατίθεται σε μορφή κάψουλας ή ταμπλέτας (Σκουρολιάκου, 2005).

Αν και έχει αποδειχτεί ότι είναι πολύ σπάνιο να υπάρξει έλλειψη βιταμίνης Ε σε έναν ανθρώπινο οργανισμό, τα συμπληρώματα αυτά συνεχίζουν να είναι από τα πιο κοινά που αγοράζονται και καταναλώνονται (Lewis, et al., 2018). Πολλές φορές, για την προώθηση και την πώληση αυτών των σκευασμάτων, προωθούνται παραπλανητικές πληροφορίες. Έντονο θέμα συζήτησης είχαν αποτελέσει τα συμπληρώματα βιταμίνης Ε που προωθούνταν από την εταιρεία Bayer ότι προστατεύουν από τον καρκίνο του

προστάτη. Ωστόσο, έρευνες που πραγματοποιήθηκαν το 2009 απέδειξαν τη μη εγκυρότητα αυτών των στοιχείων, με αποτέλεσμα την αποτροπή των εταιρειών να αναγράφουν αναληθή στοιχεία καθώς απειλούνταν πλέον με νομικές κυρώσεις (Martínez, et al., 2012).

Έρευνα που διεξήχθη το 2001 από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Η.Π.Α. Χρησιμοποίησε ένα δείγμα που αποτελούνταν από 35.533 άνδρες και χωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες. Στη πρώτη ομάδα δόθηκαν συμπληρώματα σεληνίου αλλά εικονικά για βιταμίνη E, στη δεύτερη δόθηκαν συμπληρώματα βιταμίνης E αλλά εικονικά σκευάσματα για σελήνιο, στην τρίτη ομάδα δόθηκαν κανονικά και τα δύο ενώ στην τέταρτη χορηγήθηκαν μόνο εικονικά φάρμακα. Σκοπός ήταν να ελεγχθεί αν σε κάποια κατηγορία αυξάνονταν ο κίνδυνος για καρκίνο του προστάτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπήρξαν στοιχεία που υποδεικνυαν ότι η λήψη σκευασμάτων βιταμίνης E είναι πιθανό να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη. Από το 2006 και μετέπειτα άρχισαν περισσότερες έρευνες να στέφουν το ενδιαφέρον τους γύρω από αυτό το θέμα (Klein, et al., 2011), (Kristal, et al., 2014).

Το 2011 η Επιτροπή Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων, συνέλλεξε όλα τα ευρήματα των τελευταίων 7 χρόνων που είχαν πραγματοποιηθεί για τον καρκίνο του προστάτη και την κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης E. Το ποσοστό στο οποίο ο καρκίνος του προστάτη ανιχνεύτηκε ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα όπου έγινε λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E από ότι στις ομάδες που χορηγήθηκαν εικονικά συμπληρώματα. Επίσης, η ταυτόχρονη λήψη σεληνίου και βιταμίνης E δεν έδειξε ότι επηρέαζε τα ποσοστά του καρκίνου. Τα ποσοστά σχετικού κινδύνου καρκίνο και κατανάλωσης βιταμίνης E αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο, ύστερα από τον τρίτο χρόνο δοκιμών. Μετά την ολοκλήρωση των δοκιμών που διήρκησαν 7 χρόνια ο κίνδυνος για καρκίνο του προστάτη στην ομάδα που λάμβαναν βιταμίνη E είχε αυξηθεί κατά 17%. Η έρευνα τονίζει ότι η μακροχρόνια κατανάλωση σκευασμάτων βιταμίνης E αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, χωρίς ωστόσο να μπορέσουν να ερμηνεύσουν το αίτιο που συμβαίνει αυτό (Klein, et al., 2011). Εν ολίγοις, τα συμπληρώματα E δεν έχει βρεθεί ότι προστατεύουν από τον καρκίνο του προστάτη αλλά αντιθέτως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισής του (Rock, et al., 2012).

Επιπλέον μελέτες που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάζουν δεδομένα που δείχνουν ότι αν η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E γίνεται από άνδρες με αρκετά

χαμηλές τιμές σεληνίου στον οργανισμό τους τότε ο κίνδυνος καρκίνου αυξάνεται σε ποσοστό που φτάνει το 63%. Μία πιθανή ερμηνεία που έχουν προσπαθήσει να δώσουν είναι για τη σχέση ανάμεσα στη βιταμίνη E με το σελήνιο είναι λόγω της δραστηριότητα που κατέχουν στη παρεμπόδιση της υπεροξειδάσης των λιπιδίων. Ωστόσο, λόγω των ελλειψών στοιχείων είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες έρευνες και συστήνεται σε άντρες ηλικίας πενήντα πέντε χρονών και άνω να μην υπερβαίνουν την καθορισμένη ημερήσια δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης E (Kristal, et al., 2014).

Όσον αφορά των καρκίνο του πνεύμονα έρευνες έχουν δείξει ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E δεν είναι ικανά να προστατεύσουν από την ανάπτυξη ή την θνησιμότητά τους ενήλικες καπνιστές ή μη καπνιστές. Πέρα από το γεγονός ότι δεν παρεμποδίζει την ανάπτυξή του, στοιχεία υποδεικνύουν ότι η κατανάλωσή τους είναι ικανή ακόμη και να αυξήσει τον καρκίνο του πνεύμονα, ειδικά στις γυναίκες. Η έρευνα αυτή διήρκεσε δώδεκα χρόνια και το δείγμα αφορούσε γυναίκες που δε κάπνιζαν και ανήκαν στο ηλικιακό φάσμα από σαράντα έως εβδομήντα ετών. Μακροχρόνια χορήγηση βιταμίνης E για περισσότερο από δέκα χρόνια σε μεγάλες δόσεις, δηλαδή μεγαλύτερες από 215mg/ημέρα αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα, σε ποσοστό που ανέρχεται στο 59% (Alsharairi, 2019).

Σε πολλά συμπληρώματα διατροφής υπάρχουν ταυτόχρονα η βιταμίνη C και E και χαρακτηρίζονται ως αντιοξειδωτικά συμπληρώματα. Παρ' όλο που τα φυσικά αντιοξειδωτικά που λαμβάνονται μέσω της διατροφής έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν θετικά στην προστασία από τον καρκίνο, τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα δεν έχουν την ίδια δράση (Rock, et al., 2012). Αναλύσεις δεδομένων δεν έχουν παρατηρήσει ούτε μείωση του κινδύνου ούτε της θνησιμότητας από καρκίνο (Lin, et al., 2009). Μεταγενέστερη έρευνα έδειξε, επίσης, ότι δεν προστατεύουν από την εμφάνιση καρκίνου (Martínez, et al., 2012).

Επιπλέον, έρευνες σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση βιταμινών E και C μελετήθηκαν από μια ομάδα 77.719 κατοίκους της Ουάσιγκτον, για διάστημα που διήρκεσε δέκα χρόνια, και δεν βρέθηκαν να προσφέρουν καμία προστασία στη θνησιμότητα από καρκίνο. Άλλες έρευνες έχουν παρουσιάσει στοιχεία ότι η χρήση τους κατά την περίοδο της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας δεν ενδείκνυται. Ο λόγος είναι ότι η χρήση αντιοξειδωτικών ενδέχεται ότι θα μπορούσε να αποκαταστήσει την κυτταρική οξειδωτική βλάβη στα καρκινικά κύτταρα, γεγονός που συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών. Ωστόσο, χρειάζονται επιπλέον έρευνες



σχετικά με τη δράση τους και το ποσοστό που θα μπορούσαν να θεωρηθούν επιβλαβή (Rock, et al., 2012).

Τέλος, η χρήση αντιοξειδωτικών και άλλων συμπληρωμάτων είναι ικανά να προκαλέσουν υποτροπή του καρκίνου και πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή κατά την χημειοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα οι βιταμίνες A, E, C, το Β-καροτένιο καθώς και το συνένζυμο Q10 εμφάνισαν αύξηση του κινδύνου υποτροπής του καρκίνου του μαστού σε ποσοστό που ανέρχεται στο 41%. Η μελέτη διεξήχθη τόσο σε εθελοντές που δεν είχαν ξεκινήσει ακόμη τη θεραπεία όσο και μετά την θεραπεία, όπου σε αυτούς παρουσιάστηκε και οριακή αύξηση του κινδύνου. Ιδιαίτερα για τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, δηλαδή οι βιταμίνες E και C, έχουν ξανά γίνει αναφορές ότι λόγω της μείωσης που προκαλούν στη δράση των δραστικών μορφών του οξυγόνου, μειώνουν την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Ωστόσο, χρειάζεται περισσότερο διερεύνηση στο πόσο αυτά τα συμπληρώματα επηρεάζουν τη χημειοθεραπεία και συμβάλλουν στην υποτροπή του καρκίνου γενικότερα (Ambrosone, et al., 2019).

#### 3.1.4 Φολικό Οξύ

Το φυλλικό οξύ είναι λιποδιαλυτή ουσία και ανήκει στις βιταμίνες B (Webb, 2006). Μπορεί να λαμβάνεται μέσω της διατροφής καθώς βρίσκεται σε αφθονία σε τρόφιμα όπως τα λαχανικά, τα φρούτα και τους σπόρους (Wien, et al., 2012). Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε διαδικασίες που σχετίζονται με τη μεθυλίωση του DNA (Martínez, et al., 2012). Εκτός από την μεθυλίωση συμμετέχει τόσο στη σύνθεση όσο και στην επιδιόρθωση του DNA. Έλλειψη φυλλικού οξέος είναι ικανή να προκαλέσει αναπτυξιακά και εκφυλιστικά προβλήματα, όπως στην ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα στα έμβρυα και εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας σε όλες τις ηλικίες ανεξαιρέτως (Wien, et al., 2012).

Είναι πολύ συχνό το φαινόμενο να συγχέονται και να αναφέρονται ως συνώνυμοι οι όροι «φυλλικό οξύ» και «φολικό οξύ». Ωστόσο, κανονικά ο δεύτερος όρος αναφέρεται για να περιγράψει τη συνθετική οξειδωμένη μορφή, το οποίο χρησιμοποιείται και ποιο συχνά στα συμπληρώματα ενώ ο πρώτος όρος αντικατοπτρίζει καλύτερα τα φυσικά φολικά άλατα που υπάρχουν στη φύση (Martínez, et al., 2012). Το φολικό οξύ αναγράφεται πολλές φορές με το όνομα φολίνη ή βιταμίνη B9. Χορηγείται με τη μορφή

χαπιού, δισκίων, ενδοφλεβίως ή και σε συνδυασμό με άλλες ουσίες. Στον άνθρωπο το φολικό οξύ έχει την ικανότητα να μετατρέπεται σε 5-μεθυλοτετραϋδροφολικό οξύ.

Η χρήση των συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη. Έχει βρεθεί ότι στη Νορβηγία τα σκευάσματα αυτά έχουν μεγάλη ζήτηση καθώς ανήκουν στα 10 πιο πολύ αγοραζόμενα φάρμακα χωρίς να απαιτείται ιατρική συνταγή (Wien, et al., 2012). Πολλές χώρες ενισχύουν τα τρόφιμά τους με φολικό οξύ, με τα πιο συνηθισμένα να αποτελούν τα δημητριακά (Webb, 2006). Στις Ηνωμένες Πολιτείες η κυβέρνηση από το 1996 καθιέρωσε την υποχρεωτική ενίσχυση των τροφίμων με συνθετικές μορφές φολικού οξέος, με αποτέλεσμα η συνολική πρόσληψη αυτού του θρεπτικού συστατικού να είναι ευρέως διαδεδομένη (Martínez, et al., 2012).

Επιπλέον, δεν είναι λίγες οι φορές που οι ίδιοι οι επιστήμονες χαρακτηρίζουν τα συμπληρώματα φολικού οξέος ως ακίνδυνα και ασφαλή. Παράλληλα γίνεται ακόμη και σύσταση η λήψη των συμπληρωμάτων φολικού οξέος να χρησιμοποιούνται με σκοπό την πρόληψη και τη θεραπεία διάφορων ασθενειών όπως είναι η αναιμία που αναπτύσσεται από ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, η ελλαττωματική ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα στο έμβρυο, η αθηροσκλήρωση και ο καρκίνος (Kim, 2007).

Λόγω αυτής της αυξημένης ζήτησης και κατανάλωσης τους, αξίζουν να διερευνηθούν περισσότερο οι δυσμενείς επιπτώσεις των συμπληρωμάτων φολικού οξέος. Έρευνες από πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα φολικού οξέος στον οργανισμό μπορεί να προάγουν προνεοπλασματικές ή και γενικότερα νεοπλασματικές αλλοιώσεις στον οργανισμό (Wien, et al., 2012).

Σε προ κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα με προ υπάρχουσα νεοπλασία, βρέθηκε ανησυχητικά αυξημένη η πιθανότητα για καρκινογένεση (Martínez, et al., 2012). Σύμφωνα με βιβλιογραφικές έρευνες οι οποίες αποτελούνταν από 1100 άρθρα του PubMed, παρατηρήθηκε ότι όσοι κατανάλωναν συμπληρώματα φολικού οξέος παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, με την τιμή του να φτάνει το 1.21, σε σύγκριση όσους δεν κατανάλωναν (Baggotta, et al., 2012). Μία ακόμη ανάλυση δεδομένων που πραγματοποιήθηκε από 10 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ανακάλυψε ότι συμμετέχοντες που λάμβαναν συμπληρώματα φολικού οξέος παρουσίασαν μία οριακά σημαντική αύξηση για την κάθε μορφή καρκίνου συνολικά.

Από αυτές τις 10 τυχαιοποιημένες μελέτες πιο σημαντική αύξηση καρκίνου εμφανίστηκε στον καρκίνο του προστάτη. Η τιμή του σχετικού κινδύνου για την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη ύστερα από τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος ανέρχονταν στο 1.19. Όσοι από αυτούς κατανάλωναν καθημερινά δόση που αποτελούνταν από 0.4-1 mg φολικό οξύ, οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του προστάτη ανιχνεύτηκαν ακόμη πιο αυξημένες. Επιπρόσθετα, όσοι κατανάλωναν συμπληρώματα φολικού οξέος και ήταν καπνιστές παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες να διεξαχθούν καθώς το δείγμα του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε ήταν περιορισμένο, καθώς ερευνούσαν ταυτόχρονα και τις καρδιακές παθήσεις (Wien, et al., 2012).

Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε ανιχνεύτηκαν πληροφορίες που υποδεικνυαν πιθανότητα αύξησης του καρκίνου του προστάτη (Martínez, et al., 2012), (Figueiredo, et al., 2009). Αναλυτικότερα, ο κίνδυνος κατανάλωσης συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι μεγαλύτερος για άνδρες ηλικίας άνω των 57 ετών, καθώς είναι πιο πιθανόν να υπάρχουν πρόδρομες βλάβες και προ καρκινικές αλλοιώσεις στον προστάτη. Η λήψη αυτών των συμπληρωμάτων είναι πιο πιθανό να προωθήσει την γρηγορότερη ανάπτυξη καρκινογένεσης σε αυτούς τους ανθρώπους (Smith, et al., 2008).

Επιπλέον, παρουσίαζαν και στοιχεία σύνδεσης των συμπληρωμάτων φολικού οξέος με τον καρκίνο του μαστού σε άτομα που κατανάλωναν πολύ υψηλές δόσης συμπληρώματος σε ημερήσια βάση για μεγάλο χρονικό διάστημα, όμως επισήμαναν ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με την εγκυρότητα αυτού του ευρήματος και να αποκλειστεί το γεγονός ότι επηρέασαν το δείγμα και άλλοι παράγοντες (Martínez, et al., 2012).

Έρευνα που εστίασε σε γυναίκες που βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση και κατανάλωναν συμπληρώματα φολικού οξέος σε δόσεις μεγαλύτερες των 400 mg την ημέρα έδειξε ότι διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, σε ποσοστό ου ανέρχονταν στο 19%, ενώ όσες λάμβαναν δόσεις που υπέρβαιναν τα 853 mg/d, το ποσοστό κινδύνου αυξήθηκε στο 32% (Smith, et al., 2008).

Μία πιθανή εξήγηση που δίνεται για την αυξημένη ανάπτυξη καρκινογένεσης από τα συμπληρώματα φολικού οξέος είναι ότι σημαντικό ρόλο κατέχει η υψηλή ημερήσια πρόσληψη τους. Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν σε δείγμα ανθρώπων που λάμβαναν συμπληρώματα και ταυτόχρονα ενισχυμένα τρόφιμα με φολικό οξύ,

διαπιστώθηκε ότι η υπέρ δοσολογία είναι ικανή να προωθήσει την πρόοδο των ήδη υπάρχοντων καρκίνων που πιθανόν να μην έχουν ακόμη διαγνωστεί (Bjelakovic, et al., 2013).

Έρευνες συσχετίζουν τόσο το φολικό όσο και το φυλλικό οξύ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Δεν παρατηρήθηκε, ωστόσο, κάποια διαφορά ανάμεσα σε αυτές τις δύο ουσίες καθώς η συνθετική πηγή που καταναλώνονταν μέσα από τα συμπληρώματα δε βρέθηκε να προσφέρει περισσότερο ή λιγότερο προστασία από αυτό που λαμβάνονταν από τις φυσικές πηγές μέσω της διατροφής (Martínez, et al., 2012).

Έρευνα που διεξήχθη στη Σουηδία προσπάθησε να ανιχνεύσει τη σχέση της συγκέντρωσης του φολικού οξέος στο πλάσμα και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, η χαμηλή συγκέντρωση φολικού οξέος μπορεί να αναστείλλει την καρκινογένεση ενώ, αντίθετα, η υψηλή συγκέντρωση του μπορεί να την προάγει (Smith, et al., 2008).

Σε μελέτη που χορηγήθηκαν συμπληρώματα φολικού οξέος ως θεραπευτικό μέσο για την πρόληψη του αδενώματος του παχέος εντέρου, δεν βρέθηκε να προσφέρουν καμία προστασία. Αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση συμπληρωμάτων φολικού οξέος αυξάνει την επικινδυνότητα για εκδήλωση προχωρημένων αδενωμάτων στο παχύ έντερο, με την τιμή του σχετικού κινδύνου να φτάνει στο 1,67. Ακόμη, ο σχετικός κίνδυνος αυξάνονταν στο 2,32 για την πιθανότητα εκδήλωσης τριών ή και περισσότερων αδενωμάτων (Martínez, et al., 2012).

Μία ακόμη έρευνα σχετικά με τα αδενώματα έδειξε ότι τα συμπληρώματα φολικού οξέος δεν παρουσίαζαν κανένα όφελος και προστασία σε άντρες και γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό αδενωμάτων. Σε συμμετέχοντες που ανήκαν στο ηλικιακό φάσμα των εβδομήντα ετών και άνω υπήρξαν ενδείξεις αύξησης της θνησιμότητας αλλά και του αριθμού των αδενωμάτων. Η μελέτη διήρκεσε σαράντα δύο μήνες και καθημερινά χορηγούνταν συμπληρώματα φολικού οξέος σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0.5-1.0 mg. Δεν ανιχνεύτηκε σύνδεση της αύξησης του κινδύνου για αδενώματα ή καρκινικών αλλοιώσεων από την λήψη σκευασμάτων φολικού οξέος λόγω του οικογενειακού ιστορικού, των δημογραφικών χαρακτηριστικών, του τρόπου ζωής και της διατροφής.

Μοναδική εξαίρεση βρέθηκε να αποτελεί η κατανάλωση αλκοόλ. Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ παρατηρήθηκε η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης. Μελέτες παρατήρησης που πραγματοποιήθηκαν σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνων και καρκίνου του παχέος

εντέρου έδειξαν ότι η λήψη των συμπληρωμάτων φολικού οξέος, η κατανάλωση αλκοόλ και τα επίπεδα του αίματος ήταν αντιστρόφως ανάλογο με τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, σε αντίθεση με όσους απείχαν από το αλκοόλ (Figueiredo, et al., 2010).

Μία πιθανή εξήγηση που έχει δοθεί για την αιτία που η κατανάλωση συμπληρωμάτων φολικού οξέος αυξάνει την πιθανότητα καρκινογένεσης και κατέχει προκαρκινογόνο δράση στον οργανισμό, είναι το γεγονός της επίδρασης που εμφανίζουν στη σύνθεση των νουκλεοτιδίων οι υψηλές τιμές φυλλικού οξέος στον οργανισμό. Το φυλλικό οξύ χρειάζεται για την de novo βιοσύνθεση της πουρίνης και της θυμίνης (Baggotta, et al., 2012).

Επίσης, το φυλλικό οξύ συμμετέχει στο μηχανισμό για να μεταφέρει και να παρέχει στην S-αδενοσυλομεθειονίνη έναν άνθρακα. Η διαδικασία αυτή είναι σημαντική για τις περισσότερες βιολογικές αντιδράσεις που αφορούν τη μεθυλίωση, και ειδικότερα για το DNA (Kim, 2007). Τα συμπληρώματα φολικού οξέος μπορούν να αυξήσουν το ρυθμό με τον οποίο πραγματοποιείται η μεθυλίωση του DNA στο παχύ έντερο (Kim, 2005). Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι αυτός ο μηχανισμός εμπλέκεται πολλές φορές στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου (Kim, 2007).

Όσον αφορά τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα του πολύ γρήγορου πολλαπλασιασμού και της ρύθμισης των υποδοχέων του φυλλικού οξέος συγκρινόμενα με ιστούς που λειτουργούν φυσιολογικά (Figueiredo, et al., 2010). Φάρμακα που αναπτύσσονται προσπαθούν να το αποτρέψουν αυτό. Ένα παράδειγμα αποτελεί η μεθοτρεξάτη, η οποία λειτουργεί ως ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος και χρησιμοποιείται σε χημειοθεραπείες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Baggotta, et al., 2012).

Μία άλλη κατηγορία φαρμάκων που ελέγχθηκε εάν επηρεάζεται η αποτελεσματικότητά τους από την κατανάλωση συμπληρωμάτων φολικού οξέος, ήταν τα αντιφολικά, τα οποία είναι σημαντικά για την έκβαση της χημειοθεραπείας. Η παρεμπόδιση που ασκούνταν από τα συμπληρώματα, βρέθηκε να οφείλεται σε μεταβολές των αντιφολικών μεταφορέων και των ενζύμων που εξαρτώνται από το φολικό οξύ.

Επίσης, παρατηρήθηκε ότι ο υποδοχέας φολικού οξέος υπερεκφράζεται κατά την ύπαρξη συμπαγών όγκων. Μία προσέγγιση που αναπτύχθηκε για την ανάπτυξη νέων πιο αποτελεσματικών αντιφολικών φαρμάκων είναι αυτά να στοχεύουν επιλεκτικά στους

υποδοχείς των φολικών οξέων και δεν αναπτύσσουν νέους μηχανισμούς για την μεταφορά φολικού οξέος (Gonen & Assaraf, 2012).

Ωστόσο, κατανάλωση συμπληρωμάτων φολικού οξέος έχει αποδειχτεί ότι είναι πιθανόν να παρεμποδίζει την δράση των αντιφολικών φαρμάκων κατά τη χημειοθεραπεία, ενώ μειώνει τη δράση των κυτταροτοξικών κυττάρων (Kim, 2007). Η κατανάλωσή του μπορεί να ανιχνευτεί ακόμη και στο αίμα ως μη μεταβολισμένο φολικό οξύ, κάτι που παρεμποδίζει την κανονική λειτουργία των φυσικά κυτταροτοξικά φονικών κυττάρων (Figueiredo, et al., 2010). Η παρεμπόδιση αυτή εμποδίζει την άμυνα του οργανισμού στην αντιμετώπιση των κακοήθων κυττάρων (Figueiredo, et al., 2009).

Παρόλο που τα συμπληρώματα φολικού οξέος μπορεί να έχουν ευεργετικές ιδιότητες στην πρωτογενή πρόληψη από τον καρκίνο, μπορεί όμως να εμφανίσει και επιβλαβή δράση στον πρώιμο καρκίνο (Wien, et al., 2012), (Baggotta, et al., 2012). Λεπτομερέστερα, η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις σε άτομα με μη διαγνωσμένο καρκίνο ή αν προϋπάρχουν προ νεοπλασματικές ή νεοπλασματικές αλλοιώσεις (Kim, 2007). Περισσότερη έρευνα χρήζει κατά πόσο τα συμπληρώματα φολικού οξέος επηρεάζουν την αποτελεσματική λειτουργία των αντιφολικών φαρμάκων, κατά την χημειοθεραπεία (Smith, et al., 2008).

Αν και τονίζεται ότι τα οφέλη των συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι περισσότερα από ότι τα αρνητικά, καθώς και ότι μπορούν να προσφέρουν πρόληψη για διάφορες μορφές καρκίνου, χρειάζεται ωστόσο προσοχή σχετικά με την ημερήσια δόση και το χρονικό διάστημα που καταναλώνεται. Το θέμα για το πόσο ασφαλή είναι η υποχρεωτική ενίσχυση των τροφίμων με φολικό οξύ συνεχίζει να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα με τις απόψεις να δίστανται διαρκώς (Bjelakovic, et al., 2013).

### 3.1.5 Λιπαρά Οξέα

Τα διαιτητικά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA, Dietary polyunsaturated fatty acids) έχουν θεωρηθεί ότι συνδέονται με την ανάπτυξη κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, όπου περιλαμβάνεται το εικοσαπεντανοϊκό οξύ καθώς και το δοκοσαπεντανοϊκό οξύ. Επίσης, ανήκει το αλφα-λινολενικό οξύ (ALA), δηλαδή η βραχύτερη αλυσίδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα καθώς και το λινολεϊκό οξύ (LA). Ανευρίσκονται κυρίως

στην αγορά ως συμπληρώματα ιχθυελαίου και ως λιναρόσπορου, ενώ από τους περισσότερους επιστήμονες θεωρούνται ιδιαίτερα ωφέλημα για την υγεία (Hanson, et al., 2020). Επιπλέον, υπάρχουν διαθέσιμα στο εμπόριο είτε σε κάψουλες είτε σε υγρή μορφή (Σκουρολιάκου, 2005).

Ένα πιθανό αίτιο που τα PUFA συνδέονται με τον καρκίνο αφορά τον τρόπο που τα πρόδρομα των λιπιδικών μεσολαβητών επιδρούν στην μεταβολική οδό, τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού, στο οξειδωτικό στρες καθώς και σε αλλαγές της σύνθεσης των μεμβρανών που επηρεάζουν τις οδούς επικοινωνίας και σηματοδότησης των κυττάρων (Hanson, et al., 2020). Τα συμπληρώματα λιπαρών οξέων επιδρούν στη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, την έκφραση των γονιδίων και τη μεταγωγή σήματος.

Αντίθετα, η αύξηση του κινδύνου του καρκίνου από τα λιπαρά οξέα μπορεί να οφείλεται στα γενετικά χαρακτηριστικά και την προδιάθεση από το οικογενειακό ιστορικό. Πιστεύεται ότι οι παράγοντες αυτοί επιδρούν στο τρόπο που δρουν τα λιπαρά οξέα στον οργανισμό και τροποποιούν τη φυσιολογική λειτουργία τους. Η θεωρία αυτή, ωστόσο, δεν έχει αποδειχτεί έως σήμερα ενώ πολλοί επιστήμονες θεωρούν ότι τα ευρήματα που μπορεί να το υποστηρίξουν αυτό είναι τυχαία και δεν αποτελούν κάποια ισχυρή ένδειξη (Brasky, et al., 2011).

Από έρευνες που έχουν διεξαχθεί προκύπτει ότι η αύξηση των ημερήσιων διαιτητικών αναγκών με συμπληρώματα που περιέχουν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, δηλαδή τα ωμέγα-3 και ωμέγα-6, μπορούν να συμβάλλουν τόσο στο κίνδυνο για ανάπτυξη και διάγνωση με καρκίνο του προστάτη όσο και στην αύξηση της θνησιμότητας από αυτόν. Παρ' όλο που είναι απαραίτητο να υπάρξουν περισσότερες έρευνες σχετικά με την δοσολογία που θεωρείται επιβλαβή αλλά και τον τρόπο που επηρεάζει και την παρατήρηση των βλαβών που προκαλούν, η κατανάλωση των συμπληρωμάτων PUFA σε μεγάλη ποσότητα έχει συσχετισθεί αρκετά με την αύξηση του καρκίνου του προστάτη.

Πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2020 αναφέρει χαρακτηριστικά ότι η κατανάλωση αυτών των συμπληρωμάτων σε υψηλές δόσεις από χίλιους άνδρες είναι ικανή να οδηγήσει σε τρεις από αυτούς να διαγνωστούν, εν τέλη, με καρκίνο του προστάτη. Επίσης, η κατανάλωσή τους μπορεί να επιδράσει και σε άλλες μορφές καρκίνου, όπως στον καρκίνο του μαστού αλλά και στην αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο γενικότερα.

Επιπλέον, όσα συμπληρώματα περιέχουν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα αυξάνουν ελαφρώς τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη (Hanson, et al., 2020). Ακόμη, 2 από τις μεγαλύτερες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί από το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα συνεργασίας Ιατρικής και Κοινωνίας και της Δοκιμής Πρόσληψης του Καρκίνου του Προστάτη, απέδειξαν ότι η ανεύρεση υψηλών επιπέδων φωσφολιπιδίων και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στον ορό του αίματος προκαλούσε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Θεωρήθηκε, επομένως, ότι τα λιπαρά αυτά οξέα είναι ικανά να οδηγούν σε ογκογένεση. Αν και έρευνες υποστηρίζουν ότι το αλφα-λινολενικό οξύ, το οποίο αποτελεί την βραχύτερη αλυσίδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και εντοπίζεται σε πολλά συμπληρώματα του εμπορίου, διπλασιάζει τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη ενώ άλλες έρευνες το απορρίπτουν (Brasky, et al., 2011).

Επίσης, έχει βρεθεί ότι υψηλή πρόσληψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου σχετίζονται με την αύξηση καρκίνου του προστάτη (Brasky, et al., 2013). Τα συμπληρώματα ιχθυελαίου που πωλούνται στην αγορά περιέχουν ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακριάς αλυσίδας, εικοσαπεντανοϊκό οξύ και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Σκουρολιάκου, 2005). Η κατανάλωση συμπληρωμάτων ιχθυελαίου οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των φωσφολιπιδίων και των ω-3-PUFA μακράς αλυσίδας, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τη προδιάθεση για καρκίνο του προστάτη. Η έρευνα αυτή, αποδεικνύει, επίσης, ότι η ανίχνευση υψηλών τιμών ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας στο αίμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση και την πρόκληση καρκίνου του προστάτη (Brasky, et al., 2013).

Όσον αφορά τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα υπάρχουν πολλές λιγότερες μελέτες που διερευνούν τη συσχέτισή τους με τον καρκίνο. Ορισμένες έρευνες εστίασαν το ενδιαφέρον τους στο εάν τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν προφλεγμονώδεις διαδικασίες στον οργανισμό και να προκαλέσουν καρκίνο του προστάτη. Ελάχιστες ήταν οι μελέτες που θεώρησαν ότι συγκεκριμένα το λινολεϊκό οξύ συσχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη (Brasky, et al., 2011). Ωστόσο, τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών δεν έχουν ανιχνεύσει στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη από τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα (Brasky, et al., 2013).



## 3.2 Ιχνοστοιχεία

### 3.2.1 Σελήνιο

Το σελήνιο αποτελεί βασικό ιχνοστοιχείο του ανθρώπου αλλά και των ζώων και προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής από τροφές όπως λαχανικά, ξηρούς καρπούς, ξιφία, τόνο και μαλάκια (Mandair, et al., 2014). Στο εμπόριο ως συμπλήρωμα το σελήνιο διατίθεται συνήθως σε συνδυασμό με την βιταμίνη E ως αντιοξειδωτικά. Άλλες φορές συνδυάζονται είτε με την βιταμίνη A είτε συνυπάρχουν μαζί με άλλα συστατικά και να πωλούνται ως πολυβιταμινούχα συμπληρώματα. Η ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200mg, ενώ τόσο η πρόσληψη από τη διατροφή όσο και η χορήγηση συμπληρωμάτων σεληνίου δε πρέπει να υπερβαίνει τα 450 mg την ημέρα (Σκουρολιάκου, 2005).

Για να γίνει πιο σαφής η σημασία του σεληνίου στον οργανισμό, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση πολλών ενζύμων, βιταμινών και ορμονών με σκοπό την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, το σελήνιο είναι μέρος από το ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειονης αλλά και άλλων σεληνοπρωτεϊνών. Όταν εισέρχεται στον οργανισμό είναι ενσωματωμένο στην υπεροξειδάση της γλουταθειονης, καθώς αποτελεί την ενεργή μεταβολικά μορφή του. Στο οργανισμό η υπεροξειδάση της γλουταθειονης προστατεύει ώστε να μην καταστραφούν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των κυτταρικών μεμβρανών από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Επίσης, προσφέρει προστασία του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ από πολλούς επιστήμονες υποστηρίζεται ότι συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου (Sobolev, et al., 2018), (Σκουρολιάκου, 2005).

Σχετικά με την κατανομή του στον οργανισμό, το σελήνιο αποθηκεύεται στο ήπαρ, στο σπλήνα, στη καρδιά, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, στο σμάλτο των δοντιών, στα νύχια, στα σπερματοζωάρια και στους όρχεις. Όσον αφορά την απέκκρισή του, αυτή πραγματοποιείται από τα ούρα (Σκουρολιάκου, 2005). Παρ' όλα τα οφέλη που κατέχει το σελήνιο για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού αλλά και οι αντικαρκινικές ιδιότητες με τις οποίες έχει χαρακτηριστεί, πολλοί είναι οι επιστήμονες που έχουν ερευνήσει τη συσχέτισή του με την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο και τη συμβολή του στην θνησιμότητα από αυτόν. Ο πιο συχνός τύπος καρκίνου με τον οποίο έχει συσχετισθεί

είναι ο καρκίνος του προστάτη. Σε έρευνα που διεξήχθη ταυτόχρονα στην Αμερική, τον Καναδά και το Πουέρτο Ρίκο στην τρίτη φάση των πειραμάτων παρατηρήθηκε ότι τα συμπληρώματα σεληνίου δεν προσέφεραν καμία προστασία έναντι του καρκίνου του προστάτη, ενώ όταν συγκρίθηκαν σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο σε όσους λάμβαναν τα συμπληρώματα σεληνίου. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα συμπληρώματα σεληνίου όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις μπορούν να λειτουργήσουν σαν προ-καρκινογόνα στον οργανισμό (Mandair, et al., 2014).

Επιπλέον, ανασκόπηση μελετών υποστήριξε ότι παρά τα οφέλη που έχουν τα συμπληρώματα σεληνίου, θα πρέπει αυτά να καταναλώνονται με προσοχή και να μη χρησιμοποιούνται ως μέσο χημειοπροφύλαξης από τον καρκίνο, καθώς υπάρχουν έρευνες που φανερώνουν αρνητικές επιπτώσεις (Venkateswaran & Klotz, 2010).

Μία επιπλέον έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2014, υποστήριξε με βάση τα αποτελέσματα των στοιχείων που συνέλλεξε ότι τα συμπληρώματα σεληνίου είναι ωφέλιμα μόνο σε άνδρες με χαμηλές τιμές σεληνίου στον οργανισμό τους. Αντιθέτως, όσοι άνδρες έχουν ήδη υψηλά τα επίπεδα σεληνίου και καταναλώνουν ταυτόχρονα και συμπληρώματα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη.

Ακόμη τονίζεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για υψηλού βαθμού κακοήθεια. Συμπληρώματα σεληνίου που χορηγήθηκαν σε άνδρες με χαμηλές τιμές σεληνίου στο αίμα δε βρέθηκε να συμβάλλουν στην πρόληψη ή την μείωση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Μία πιθανή εξήγηση που δόθηκε με βάση μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε σκύλους, που εμφάνιζαν τον ίδιο τύπο καρκίνου του προστάτη με τον άνθρωπο είναι ότι τα συμπληρώματα σεληνίου όταν χορηγούνται αυξάνουν την πιθανότητα να δημιουργηθούν βλάβες του DNA και πιο συγκεκριμένα, στον ιστό του προστάτη.

Επομένως, είναι σημαντικό τα συμπληρώματα σεληνίου να χορηγούνται όταν είναι απαραίτητο, δηλαδή όταν ανευρίσκονται χαμηλές τιμές σεληνίου στον οργανισμό και όχι ως μέσο πρόληψης από τον καρκίνο, καθώς μπορεί να επιφέρουν τα αντίθετα από τα επιθυμητά αποτελέσματα. Επίσης, οι μέχρι τώρα έρευνες δεν έχουν αποδείξει ότι μπορεί να συμβάλλει θετικά στον καρκίνο του προστάτη, αλλά ότι υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισής του εάν δεν χορηγούνται σωστά (Kristal, et al., 2014).

### 3.2.2 Σίδηρος

Ο σίδηρος αποτελεί μεταλλικό στοιχείο το οποίο βρίσκεται σε αφθονία στη Γη. Σύμφωνα με την χημική του ανάλυση είναι, επιπλέον, ένα μεταβατικό στοιχείο, δηλαδή διαθέτει ηλεκτρόνια που μπορούν να δημιουργήσουν χημικούς δεσμούς και επομένως να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις οξειδωσης-αναγωγής. Αυτό συμβάλλει και στην εξήγηση της χρησιμότητας αλλά και το πόσο απαραίτητος είναι ο σίδηρος για όλους τους ζώντες οργανισμούς, καθώς οι ιδιότητες που κατέχει αποσκοπούν στο να επιτελούνται μια πληθώρα βιολογικών λειτουργιών από τον οργανισμό.

Όσον αφορά τον άνθρωπο, ο σίδηρος είναι ενσωματωμένος με την αίμη ή ελεύθερος. Στα φυτικά τρόφιμα ο σίδηρος εντοπίζεται σε ελεύθερη μορφή, ενώ στα ζωικά εντοπίζεται και συνδεδεμένος με την αίμη σε ποσοστό περίπου 40% αλλά και σε ελεύθερη μορφή. Όταν εισέρχεται στον οργανισμό επιτελεί μια σειρά απαραίτητων διεργασιών του οργανισμού όπως η μεταφορά οξυγόνου, η μεταφορά ηλεκτρονίων, ο μεταβολισμός κατεχολαμινών, η αντιγραφή και η επιδιόρθωση των νουκλεϊκών οξέων, η σύνθεση του DNA, η άμυνα που προσφέρει ενάντια σε ξενιστές αλλά και η κυτταρική σηματοδότηση (Dev & Babitt, 2017).

Επίσης, υπάρχουν διάφορες καταστάσεις ή και νοσήματα που μπορεί να διαταράξουν τα επίπεδα του στον οργανισμό ή να αυξήσουν τις απαιτήσεις του οργανισμού για σίδηρο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μικροκυτταρική και υπόχρωμη αναιμία, με συμπτώματα όπως έντονη κόπωση, δύσπνοια, ωχρότητα, αίσθημα σφυγμών και αδυναμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αν ο οργανισμός δεν μπορεί να καλύψει τις ανάγκες μόνο από την διατροφή χορηγούνται συμπληρώματα σιδήρου. Συνήθως, ως συμπλήρωμα χορηγείται από το στόμα σε υγρή μορφή και συστήνεται να καταναλώνεται χωρίς την ταυτόχρονη λήψης τροφής, εκτός και εάν παρουσιαστούν στομαχικές ενοχλήσεις.

Καθώς ο σίδηρος εισέρχεται στον οργανισμό, η απορρόφηση του πραγματοποιείται κυρίως από το έντερο και πιο συγκεκριμένα από το δωδεκαδάκτυλο αλλά και στο εγγύς τμήμα της νήστιδας. Αποθηκεύεται στον σπλήνα, στο ήπαρ και στο μυελό των οστών κυρίως με τη μορφή ως φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη. Αντίθετα, η αποβολή του σιδήρου από τον οργανισμό γίνεται με πιο περιορισμένο τρόπο γι' αυτό είναι απαραίτητο να καταναλώνεται με προσοχή ώστε να μην υπάρξουν πολύ υψηλές ποσότητες στον οργανισμό και δράσουν τοξικά σε αυτών. Η απέκκρισή του γίνεται κυρίως

από τα κόπρανα και τα ούρα αλλά και από το δέρμα, τις τρίχες, τα νύχια και την έμμηνο ρύση (Σκουρολιάκου, 2005).

Παρ' όλο, ωστόσο, που όπως προαναφέρθηκε είναι πολύ συχνό να χορηγούνται συμπληρώματα σιδήρου όταν απαιτείται από τον οργανισμό, μία πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2019, παρουσίασε στοιχεία που δείχνουν ότι η χορήγηση τους κατά την χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην έκβαση της θεραπείας. Τα συμπληρώματα σιδήρου είναι ικανά τόσο να αυξήσουν την θνησιμότητα από καρκίνο όσο και να οδηγήσουν σε πιθανή υποτροπή του.

Εξήγηση που δόθηκε για το γεγονός αυτό είναι ότι ο σίδηρος διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη του όγκου, καθώς επιδρά στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Ο σίδηρος έχει την ικανότητα να επιτρέπει σε πιο δραστικές μορφές οξυγόνου να παραχθούν, γεγονός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της κακοήθειας, καθώς οι όγκοι απαιτούν μεγάλες ποσότητες σιδήρου για την εξέλιξη και τον πολλαπλασιασμό τους. Επομένως, τα συμπληρώματα σιδήρου θα μπορούσαν να δράσουν αρνητικά όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (Ambrosone, et al., 2019).

### 3.3 Φυτικά Συμπληρώματα

Τα φυτικά συμπληρώματα αποτελούνται από φυτά, μέρη των φυτών ή εκχυλίσματά τους και κονιοποιημένα φυτικά υλικά. Πωλούνται με μορφή σκόνης, δισκίων, καψουλών, τσιγλών, τσαγιών και αιθέριων ελαίων (Shipkowski, et al., 2018). Γι' αυτό η εύρεση τους στην αγορά είναι εύκολη, καθώς πωλούνται πλέον στα περισσότερα φαρμακεία, σουπερ μάρκετ και βιολογικά καταστήματα σε προσιτές τιμές (Restani, et al., 2011).

Όσον αφορά τις χώρες τις περισσότερες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η ζήτηση και η κατανάλωση των φυτικών συμπληρωμάτων έχει αυξηθεί ευρέως. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι μετά τα συμπληρώματα βιταμινών, τη δεύτερη θέση πλέον την κατέχουν τα φυτικά, με κυριότερα την εχινάκεια, το τζίνγκο και τη βαλεριάνα (Peacock, et al., 2019).

Η μεγάλη αυτή ζήτησή τους οφείλεται στο γεγονός ότι θεωρούνται από τους περισσότερους ανθρώπους ως «παραδοσιακά φάρμακα», λόγω του ότι τα περισσότερα χρησιμοποιούνταν από τα παλιά χρόνια ως μέσο θεραπείας, ενώ χαρακτηρίζονται και ως

«φυσικά» και «ασφαλή» φάρμακα. Ένα παράδειγμα αποτελεί η Γερμανία όπου το 2015 πωλήθηκαν σκευάσματα φυτικών συμπληρωμάτων, χωρίς ιατρική συνταγή, αξίας 1,36 δισεκατομμυρίων ευρώ (Jütte, et al., 2017).

Ωστόσο, όλη αυτήν η αντίληψη σχετικά με την ακινδυνότητα των φυτικών συμπληρωμάτων είναι λανθασμένη, αφού έχουν υπάρξει ευρήματα που έχουν εντοπίσει τόσο τοξικές και γενετοξικές ουσίες όσο και καρκινογόνες σε σκευάσματα που πωλούνταν στο εμπόριο. Μερικά παραδείγματα από τις κατηγορίες αυτές αποτελούν το αλκενυλοβενζόλιο, η μεθυλευγενόλη, η οιστραγόλη, καθώς ακόμη και ο βασιλικός, το εστραγκόν, το μοσχοκάρυδο και ο μάραθος όταν καταναλωθούν σε μεγάλες δόσεις. Επομένως, η Επιστημονική Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) αποφάσισε ότι θα έπρεπε να οριστεί κάποια νομοθεσία σχετικά με τα φυτικά συμπληρώματα και τα κριτήρια πώλησής τους (Restani, et al., 2011).

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με τα συμπληρώματα βιταμινών και ιχνοστοιχείων, η νομοθεσία γύρω από τα φυτικά, παλιότερα, ήταν λιγότερο αυστηρή και δεν απαιτούνταν κλινικές μελέτες ή στοιχεία σχετικά με την ασφάλειά τους για να επιτραπεί η πώλησή τους. Μπορούσαν να κυκλοφορούν, δηλαδή, ελεύθερα στην αγορά, χωρίς να υπολογίζον από προηγουμένως την ασφάλειά τους (Peacock, et al., 2019).

Το 2004 για πρώτη φορά η Ευρωπαϊκή Ένωση έθεσε κάποια κριτήρια με τα οποία θα πρέπει να πωλούνται τα φυτικά συμπληρώματα για να διασφαλίζεται η δημόσια υγεία, λόγω της ραγδαίας αύξησης που σημειώθηκε στη ζήτησή τους. Ενώ στις μέρες μας αυτά τα κριτήρια έχουν διαμορφωθεί πλήρως. Αυτά αφορούν ότι θα πρέπει οι εταιρείες να φέρουν βιβλιογραφικά στοιχεία ή κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, ύστερα από μακροχρόνια χρήση. Θα πρέπει δηλαδή, είτε να υπήρχε ένα αντίστοιχο προϊόν ήδη στην αγορά είτε να έχει χρησιμοποιηθεί με κτηνιατρική ή ιατρική χρήση για διάστημα τουλάχιστον 30 χρόνων γενικά, ενώ εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης για 15 χρόνια τουλάχιστον (Jütte, et al., 2017).

Παρ' όλη τη νομοθεσία, όμως, που έχει θεσπιστεί συνεχίζουν ακόμη και σήμερα να παρουσιάζονται ανησυχητικά στοιχεία και προβληματισμοί γύρω από τα φυτικά συμπληρώματα που αυξάνουν τους κινδύνους για την υγεία. Για παράδειγμα, πολλές φορές εταιρείες υποκινούν παραπλανητικούς ισχυρισμούς και βιβλιογραφικά δεδομένα για τα φυτικά συμπληρώματα, γεγονός που συμβάλλει στην υπερκατανάλωσή τους αλλά και στην ενίσχυση της αντίληψης ότι οτιδήποτε «φυσικό» είναι και «ασφαλές». Επίσης, οι

πληροφορίες που υπάρχουν στο διαδίκτυο για τα φυτικά συμπληρώματα δεν είναι πάντα έγκυρες ενώ ταυτόχρονα και το γεγονός ότι δεν ισχύει παντού η ίδια νομοθεσία δημιουργεί σύγχυση σχετικά με τις πληροφορίες. Τέλος, οι απαιτήσεις σχετικά με την ασφάλεια και των έλεγχο ποιότητας δεν είναι ακριβής και λεπτομερής σε ότι αφορά τις δραστικές ουσίες που περιέχουν και τις αρχές της τοξικότητας που οφείλουν να διέπουν.

Επιπλέον, σε περιπτώσεις όπου ένα φυτικό συστατικό που χρησιμοποιείται στο συμπλήρωμα βρεθεί, τελικά, υπαίτιο για καρκινογένεση και γονοτοξικότητα, δεν υπάρχει μία συγκεκριμένη διεθνής επιστημονικά σύμφωνη στρατηγική αξιολόγησης του κινδύνου. Με σκοπό να αποτραπεί αυτό, η πιο συνηθισμένη μέθοδος είναι η ποιοτική προσέγγιση του θέματος, δηλαδή να χρησιμοποιείται η ουσία στις χαμηλότερες δόσεις. Αυτή η προσέγγιση έχει, όμως, αρκετά μειονεκτήματα καθώς δεν διαθέτει όλα τα κριτήρια για να καθορίσει τα επίπεδα κινδύνου για τις καρκινογόνες ουσίες αλλά και την έκθεση των ανθρώπων σε αυτές. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και σε ουσίες, στις οποίες οι κατανάλωσή τους είναι εντελώς ακίνδυνη για τους ανθρώπους (van den Berg,, et al., 2011).

Τα φυτικά συμπληρώματα που έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερο ότι συνδέονται με την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο και έχουν χαρακτηριστεί ως γονοτοξικές καρκινογόνες ουσίες, είναι όσα περιέχουν τις εξής ενώσεις: των αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης, των αλκενυλοβενζολίων και των αριστολοχικών οξέων (Prinsloo, et al., 2019).

### 3.3.1 Αλκαλοειδή Πυρρολιζιδίνης

Τα αλκαλοειδή ,γενικά, ανευρίσκονται στη φύση και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο για τα φυτά, τα ζώα και τους μικροοργανισμούς. Στα φυτά ανιχνεύεται ως οξικό, κιτρικό και μηλικό. Επιπλέον, είναι οργανικές ενώσεις και η χημική δομή τους αποτελείται από άζωτο, οξυγόνο και άνθρακα. Χαρακτηρίζονται ως λιπόφιλα και διαλύονται σε οργανικούς διαλύτες καθώς και αλκοόλη. Η χρήση τους είναι διαδεδομένη από παλιά και έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο νόμιμα ως φάρμακα, όσο και παράνομα, ως ναρκωτική ουσία (Moreira, et al., 2018).

Όσον αφορά τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης, ανήκουν στην ομάδα των αλκαλοειδών και παράγονται, επίσης, από τα διάφορα μέρη των φυτών (Kopp, et al.,

2020). Παρουσιάζουν δομή παρόμοια με αυτή των πυρρολιζιδινών, έχοντας ως βάση νεκίνη και νεκινικό οξύ. Λεπτομερέστερα, τα νεκινικά οξέα αποτελούνται από τέσσερα έως έξι άτομα άνθρακα με μορφή μονό-ή δι—καρβολικών οξέων, , ενώ ο άνθρακας με αριθμό τέσσερα συνδέεται με ένα άτομο αζώτου (Neuman, et al., 2015). Πιο συχνά ανευρίσκονται σε εστεροποιημένη μορφή παρά σε ελεύθερη και είναι, επίσης, λιπόφιλο. Ωστόσο, σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τα συμπληρώματα που περιέχουν αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης έχουν ενοχοποιηθεί για νέκρωση στα κύτταρα του ήπατος καθώς και για καρκίνο του ήπατος (Kopp, et al., 2020).

Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν είναι όλα τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης τοξικά και επικίνδυνα για τον οργανισμό. Τα πιο τοξικά θεωρούνται αυτά που παρουσιάζουν στον πυρήνα του δακτυλίου τους διπλό δεσμό, διαθέτουν τουλάχιστον έναν διακλαδισμένο άνθρακα σε μία από τις πλευρικές αλυσίδες και έχουν εστεροποιημένη υδροξυλομάδα. Οι ενώσεις που εμπίπτουν σε αυτές τις κατηγορίες είναι ρετροεσίνη, σενεκιονίνη και η ριντελλίνη (Neuman, et al., 2015).

Όσον αφορά τα συμπληρώματα του εμπορίου αυτά στα οποία ανιχνεύονται αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης έχουν χωριστεί σε τρεις κατηγορίες. Η πρώτη αφορά συμπληρώματα από φυτά που δεν ήταν γνωστό ότι περιείχαν αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης και αυτά είναι γνωστά με τις αναγραφόμενες ονομασίες *Valeriana officinalis* L. και *Hypericum perforatum* L. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα συμπληρώματα που περιείχαν φυτά που ήταν ήδη γνωστό ότι περιλάμβαναν στα συστατικά τους αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης. Αυτά είναι *B. officinalis*, *Eupatorium perfoliatum* L., *Eupatorium odoratum* L., *L. officinale*, *Pulmonaria officinalis* L., *S. officinale*, *Petasitis* sp., *P. hybridus*, *T. farfara*. Τέλος, στην τρίτη κατηγορία περιλαμβάνονται τα προϊόντα που παράγονται από τις μέλισσες, δηλαδή συμπληρώματα που περιέχουν γύρη, πρόπολη και βασιλικό πολτό.

Επιπλέον, οι ποσότητες των αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης στα συμπληρώματα που αναφέρθηκαν παρουσίαζαν μεγάλη ποικιλία. Μεγαλύτερη ποσότητα ανιχνεύτηκε στη δεύτερη κατηγορία, δηλαδή, τα συμπληρώματα που περιείχαν τα φυτά που ήταν γνωστά ότι περιείχαν αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης. Οι πιο συνηθισμένες ουσίες που ανιχνεύτηκαν ήταν η λυκοψαμίνη, η εχιμιδίνη και η ιντερμεδίνη (Mulder, et al., 2015). Ενώ οι χώρες που παρουσιάζουν πιο συχνά τοξικότητα από αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης είναι η Κίνα, η Ινδία και η Αφρική (Neuman, et al., 2015).

Ωστόσο, οι πρώτοι περιορισμοί στην πώληση φυτικών συμπληρωμάτων με αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης τέθηκαν το 1992 από Γερμανικό Υπουργείο Υγείας (Kopp, et al., 2020). Σε πολλές χώρες απαγορεύτηκε η κατανάλωσή τους και έχουν θέσει νομοθετικά πλαίσια σχετικά με την κατανάλωση συμπληρωμάτων που περιέχουν αυτήν την ουσία. Επιπλέον, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει προειδοποιήσει τις εταιρείες να μη χρησιμοποιούν στα συμπληρώματα αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης και σε περίπτωση που ανιχνευτεί κάποιο συμπλήρωμα που περιέχει να ειδοποιούνται οι πελάτες να μην τα καταναλώσουν.

Χώρες στις οποίες έχει απαγορευτεί εντελώς η πώληση συμπληρωμάτων με αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης είναι το Βέλγιο, η Αυστραλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Νέα Ζηλανδία και η Νότια Αφρική. Αντίθετα, στις χώρες όπου επιτρέπεται η πώλησή τους έχει οριστεί συγκεκριμένη ημερήσια δόση που δε θα πρέπει να υπερβαίνεται. Σε ορισμένες χώρες έχει οριστεί στο 1 μg /kg ημερησίως, ενώ σε άλλες χώρες όπως στην Γερμανία τονίζεται ότι εάν πρόκειται να καταναλωθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, δηλαδή περισσότερο από έξι εβδομάδες, δε θα πρέπει να ξεπερνάει τα 0.1 μg την ημέρα (van den Berg,, et al., 2011).

Η φαρμακοκινητική που ακολουθούν τα συμπληρώματα με αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης όταν λαμβάνονται, πραγματοποιείται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η απέκκριση της ουσίας από τον οργανισμό γίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό από τα ούρα, σε 80%, αλλά και από τα κόπρανα.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι το κυτόχρωμα P450 (CYP450) ενισχύει την τοξική δράση των αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης στον οργανισμό. Το CYP450 είναι ένζυμο που εντοπίζεται στους ιστούς, στις μιτοχονδριακές μεμβράνες και στο ενδοπλασματικό δίκτυο από τα κύτταρα του ήπατος και συμβάλλει στο τρόπο μεταβολισμού και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Στη συνέχεια μέσω της αφυδρογόνωση σχηματίζεται δεύτερος διπλός δεσμός και δημιουργείται αρωματικός πυρρολικός δακτύλιος. Τα παράγωγα που σχηματίζονται επιδρούν αρνητικά στο DNA (van den Berg, et al., 2011), και το όργανο που επηρεάζεται περισσότερο αρνητικά είναι το ήπαρ, καθώς εκεί πραγματοποιείται η βιοενεργοποίησή του. Γι' αυτό τον λόγο, θεωρείται ότι είναι ικανό να συμβάλλει στην ανάπτυξη όγκων του ήπατος (Moreira, et al., 2018).

Λεπτομερέστερα, στην ηπατοτοξική δράση που προκαλούν κύριο ρόλο παίζουν γονίδια CYP2B6 και CYP3A4 του ήπατος. Κατά τη μακροχρόνια λήψη αλκαλοειδών



πυρρολιζιδίνης αρχίζει οξύς τραυματισμός του ήπατος, που οδηγεί σε νέκρωση των κυττάρων του ήπατος, στεάτωση και απόφραξη των φλεβών του φλοιού του ήπατος. Ακόμη, σχηματίζονται παράγωγα πυρρόλης τα οποία προκαλούν βλάβη τόσο των αγγείων όσο και του παρεγχύματος του και αντιδρούν με το DNA. Αυτό στη συνέχεια, λόγω των συνεχών αλλοιώσεων συμβάλλει στην ανάπτυξη ειδικών μεγάλων κυττάρων, γνωστά ως μεγαλοκύτταρα. Η κατάσταση αυτή μπορεί έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση κίρρωσης ή και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Neuman, et al., 2015).

Ακόμη, όλη αυτή η τοξικότητα που προκαλούν στον ανθρώπινο οργανισμό σχετίζεται τόσο με την ποσότητα που λαμβάνεται όσο και το χρονικό διάστημα. Η οξεία τοξικότητα είναι πολύ σπάνια να προκληθεί και τα μόνα περιστατικά που έχουν καταγραφεί είναι σε νεογνά και βρέφη. Τα παιδιά και τα βρέφη είναι πιο ευαίσθητα από ότι οι ενήλικες, ενώ επιδρά περισσότερο στους άντρες από ότι στις γυναίκες.

Πρόσθετοι παράγοντες που σχετίζονται με την κατάσταση της υγείας του εκάστοτε οργανισμού μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση της τοξικότητας. Όπως οι βακτηριακές ή οι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος, καθώς και ορισμένα φάρμακα. Στα φάρμακα αυτά ανήκουν τα βαρβιτουρικά και τα μέταλλα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στο να αυξήσουν την τοξική επίδραση των αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης στο ήπαρ (Wiedenfled, 2011).

Συμπερασματικά, είναι σημαντικό να υπάρξει μεγαλύτερη φαρμακοεπαγρύπνηση γύρω από τα φυσικά συμπληρώματα και αυστηρότερη νομοθεσία για να προληφθούν οι αρνητικές επιπτώσεις τους. Είναι σημαντικό οι φαρμακευτικές εταιρείες να λαμβάνουν υπόψιν και άλλους συμπαραγόντες όπως οι ποσότητες αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης που μπορεί να λαμβάνει κάποιος και από τη διατροφή του. Δεν πρέπει να παραλείπεται και η έκθεση ενός ατόμου σε χαλκό που ανευρίσκεται στο περιβάλλον και οι πιθανοί γενετικοί παράγοντες που μπορεί να δράσουν αρνητικά με την ταυτόχρονη λήψη αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης. Χρειάζεται να υπολογίζεται τόσο η ποιότητα όσο και η ποσότητα των αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης που προστίθενται στα φάρμακα, τα συμπληρώματα και στα τρόφιμα (Neuman, et al., 2015).

### 3.3.2 Αλκενυλοβενζόλιο

Το αλκενυλοβενζόλιο είναι μία ουσία που συναντάται σε μπαχαρικά, φυτικά συμπληρώματα και φάρμακα. Τα μπαχαρικά αυτά είναι τα εξής: ο γλυκάνισος, το μαύρο

πιπέρι, ο βασιλικός, ο κόλιανδρος, η κανέλα, ο άνηθος, ο μαϊντανός, το μοσχοκάρυδο και το εστραγκόν. Τα μπαχαρικά αυτά συχνά προστίθενται σε ροφήματα, σε αλκοολούχα ποτά καθώς και τρόφιμα, όπως τα γλυκά και τα αρτοπαρασκευάσματα (Dang & Quirino, 2021).

Όσον αφορά τα συμπληρώματα αλκενυλοβενζολίου οι διάφορες ουσίες με τις οποίες αυτά ανευρίσκονται είναι η β-ασαρόνη, η οιστραγόλη, η μυριστικίνη, η ελεμικίνη, η μεθυλεουγενόλη, το απιόλιο και η σαφρόλη. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι τα συμπληρώματα αλκενυλοβενζολίου αλλά ακόμη και ορισμένες ποσότητες που εισάγονται σε τρόφιμα, συσχετίζονται με την αύξηση του καρκίνου του ήπατος.

Οι ενδείξεις αυτές οδήγησαν τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το 1960 να απαγορεύσουν εντελώς την πώληση της σαφρόλης (Dang & Quirino, 2021). Επίσης, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορεύσει γενικά την πώληση αλκενυλοβενζολίων μέσα σε τρόφιμα, λόγω των καρκινογόνων δράσεων που κατέχουν, όπως της σαφρόλης, της οιστραγόλης, της β-ασαρόνης και της μεθυλεουγενόλης, μέχρι σήμερα δεν έχει απαγορευτεί η προσθήκη τους σε συμπληρώματα διατροφής. Το μόνο που έχουν ορίσει είναι να υπάρχουν περιορισμοί στην ημερήσια δόση. Αντίθετα, υπάρχουν και χώρες που δεν έχουν θέσει ιδιαίτερους περιορισμούς (van den Berg,, et al., 2011).

Σε γενικές γραμμές η δομή όλων των παράγωγων ουσιών των αλκενυλοβενζολίου είναι παρόμοια. Όλα αποτελούνται από έναν πυρήνα αλλυλβενζολίου, ο οποίος παρουσιάζει έναν ή και περισσότερους δακτυλικούς υποκαταστάτες αλκοξυλίου. Οι μόνες διαφορές που παρατηρούνται είναι στον αριθμό και τη δομή του υποκαταστάτη. Λόγω αυτής της παρόμοιας δομής, θεωρείται ότι οι ουσίες αυτές θα παρουσιάζουν και παρόμοιες βιολογικές, μεταβολικές δράσεις (WHO, 2010).

Λεπτομερέστερα, η αιτία της αύξησης του κινδύνου για τον καρκίνο οφείλεται στο ότι όταν κάποια από τις ουσίες αυτές εισέρχεται στον οργανισμό, ειδικά μέσω των συμπληρωμάτων, αυξάνονται οι πιθανότητες να συμβεί μετασχηματισμός της από τα κυττοχρώματα P450 και την σουλφοτρανσφεράση, ώστε τελικά να σχηματιστεί σε καρκινογόνο και γονιδιοτοξικό παράγοντα, δηλαδή ως 1'-σουλφοοξυμεταβολίτης (van den Berg,, et al., 2011).

Οι περισσότερες μελέτες εστίασαν το ενδιαφέρον τους κυρίως στα συμπληρώματα οιστραγόλης και μεθυλεουγενόλης, τα οποία ανευρίσκονται και πιο συχνά στο εμπόριο. Πιο συχνά εντοπίζονται στα συμπληρώματα γλυκού βασιλικού, με την λατινική ονομασία *Ocimum basilicum* L. Ωστόσο, όταν σε αυτά τα συμπληρώματα

ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα οιστραγόλης, τότε τα επίπεδα της μεθυλεουγενόλης είναι χαμηλά ή και αντίστροφα. Συνήθως, τα ποσοστά της μεθυλεουγενόλης είναι πολύ χαμηλά, φθάνοντας το πολύ έως την τιμή των 0.2%. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών, παρατηρήθηκε ότι η μακροχρόνια ημερήσια κατανάλωσή τους μπορεί να αποβεί επιζήμια για την υγεία των ανθρώπων (Restani, et al., 2011).

Πιο συγκεκριμένα, μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 και διεξήχθη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η μεθυλεουγενόλη μόνο όταν λαμβάνεται σε πολύ υψηλές δόσεις μπορεί να μετασχηματιστεί τελικά στον οργανισμό σε καρκινογόνο ουσία και πιο συγκεκριμένα, σε 1'-σουλφοοξυμεθυλεουγενόλη. Ακόμη και αυτή η μετατροπή στα ποντίκια που μελετήθηκε, συνέβαινε σε ένα πολύ μικρό ποσοστό. Λεπτομερέστερα, όταν τους χορηγούνταν ημερήσια δόση των 0,05 mg/kg, η μετατροπή αυτή πραγματοποιούνταν σε ποσοστό 0,043%. Όταν αυξάνονταν, όμως, η δόση στα 300 mg/kg αυξάνονταν, επίσης, και το ποσοστό. Έφτανε το 0,06% (Al-Subeihi, et al., 2011).

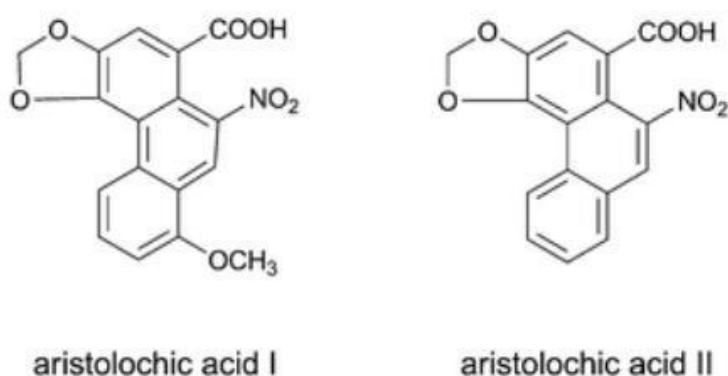
Μία επιπλέον έρευνα που δημοσιεύτηκε την ίδια χρονική περίοδο και αφορούσε την οιστραγόλη, έδειξε όπως και προηγουμένως ότι η πιθανότητα μετατροπής της ουσίας σε καρκινογόνο σχετίζονταν με τη δοσολογία που καταναλώνονταν. Η οιστραγόλη μετατρέπεται στον οργανισμό σε 4-αλλυλφαινόλη και σε 1'-υδροξυεστραγόλης. Στο πείραμα λόγω της λήψης συμπληρωμάτων οιστραγόλης πραγματοποιούνταν κορεσμός στη μεταβολική οδό και αυξάνονταν τα επίπεδα της 1'-υδροξυεστραγόλης, ενός δηλαδή καρκινογόνου μεταβολίτη, ο οποίος παρατηρείται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Αυτό με τη σειρά του οδηγούσε σε σχηματισμό της γλυκορονιδίνης 1'-υδροξυεστραγόλης και 1'-σουλφοοξυεστραγόλης. Οι μεταβολίτες αυτοί, βρέθηκαν, ότι αποτελούν την τελική καρκινογόνο μορφή του μετασχηματισμού της οιστραγόλης στον οργανισμό (Punt, et al., 2008).

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες στη φύση το αλκενυλοβενζόλιο από μόνο του δεν θεωρείται ως καρκινογόνος ουσία. Ωστόσο, για να εισαχθεί στα συμπληρώματα πραγματοποιείται επεξεργασία και όταν εισέρχεται στο οργανισμό, επιτελείται επιπλέον μετατροπή της ουσίας, σε βιολογικά ενεργή μορφή. Λόγω της λήψης των συμπληρωμάτων η μεταβολική οδός που συμβάλλει στο σχηματισμό DNA με ιόν καρβονίου είναι κορεσμένη, με αποτέλεσμα ο σχηματισμός αυτός να πραγματοποιείται σε υψηλότερα επίπεδα από ότι θα συνέβαινε υπό κανονικές συνθήκες (Restani, et al., 2011).

Συμπερασματικά, πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα παρουσιάζουν ισχυρά ευρήματα σχετικά με την τοξικότητα και την καρκινογόνο δράση των αλκενυλοβενζολίων, ιδιαίτερα για την μεθυλεουγενόλη, τη σαφρόλη και την οιστραγόλη. Ωστόσο, το θέμα αυτό συνεχίζει να αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Η πιο κοινή άποψη που επικρατεί είναι ότι σε χαμηλές συγκεντρώσεις δεν είναι ικανά να αποβούν επιζήμια για τον οργανισμό. Αντίθετα, όμως, αν καταναλώνονται σε υψηλές δόσεις, μέσω των συμπληρωμάτων, θα μπορούσε να αυξήσει την επικινδυνότητα για καρκίνο του ήπατος. Τέλος, υπάρχουν ουσίες όπως η απιόλη και η ελεμκίνη για τις οποίες δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία λεπτομερής μελέτη σχετικά με την καρκινογόνο δράση τους μέχρι σήμερα (Eisenreich, et al., 2021).

### 3.3.3 Αριστολοχικά Οξέα

Αρχικά, η προέλευση των αριστολοχικών οξέων είναι από τα φυτά *Aristolochia fangchi* (Dietz & Bolton, 2007). Γενικά με βάση τη δομή τους κατατάσσονται στην οικογένεια των νιτροφαινανθρενικών οξέων και διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τα αριστολοχικά οξέα I και τα αριστολοχικά οξέα II (Grollman, 2012). Στην πρώτη κατηγορία είναι το 8-μεθοξυ-6-νιτρο-φαινανθρο-(3-4-d)-1,3-διοξολο-5-καρβολικό οξύ, όπου είναι τα αριστολοχικά οξέα I και το 6-νιτρο-φαινανθρο-(3-4-d)-1,3-διοξολο-5-καρβολικό οξύ, δηλαδή τα αριστολοχικά οξέα II (Jadot, et al., 2017).



Εικόνα 3: Χημική δομή των αριστολοχικών οξέων I δεξιά και των αριστολοχικών οξέων II αριστερά

Για πρώτη φορά, σκευάσματα που περιείχαν αριστολογικά οξέα πωλήθηκε ως παραδοσιακό φάρμακο στην Κίνα και χρησιμοποιούνταν ως μέσο θεραπείας (Dietz & Bolton, 2007). Πιο συγκεκριμένα, πωλούνταν ως θεραπεία για την αρθρίτιδα, την ουρική αρθρίτιδα και τα ρευματικά γενικά, για την ηπατίτιδα Β, την αντιμετώπιση του εκζέματος και ως αναλγητικό για τον πόνο. Λόγω αυτής της αντιφλεγμονώδους δράσης που διέθεταν, πριν αποδειχτεί ότι προκαλούσαν καρκίνο σε έρευνες με πειραματόζωα, αναπτύχθηκαν πολλά φάρμακα στη Γερμανία, τα οποία τα περιείχαν ως συστατικό τους (Abdullah, et al., 2016).

Επίσης, τα αριστολογικά οξέα χρησιμοποιήθηκαν και ως συμπλήρωμα διατροφής για την απώλεια βάρους. Αυτό οδήγησε στην μαζική αγορά του, με αποτέλεσμα οι πρώτες συνέπειες να καταγραφούν κατά τις αρχές του 1990 στο Βέλγιο, όπου παρατηρήθηκε ενδημική νεφροπάθεια. Λεπτομερέστερα, η βλάβη που δημιουργήθηκε ήταν μη αναστρέψιμη, ενώ δεν ήταν λίγοι αυτοί που παρουσίασαν ανεπάρκεια τελικού σταδίου, με αποτέλεσμα να απαιτείται αιμοκάθαρση ή ακόμη και μεταμόσχευση νεφρού. Παρόμοιες επιπτώσεις από την κατανάλωση τέτοιων σκευασμάτων ανιχνεύτηκαν και σε άλλες ευρωπαϊκές και ασιατικές χώρες καθώς και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Dietz & Bolton, 2007).

Όλα αυτά είχαν ως συνέπεια το 2000 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Αξιολόγησης Φαρμάκων να εκδώσει προειδοποίηση για τους κινδύνους που παρουσιάζουν τα συμπληρώματα που περιέχουν αριστολογικά οξέα. Αυτό οδήγησε πολλές χώρες να θέσουν περιορισμούς και απαγορεύσεις στην πώλησή τους (Abdullah, et al., 2016). Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς συνεχίζονται να ανευρίσκονται ενώσεις αριστολογικών οξέων στα συμπληρώματα διατροφής που πωλούνται στην αγορά. Για παράδειγμα, στην Ολλανδία το 2007 παρατηρήθηκε ότι πολλά φυτικά σκευάσματα συνέχιζαν να περιέχουν, λόγω του ότι πωλούνταν ως παραδοσιακά φάρμακα (Martena, et al., 2007).

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι τα αριστολογικά οξέα, τα οποία καταναλώθηκαν ως συμπληρώματα αδυνατίσματος ήταν ικανά να προκαλέσουν καρκίνο, και ειδικότερα καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος (Dietz & Bolton, 2007). Αυτός ο τύπος καρκίνου που προκαλεί θεωρείται σπάνιος και οι κακοήθεις αλλοιώσεις που προκαλεί παρατηρούνται τόσο στη νεφρική πύελο όσο και στον άνω ουρητήρα (Miyazaki & Nishiyama, 2017). Ακόμη, το 2012 ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) τοποθέτησε και επίσημα, πλέον, τα αριστολογικά οξέα στην κατηγορία των καρκινογόνων

της ομάδας I. Αυτό συνέβη διότι από μελέτες παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις σε ανθρώπους όταν τους χορηγήθηκαν συμπληρώματα που τα περιείχαν (IARC, 2012).

Ο λόγος που έχει βρεθεί ότι τα αριστολογικά οξέα προκαλούν νεφροπάθειες και ουροθηλιακούς καρκίνους είναι το γεγονός ότι όταν καταναλώνονται μετασχηματίζονται μέσω αναγωγής από τα κυτοχρώματα P450, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται μεταβολικά ενεργές ιοντικές μορφές νιτρενίου (Van den Berg, et al., 2011). Αναλυτικότερα, η πρώτη διαδικασία που λαμβάνει μέρος κατά την λήψη αριστολογικών οξέων και την βιοενεργοποίησή τους από τον οργανισμό είναι να μειωθούν τα επίπεδα των ομάδων του διοξειδίου του αζώτου λόγω του κυτοχρώματος P450.

Η ομάδα αμινοκαρβοξυλίου μετατρέπεται σε αριστολακτάμη, η οποία μέσω του ενζύμου P450 οξειδώνεται σε N-υδροξυλακτάμη. Με τη σειρά της η N-υδροξυλακτάμη μεταβολίζεται μέσω ειδικών ενζύμων, όπως για παράδειγμα τις σουλφοτρανσφεράσες, τα οποία συμβάλλουν στο να σχηματιστούν πλέον αντιδραστικοί εστέρες στον οργανισμό. Ο σχηματισμός αυτών των εστέρων μέσω ετερόλυσης του δεσμού αζώτου με το οξυγόνο έχει σαν συνέπεια τη παραγωγή ενός, πλέον, καρκινογόνου ηλεκτρονιόφιλου ιόντος νιτρενίου. Το τελικό αυτό παράγωγο προϊόν επηρεάζει με ομοιοπολική του σύνδεση το DNA και κυρίως επιδρά στις αμινομάδες της αδενίνης και της γουανίνης (Dietz & Bolton, 2007).

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με έρευνες που πραγματοποιήθηκαν ανάλογα με το χημικό τύπο των αριστολογικών οξέων βρέθηκε ότι νεφροτοξικότητα μπορούσαν να προκαλέσουν μόνο τα αριστολογικά οξέα I, δηλαδή όσα είχαν το χημικό τύπο 8-μεθοξυ-βνιτρο-φαινανθρο-(3-4-d)-1,3-διοξολο-5-καρβολικό οξύ. Αντίθετα, όσον αφορά την αύξηση της πιθανότητας για καρκίνο βρέθηκε ότι είναι υπεύθυνα τόσο τα αριστολογικά οξέα I όσο και τα αριστολογικά οξέα II εξίσου (Jadot, et al., 2017).

Ακόμη και μετά τη διακοπή της λήψης αριστολογικών οξέων έχουν εντοπισθεί στους νεφρικούς ιστούς διάφορα πρόσθετα με πιο χαρακτηριστικό την 7-αριστολακτάμη. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι τα αριστολογικά οξέα προκαλούν μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 οι οποίες συσχετίζονται με την ανάπτυξη όγκων. Πιο συγκεκριμένα, έχει συνδεθεί τόσο με την ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκίνου όσο και καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων (Bara, et al., 2017).

Για παράδειγμα, στη Ταϊβάν όπου επιτρέπεται η πώλησή τους, ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο που λάμβαναν ή είχαν καταναλώσει στο παρελθόν αριστολογικά οξέα, παρατηρήθηκε ότι έφεραν τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις και μεταλλάξεις που

αυτά δημιουργούν (Chen, et al., 2012). Πιο πρόσφατες έρευνες που διεξήχθησαν επίσης, στη Ταϊβάν έχουν συσχετίσει τα συμπληρώματα με αριστολογικά οξέα με τον καρκίνο του ήπατος (Ng, et al., 2017).

Συνοψίζοντας, έχει αποδειχτεί ότι τα συμπληρώματα που περιέχουν αριστολογικά οξέα συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή. Ωστόσο, το γεγονός ότι δεν απαγορεύεται από όλες τις χώρες η πώλησή τους εγείρει ανησυχίες τόσο για τις νεφρικοτοξικές όσο και τις καρκινογόνες επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει η κατανάλωσή τους στην υγεία των ανθρώπων (Li, et al., 2020).

#### 3.3.4 Κουμαρίνη

Η κουμαρίνη ανήκει στις πολυφαινολικές ενώσεις, μια ομάδα άχρωμων, κρυσταλλικά οξυγονωμένων και ετεροκυκλικών ενώσεων. Μελετήθηκε για πρώτη φορά το 1820 από τον Vogel, καθώς απομονώθηκε από το φυτό *Dipteryx odorata* Wild. Σύμφωνα και με την χημική της δομή η κουμαρίνη λέγεται και 1, 2-βενζοπυρόνη (Akkoi, et al., 2020).

Στις μέρες μας εύκολα κάποιος μπορεί να την εντοπίσει και να την καταναλώσει σε πολλά τρόφιμα όπως στα φύλλα τόνκα, στα φύλλα από το πράσινο τσάι, σε φρούτα αλλά και σε μπαχαρικά. Η πιο συχνή πηγή από την οποία ανευρίσκεται η κουμαρίνη είναι μέσω της κανέλας. Στην αγορά η κανέλα πωλείται με δύο μορφές, αυτήν που ονομάζεται *Cassia* και κατέχει υψηλότερα επίπεδα και η κανέλα Κεϋλάνης.

Εκτός από τα τρόφιμα η κουμαρίνη χρησιμοποιείται σε πολλά άλλα προϊόντα. Για παράδειγμα στη βιομηχανία η κουμαρίνη χρησιμοποιείται για να καλύψει τις μυρωδιές από βαφές και πλαστικές συσκευασίες. Επίσης, έχει και καλλυντική χρήση, καθώς την ενσωματώνουν σε αρώματα ώστε να ενισχύεται η δράση τους, σε κρέμες, σπρέι μαλλιών αλλά και σε σαπούνια και απορρυπαντικά. Χρησιμοποιείται, επίσης, ως συστατικό του καπνού σε τσιγάρα αλλά και ηλεκτρονικά τσιγάρα (Hsieh, et al., 2019).

Από τα παλιά χρόνια η κανέλα και η επομένως και η κουμαρίνη χρησιμοποιούνταν από τους ανθρώπους. Πιο συγκεκριμένα, ο φλοιός κανέλας έχει χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο και κυρίως χρησιμοποιούνταν στην Ιαπωνία ως παραδοσιακό φυτικό φάρμακο για τον πυρετό, γνωστό και με την ονομασία «*Kampo*» φάρμακο. Επιπλέον, από την κανέλα απομόνωναν την κουμαρίνη για να την χρησιμοποιήσουν ως αρωματικό στοιχείο στα τρόφιμα. Ωστόσο, το 1954 ύστερα από την ανακάλυψη ότι η κουμαρίνη προκαλεί

ηπατοτοξικότητα απαγορεύτηκε η χρήση της από τον Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Παρ' όλα αυτά τα ευρήματα, μεταγενέστερες έρευνες ανέδειξαν τα οφέλη της κανέλας έναντι της βελτίωσης που προσφέρει στα επίπεδα της γλυκόζης. Γι' αυτόν το λόγο, πλέον η κανέλα μπορεί και χρησιμοποιείται ως συστατικό των συμπληρωμάτων διατροφής.

Το Γερμανικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ημερήσιες ποσότητες κουμαρίνης δε θα πρέπει να ξεπερνάνε τα 0,1mg ανά σωματικό βάρος. Άλλες έρευνες, τόνισαν ότι ακόμη και η υπερβολική κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε κανέλα είναι ικανή να προκαλέσει τοξικότητα στον οργανισμό και χρειάζεται προσοχή στις ποσότητες που περιέχει το κάθε τρόφιμο (Iwata, et al., 2016).

Εκτός της ηπατοτοξικότητας που βρέθηκε ότι προκαλεί σε μεγάλες δόσεις η κουμαρίνη, παρουσιάστηκαν και στοιχεία που τη συνδέουν με την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο. Λεπτομερέστερα, η πρώτη έρευνα που παρουσίασε στοιχεία και ενοχοποίησε την κουμαρίνη ως καρκινογόνο δημοσιεύτηκε το 2000 από το IARC και διεξήχθη σε πειραματόζωα (International Agency for Research on Cancer, 2000).

Από τότε και ύστερα πολλές έρευνες εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στο εάν η κουμαρίνη είναι ικανή να συνδέεται με την αύξηση της πιθανότητας για εμφάνιση καρκίνου καθώς και να μελετήσουν την φαρμακοκινητική της δράση, τον τρόπο που μεταβολίζεται, τη γονοτοξικότητα και τον μετασχηματισμό που προκαλεί στα κύτταρα καθώς και το πόσο ασφαλής είναι η κατανάλωση συμπληρωμάτων που περιέχουν ως συστατικό την κουμαρίνη ή την κανέλα γενικότερα.

Το 2019 δημοσιεύτηκε μία εκτενής έρευνα η οποία σύλλεξε όλα τα δεδομένα που υπήρχαν μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή και μέσω ανάλυσης τους προσπάθησε να ελέγξει τη συσχέτιση της με τον καρκίνο. Στην εν λόγω έρευνα κατάφεραν να συλλέξουν περισσότερα από 700 επιστημονικά άρθρα μαζί με αναφορές της κυβέρνησης της Αμερικής για το θέμα αυτό. Παρ' όλες αυτές τις προσπάθειες για ανάλυση της κουμαρίνης και της συσχέτισής της με τον καρκίνο καμία έρευνα δεν υπήρχε μέχρι και τον Σεπτέμβριο του 2017 που να μελετά την επίδραση της κουμαρίνης στον άνθρωπο όταν εκτίθεται σε αυτήν. Όλες οι έρευνες αφορούσαν πειράματα σε ζώα και κυρίως ποντίκια (Hsieh, et al., 2019).

Από τις έρευνες αυτές παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση κουμαρίνης αύξησε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Οι όγκοι αυτοί που ανιχνεύτηκαν αφορούσαν



κυρίως όγκους που μέχρι τότε θεωρούνταν σπάνιοι. Αυτοί είναι όγκοι στα νεφρά, στο ήπαρ και χολαγγειοκαρκινώματα τόσο σε αρσενικά όσο και σε θηλυκά ποντίκια. Αντίθετα, όγκοι στον πνεύμονα και καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων εντοπίστηκαν κυρίως σε αρσενικούς αρουραίους.

Μία πιθανή εξήγηση που προσπάθησαν να δώσουν για το γεγονός αυτό αφορά τον τρόπο με τον οποίο μεταβολίζεται η κουμαρίνη όταν εισέρχεται στον οργανισμό. Έχει βρεθεί ότι μεταβολίζεται με κύρια οδό την 7-υδροξυ-κουμαρίνη. Η δευτερεύουσα οδός της κουμαρίνης μεταβολίζει τον δακτύλιο λακτόνης, με σκοπό να δημιουργηθεί ένα ενδιάμεσο κουμαρίνης, γνωστό ως 3, 4-εποξείδιο. Η ουσία αυτή πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη και για την ηπατοτοξικότητα. Στον ανθρώπινο οργανισμό η 7-υδροξυ-κουμαρίνη μεταβολίζεται από το CYP2A6 (Iwata, et al., 2016).

Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι ορισμένοι άνθρωποι φέρουν παραλλαγές του γονιδίου CYP2A6, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν είτε στη μειωμένη είτε και στη μηδενική λειτουργικότητα του. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της μετατροπής της κουμαρίνης σε 3, 4-εποξείδιο και επομένως, αύξηση του κινδύνου για ηπατοτοξικότητα. Με την σειρά της η αύξηση αυτή οδηγεί σε εκτεταμένες ηπατικές βλάβες με προφλεγμονώδεις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις, οι οποίες συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την αύξηση πρόκλησης όγκων.

Μία άλλη πιθανή εξήγηση που δόθηκε είναι το γεγονός ότι η κουμαρίνη εξαντλεί το 3,4-υποξείδιο της γλουταθειόνης (GSH) σχηματίζοντας τελικά συζυγή στελέχη της GSH. Όλο αυτό μπορεί να προκαλέσει κυτταρική οξειδοαναγωγική ανισορροπία, με αποτέλεσμα την μείωση της αποτοξινωτικής ιδιότητας του οργανισμού και ο οργανισμός να οδηγηθεί σε οξειδωτικό στρες. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αυξήσεις σε κυτταρικές και μιτοχονδριακές δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Συμπερασματικά τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* μελέτες έχουν αποδείξει ότι η κουμαρίνη είναι ικανή να επιδράσει στην έκφραση και στο μεταβολισμό των γονιδίων που εμπλέκονται στην οξειδωτική απόκριση και ειδικότερα στο μονοπάτι που μεταβολίζει την GSH.

Επιπρόσθετα, μελέτες *in vivo* οι οποίες χορηγούσαν κουμαρίνη σε αρουραίους και *in vitro* οι οποίες διεξήχθησαν σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα εμφάνισαν βιολογικές διεργασίες που σχετίζονταν με τον καρκίνο και επηρεάζονταν κατά την χορήγηση κουμαρίνης. Αυτά αφορούν μονοπάτια για τη δέσμευση νουκλειικών οξέων και

της σύνδεσης πρωτεϊνών, το μεταβολισμό των ενζύμων της κατηγορίας CYP και της μιτοχονδριακής λειτουργίας.

Ορισμένες μελέτες, επιπλέον, έχουν παρατηρήσει ότι η κουμαρίνη παρεμβαίνει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Πιο συγκεκριμένα, παρ' όλο που υπό φυσιολογικές συνθήκες η κουμαρίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων προκαλώντας απόπτωση, σε ορισμένους ανθρώπους βρέθηκε ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε μία έρευνα, για παράδειγμα, αναφέρεται ότι η κουμαρίνη κατάφερε να αυξήσει την έκφραση από επτά γονίδια, τα οποία σχετίζονταν με τον κυτταρικό κύκλο στο ήπαρ των αρουραίων.

Συμπερασματικά, οι μέχρι τώρα έρευνες παρουσιάζουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η κατανάλωση κουμαρίνης μπορεί να αυξήσει την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στους ανθρώπους. Για να γίνει πιο σαφές, οι μακροχρόνιες μελέτες απέδειξαν ότι οι μακροχρόνια κατανάλωση κουμαρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ορισμένους όγκους τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς αρουραίους. Ωστόσο, χρειάζονται επιπλέον έρευνες σχετικά με τον τρόπο που η κουμαρίνη επηρεάζει τις μεταβολικές διεργασίες στον οργανισμό, την ηπατοτοξικότητα, τις μεταλλάξεις που ανιχνεύονται στο ένζυμο CYP2A6 και τη σύνδεσή τους με την καρκινογένεση (Hsieh, et al., 2019).

### 3.3.5 Συμπληρώματα Σόγιας

Στις Ασιατικές χώρες τείνουν να καταναλώνονται τρόφιμα σόγιας για αιώνες. Συνήθως η σόγια και τα προϊόντα που περιέχουν σόγια ανευρίσκονται συχνότερα σε σαλάτες, λάδια, σάλτσες, τόφου, υγρά αλλά και σε συμπληρώματα διατροφής. Αντίθετα, στον Δυτικό κόσμο η ζήτηση τους έχει αυξηθεί κυρίως την τελευταία δεκαετία λόγω της υψηλής περιεκτικότητας που κατέχει σε πρωτεΐνες.

Πολλές έρευνες έχουν τονίσει τα οφέλη που έχει η κατανάλωση τροφών σόγιας στην υγεία των ανθρώπων ειδικά σε ασθένειες όπως στην αθηροσκλήρωση, των στεφανιαίων παθήσεων, στο διαβήτη τύπου II, στην οστεοπόρωση, στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης καθώς ακόμη και σε ορισμένες μορφές καρκίνου (Χiao, 2008). Το 1999 η FDA επιβεβαίωσε και επίσημα πλέον τα οφέλη έναντι στις στεφανιαίες παθήσεις της προσθήκης της σόγιας στη διατροφή (Nogueira-de-Almeida, et al., 2020).

Επιπλέον, η σόγια περιέχει μεγάλες ποσότητες από ισοφλαβόνες. Πιο συγκεκριμένα, έχει υπολογιστεί ότι κάθε γραμμάριο πρωτεΐνης σόγιας περιέχει 3,5 mg από ισοφλαβόνες. Σε άλλες τροφές σόγιας οι οποίες είναι ζυμωμένες όπως το μίσο, οι ισοφλαβόνες εντοπίζονται ως αγλυκόνες λόγω της βακτηριακής υδρόλυσης που πραγματοποιείται κατά την επεξεργασία.

Υπάρχουν διαφωνίες, όμως, από τους επιστήμονες σχετικά με το ποια μορφή ισοφλαβόνης είναι περισσότερο ωφέλιμη από τον οργανισμό. Ορισμένοι τείνουν να υποστηρίζουν ότι οι αγλυκογόνες είναι περισσότερο απορροφήσιμες από τον οργανισμό και σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα ενώ άλλοι αντιτίθενται ισχυριζόμενοι ότι παρ' όλο που μπορούν να απορροφηθούν πιο γρήγορα, τα επίπεδα στον οργανισμό τελικά καταλήγουν να είναι ίδια ή και μικρότερα από τις γλυκοσίδες (Messina, 2016).

Τα τελευταία χρόνια έχουν θεσπιστεί συγκεκριμένες δοσολογίες σχετικά με την ημερήσια κατανάλωση σόγιας. Για παράδειγμα, στην Ιαπωνία το όριο ανέρχεται στα 30 g, στο Χονγκ Κονγκ στα 7 g, στην Κορέα στα 20 g, στην Κίνα στα 8 g ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής θα πρέπει να είναι μικρότερη από 1 g. Από την άλλη πλευρά, οι τιμές για τις ισοφλαβόνες στις ασιατικές χώρες ανέρχονται στα 11-47 mg την ημέρα ενώ στον δυτικό κόσμο στα 1-2 mg (Χiao, 2008).

Όσον αφορά τα συμπληρώματα σόγιας σε αυτά συνήθως περιέχονται τα φυτοοιστρογόνα ή αλλιώς γνωστά και ως ισοφλαβόνες, τα οποία αποτελούν εκχύλισμα της σόγιας. Είναι πλέον διαθέσιμα στο εμπόριο ήδη από το 1990 και θεωρούνται ότι η δράση τους είναι παρόμοια με αυτήν των οιστρογόνων. Επομένως, λόγω αυτής της παρόμοιας δράσης τους έχουν χρησιμοποιηθεί ως μέσο εναλλακτικής θεραπείας για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.

Λεπτομερέστερα, θεωρούνται ότι συμβάλλουν αποτελεσματικά στις εξάψεις, τις νυχτερινές εφιδρώσεις και στη ξηρότητα του κόλπου (Touillaud, et al., 2019). Όλη αυτή η ομοιότητα που θεωρούνται ότι έχουν οι ισοφλαβίνες με τα οιστρογόνα οφείλονται στην δομή που παρουσιάζουν. Η χημική δομή τους είναι παρόμοια με με την 14-βεστραδιόλη και γι' αυτό το λόγο επιτρέπεται η πρόσδεση των ισοφλαβονών με τους υποδοχείς των οιστρογόνων, δηλαδή τους α- και β-υποδοχείς.

Ωστόσο, παρά τα οφέλη που κατέχουν, έχουν αναφερθεί και ορισμένοι κίνδυνοι οι οποίοι μέχρι και σήμερα ερευνώνται από τους επιστήμονες. Οι κίνδυνοι αυτοί είναι η αύξηση που πιθανολογείται ότι προκαλεί στον καρκίνο του μαστού, αλλαγές στη

λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και στη γονιμότητα των ανδρών (Messina, 2016). Οι περισσότερες έρευνες χρησιμοποίησαν ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα ώστε να ελεγχθεί εάν τα συμπληρώματα σόγιας σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη (Χiao, 2008). Άλλες έρευνες εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στο εάν τα συμπληρώματα σόγιας και ισοφλαβονών επηρεάζουν τη πορεία της χημειοθεραπείας, λόγω της ποικίλης βιολογικής δράσης τους (Pabich & Materska, 2019).

Παρ' όλο που ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση σόγιας κατά την εφηβεία μπορεί να προσφέρει μελλοντική προστασία κατά την ενήλικη ζωή, έρευνες αντιτίθενται θεωρώντας ότι οι ισοφλαβόνες που περιέχονται στη σόγια και σε διατροφικά συμπληρώματα είναι ικανά να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα επιθηλιακά κύτταρα των μαστών σε γυναίκες που βρίσκονται στην προεμμηνόπαυση (Χiao, 2008).

Επιπλέον, μία άλλη θεωρία που τείνει να υποστηρίζεται από πολλούς επιστήμονες είναι ότι τα συμπληρώματα σόγιας παρουσιάζουν οφέλη μόνο στον Ασιατικό πληθυσμό, στους οποίους η σόγια έχει ήδη εισαχθεί στη διατροφή τους από πολύ νωρίς. Αντίθετα, θεωρούν ότι στις γυναίκες του Δυτικού κόσμου θα μπορούσε να επιδράσει αρνητικά και να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες που τους χορηγήθηκαν συμπληρώματα σόγιας μαζί με συγκεκριμένο διαιτολόγιο και ύστερα διεξάχθηκαν αιματολογικές εξετάσεις, βρέθηκε ότι επηρεάζονταν οι τιμές στις γυναίκες που ήταν στην προ εμμηνόπαυση.

Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67, ο οποίος χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του καρκίνου του μαστού, ανιχνεύτηκε αυξημένος κατά 27%. Μία πιθανή εξήγηση που δόθηκε ήταν ότι η προ οιστρογονική επίδραση που ασκούν τα συμπληρώματα σόγιας στις προ εμμηνόπαυσιακές γυναίκες αλληλοεπιδρούν με την προγεστερόνη, με αποτέλεσμα να προκαλείται διεγερτική δράση στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού (Khan, et al., 2012).

Επίσης, σε μία πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2019 και διεξήχθη με δείγμα γυναίκες από ηλικία 50 ετών και άνω, με βάση τα αποτελέσματα συμπέραναν ότι τα συμπληρώματα σόγιας μπορεί να αυξήσουν περισσότερο τον καρκίνο του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων, ειδικά σε γυναίκες με ήδη προ υπάρχον ιστορικό καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, γίνεται σύσταση ώστε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ή γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό, να αποφεύγουν την

κατανάλωση συμπληρωμάτων σόγιας. Η εν λόγω έρευνα τονίζει ότι μέχρι σήμερα δεν έχει διερευνηθεί ικανοποιητικά το ερώτημα σχετικά με το πόσο μπορούν να επηρεάσουν τα συμπληρώματα σόγιας στην αύξηση του καρκίνου του μαστού, ειδικά στις γυναίκες που βρίσκονται στην προ εμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση (Touillaud, et al., 2019).

Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια με ωθηκεκτομή που τους εμφυτεύτηκαν κύτταρα MCF-7, μίας ανθρώπινης κυτταρικής σειράς του καρκίνου του μαστού η οποία είναι ευαίσθητη στα οιστρογόνα, έδειξε ότι η κατανάλωση ισοφλαβονών μπορούσε να διεγείρει την ανάπτυξη των όγκων του μαστού που προϋπήρχαν. Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές τείνουν να αμφισβητούν ότι μπορεί να ισχύει και στους ανθρώπους λόγω του γεγονότος ότι οι άνθρωποι μεταβολίζουν διαφορετικά τις ισοφλαβόνες (Messina, 2016).

Ένα άλλο πείραμα που διεξήχθη, επίσης, σε ποντίκια που τους χορηγήθηκε για όλη τη διάρκεια της ζωής τους γενιστεΐνη παρουσίασαν αλλαγές στους αναπαραγωγικούς ιστούς τους, καθώς επηρέασε τις ανοσολογικές και νευροενδοκρινικές λειτουργίες των ποντικιών. Η γενιστεΐνη είναι χημική ένωση και ανήκει στις ισοφλαβόνες. Είναι, πιο συγκεκριμένα μία πολυφαινολική ισοφλαβόνη. Επιπλέον, είναι ικανή να διαπεράσει τον πλακούντα και να φτάσει στον εμβρυικό εγκέφαλο των ποντικιών. Επίσης, βρέθηκαν ποσότητες στο μητρικό γάλα που κατανάλωναν τα μωρά ποντίκια. Ύστερα από τοξικολογική εξέταση παρουσιάστηκαν ορισμένες παρενέργειες από τη μακροχρόνια κατανάλωση γενιστεΐνης. Αυτές αφορούσαν την αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ινοαδενώματος και καρκίνου του μαστού αλλά και προβλήματα στην αναπαραγωγή με γρηγορότερη γήρανση (Doerge, 2011).

Εκτός από τον καρκίνο του μαστού, ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν ευρήματα σχετικά με τα οφέλη που έχουν τα συμπληρώματα ισοφλαβονών έναντι του καρκίνου του προστάτη, αφού μειώνουν τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών, της τεστοστερόνης, του ειδικού προστατευτικού αντιγόνου (PSA). Ωστόσο, πολλοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι αν καταναλωθούν σε μεγαλύτερη δοσολογία από την συνιστώμενη θα μπορούσαν να επιφέρουν αρνητικές επιπτώσεις. Πιο συγκεκριμένα, με βάση κλινική μελέτη, όταν χορηγήθηκαν συμπληρώματα σε υγιείς άνδρες, στους οποίους η πρωτεΐνη σόγιας έφτανε τα 44 g και οι ισοφλαβόνες τα 116 mg ημερησίως, η τιμή του PSA δε μεταβλήθηκε καθόλου (Xiao, 2008).

Επομένως, τα συμπληρώματα σόγιας και ισοφλαβονών ίσως έχουν κάποιο όφελος μόνο όταν χορηγούνται σε άτομα με καρκίνο του προστάτη, ενώ σε υγιείς ενηλικές άνδρες δεν έχουν (Χίαο, 2008). Μία πιο πρόσφατη έρευνα ισχυρίστηκε ότι τα συμπληρώματα σόγιας δε φαίνεται να παρουσιάζουν κάποια προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του προστάτη, καθώς δεν είναι ικανά να επηρεάσουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης (Messina, 2016).

### 3.3.6 Συμπληρώματα πράσινου τσαγιού

Το πράσινο τσάι προέρχεται από το φυτό *Camellia sinensis*. Είναι ένας αειθαλής θάμνος που ανήκει στην οικογένεια των Theaceae. Εντοπίζεται στην Ασία, την Αφρική και στη Μέση Ανατολή. Ανάλογα με το βαθμό ζύμωσης του φυτού διακρίνεται λευκό, κίτρινο, πράσινο, μαύρο τσάι (Pilkington & CAM Cancer Consortium, 2020). Πολλές έρευνες έχουν τονίσει τα θετικά οφέλη στην πρόληψη του καρκίνου λόγω των πολυφαινολών που έχουν. Οι ουσίες αυτές που θεωρούνται ότι επιδρούν θετικά είναι οι κατεχίνες, οι τανίνες και τα φλαβονοειδή.

Ωστόσο, παρά τα οφέλη που παρουσιάζει εγείρει ανησυχίες το πόσο ασφαλή είναι τα συμπληρώματα πράσινου τσαγιού κατά την θεραπεία του καρκίνου. Ειδικότερα, έρευνες παρουσιάζουν δεδομένα ότι μπορούν να αναστείλουν τη δράση της χημειοθεραπείας και των φαρμάκων που περιέχουν ως δραστική ουσία τη βορτεζομίμπη (Furlow, 2017).

Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η βορτεζαμίμπη μπορεί να αλληλοεπιδράσει αν λαμβάνεται με πράσινο τσάι. Η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη-3 (EGCG) κατάφερε να οδηγήσει σε μείωση ή και πλήρη αναστολή της πρωτεάσης της βορτεζομίμπης. Αυτό συνέβαινε διότι δεσμεύει το βορονικό οξύ στη βορτεζομίμπη, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση της δράσης του φαρμάκου και πιθανόν τα καρκινικά κύτταρα σε θάνατο και απόπτωση (Wolf, et al., 2021).

Σε έρευνα που χορηγήθηκαν συμπληρώματα πράσινου τσαγιού σε ασθενείς με μυέλωμα διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση ακόμη και 10  $\mu$ M EGCG ήταν ικανή να εμποδίσει την δράση της δραστικής ουσίας βορτεζομίμπη. Άλλες ουσίες που ανευρίσκονται στο τσάι όπως, η γαλλοκατεχίνη και η επικατεχίνη, δεν ήταν τόσο εύκολο να παρεμποδίσουν τη δράση της βορτεζομίμπης, παρά μόνο αν καταναλώνονταν σε πολύ

μεγάλες ποσότητες. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η EGCG δε μείωνε τη λειτουργία από άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η παρεμποδιστική δράση της EGCG εμφανίζεται μόνο σε φάρμακα που διαθέτουν αναστολείς πρωτεοσώματος με βάση το βορονικό οξύ (Jia & Liu, 2013).

Επίσης, η κατανάλωση συμπληρωμάτων που περιέχουν πράσινο τσάι ασκεί αντιοξειδωτική δράση στον οργανισμό. Γι' αυτό συστήνεται να αποφεύγεται ακόμη και από την ακτινοθεραπεία καθώς μπορεί να επιδράσει στην απόπτωση των κυττάρων. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση ροφήματος πράσινου τσαγιού σε φυσιολογικές δόσεις δεν προκαλούσε κάποια αλλαγή στον οργανισμό ή στη θεραπεία με ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Στα συμπληρώματα πράσινου τσαγιού, όμως, παρατηρήθηκε ότι η δοσολογία που περιέχουν ήταν ικανή να αυξήσει τη συγκέντρωση EGCG στο πλάσμα των ασθενών. Διαπιστώθηκε, ότι η ύπαρξη υψηλών επιπέδων EGCG πριν την ακτινοθεραπεία, μείωνε τα αποτελέσματα της απέναντι στην απόπτωση των κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, ήταν σαν να πρόσφερε ένα είδος προστασίας στα καρκινικά κύτταρα από την ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Ο λόγος που συνέβαινε αυτό θεωρήθηκε ότι οφείλονταν στο γεγονός ότι τα συμπληρώματα με πράσινο τσάι ασκούσαν αντιοξειδωτική δράση στον οργανισμό και μείωναν τα επίπεδα του ενζύμου δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD). Το ένζυμο αυτό δρα καταλύοντας τη μετατροπή της δραστηκής ρίζας του οξυγόνου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου ή σε μοριακό οξυγόνο. Η διακύμανση αυτού του ενζύμου σε συνδυασμό με το γεγονός ότι απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οδηγεί στην μείωση των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας. Σε φυσιολογικές συνθήκες κατά την ακτινοθεραπεία οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που δημιουργούνται έχουν ως κύριο στόχο να ενισχύσουν την απόπτωση των κυττάρων (Thomas, et al., 2011).

## Συμπεράσματα

Τα συμπληρώματα διατροφής, στις μέρες μας, τείνουν να εμφανίζουν αύξηση στην αγορά και την κατανάλωση τους (Binns, et al., 2017). Ένα από τα αίτια αυτής της αύξησης οφείλεται στο ότι πολλές εταιρείες προωθούν ότι τα συμπληρώματα είναι ικανά να προστατέψουν από τον καρκίνο. Παρ' όλα αυτά ορισμένες έρευνες που πραγματοποιούνται το απορρίπτουν ενώ άλλες έχουν συσχετίσει τα συμπληρώματα με αύξηση του κινδύνου πρόκλησης ορισμένων μορφών καρκίνου ύστερα από μακροχρόνια λήψη τους σε αυξημένες δόσεις (Martínez, et al., 2012).

Ανάλογα με τα συστατικά τους τα συμπληρώματα κατηγοριοποιούνται σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φυτικής προέλευσης, αμινοξέα και άλλες διατροφικές ουσίες οι οποίες αυξάνουν την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη όπως τα ένζυμα και τα εκχυλίσματα (Binns, et al., 2017).

Τα βιταμινούχα σκευάσματα που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα για τη συσχέτισή τους με καρκίνο είναι το β-καροτένιο, τα συμπλέγματα των βιταμινών β, όπως η Β6, Β12, Β9 και η βιταμίνη Ε (Alsharairi, 2019), (Fanidi, et al., 2018), (Kristal, et al., 2014), (Wien, et al., 2012). Τα συμπληρώματα β-καροτένιου έχουν βρεθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα, ειδικά του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα όταν λαμβάνονται από άνδρες καπνιστές. Τα συμπληρώματα που περιέχουν τις βιταμίνες Β6 και Β12 συνδέονται με την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα (Alsharairi, 2019), (Fanidi, et al., 2018). Όσα περιέχουν φολικό οξύ και βιταμίνη Ε έχουν συνδεθεί με τον καρκίνο του προστάτη (Martínez, et al., 2012), (Kristal, et al., 2014).

Τα PUFA έχουν βρεθεί ότι αυξάνουν τη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, ειδικά όσα συμπληρώματα περιέχουν αλφα-λινολενικό οξύ και ω-3-PUFA μακράς αλυσίδας (Hanson, et al., 2020). Τα συμπληρώματα ιχνοστοιχείων που έχουν αποδειχτεί ότι σχετίζονται με αύξηση της πρόκλησης καρκίνου είναι το σελήνιο και ο σίδηρος. Το σελήνιο όταν καταναλώνεται μακροχρόνια σε μεγάλες δόσεις έχει συνδεθεί με τον καρκίνο του προστάτη ενώ η κατανάλωση σκευασμάτων σιδήρου παρεμποδίζει την έκβαση της χημειοθεραπείας (Ambrosone, et al., 2019), (Mandair, et al., 2014).

Τα φυτικά συμπληρώματα που περιέχουν αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης, αλκενυλοβενζόλιο και αριστολοχικά οξέα έχει αποδειχτεί ότι προκαλούν τοξικότητα και



αυξάνουν τη πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Eisenreich, et al., 2021), (Moreira, et al., 2018). Τα αριστολοχικά οξέα, ακόμη, έχουν συνδεθεί με το ουροθηλιακό καρκίνο και το καρκίνωμα των νεφρών κυττάρων (Bara, et al., 2017). Η κουμαρίνη έχει μελετηθεί μόνο σε πειραματόζωα και έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει την επικινδυνότητα σπάνιων μορφών όγκων στα νεφρά, το ήπαρ και το χολαγγειοκαρκίνωμα (Iwata, et al., 2016). Τα συμπληρώματα σόγιας συσχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο των μαστών σε προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες του Δυτικού κόσμου (Touillaud, et al., 2019), (Messina, 2016). Η ουσία EGCG που εντοπίζεται στο πράσινο τσάι παρεμποδίζει τη δράση τα χημειοθεραπείας (Furlow, 2017).

Είναι απαραίτητο, ωστόσο, να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες σχετικά με την συσχέτιση των συμπληρωμάτων διατροφής και την επίδραση τους στην αύξηση του καρκίνου. Η συνεχής αύξηση της παραγωγής όλο και περισσότερων συμπληρωμάτων αλλά και του γεγονότος ότι είναι απαραίτητο να εξεταστούν πολλοί παράγοντες κατά την διαδικασία διεξαγωγής των πειραμάτων και η περιπλοκότητα με την οποία αναπτύσσεται ο καρκίνος σε κάθε ανθρώπινο οργανισμό, εμποδίζουν την πραγματοποίηση περισσότερων σχετικών μελετών.

Όσο αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψιν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και το περιβάλλον που διεξήχθησαν οι μελέτες. Επίσης, είναι απαραίτητο να καταγράφεται το διατροφικό υπόβαθρο των ανθρώπων που συμμετείχαν στην έρευνα κατά την ανάλυση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς μπορεί να επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις στη συσχέτιση τους με το κάθε συμπλήρωμα που μελετάται.

Ένας, ακόμη, παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι να λαμβάνονται υπόψιν τα επίπεδα της ουσίας που μελετάται κάθε φορά στον οργανισμό των συμμετεχόντων. Λόγω του γεγονότος ότι η καρκινογένεση πραγματοποιείται με διαφορετικό τρόπο και ρυθμό ανάλογα με τον κάθε ιστό που μελετάται, είναι δύσκολο να υπάρξουν ξεκάθαρα αποτελέσματα, καθώς η θρεπτική ουσία ενός συμπληρώματος μπορεί να σχετίζεται με προστασία σε έναν ιστό αλλά να επιφέρει βλάβη σε έναν άλλο. Για να παρατηρηθεί η συσχέτιση των συμπληρωμάτων με την αύξηση του καρκίνου χρειάζονται πολλά χρόνια παρατήρησης και μελέτης, λόγω του γεγονότος ότι ο χρόνος που πραγματοποιείται η καρκινογένεση ποικίλει σε κάθε άνθρωπο (Martínez, et al., 2012).

Οι επιστήμονες και οι γιατροί παροτρύνουν ότι είναι το ιδανικότερο τα θρεπτικά στοιχεία να λαμβάνονται μέσω της διατροφής παρά από τα συμπληρώματα, καθώς μπορεί να καταλήξουν να προκαλέσουν περισσότερο κακό από ότι καλό και να αποβούν επιζήμια, ειδικά η μακροχρόνια λήψη και κατανάλωσή τους (Rock, et al., 2012).

## Βιβλιογραφία

- Abbas, Z. & Rehman, S., 2018. An Overview of Cancer Treatment Modalities. Στο: H. . N. Shahzad, επιμ. *Neoplasms*. London: INTECHOPEN LIMITED, pp. 139-154.
- Abdullah, R., Diaz, L. N., Wesseling, S. & Rietjens, I., 2016. Risk assessment of plant food supplements and other herbal products containing aristolochic acids using the margin of exposure (MOE) approach. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 28 November, pp. 135144.
- Akkol, E. K. και συν., 2020. Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. *Cancers*, 19 July, pp. 1-25.
- Alsharairi, N., 2019. The Effects of Dietary Supplements on Asthma and Lung Cancer Risk in Smokers and Non-Smokers: A Review of the Literature. *Nutrients*, p. 725.
- Al-Subeihi, A. και συν., 2011. Physiologically based biokinetic model of bioactivation and detoxification of the alkenylbenzene methyleugenol in rat. *Toxicology in Vitro, Volume 25*, February, pp. 267-285.
- Ambrosone, C. και συν., 2019. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *Journal of Clinical Oncology*, 19 December, p. 804–814.
- Anon., χ.χ. Cancer Therapy Interactions With Foods and Dietary Supplements (PDQ®). *National Cancer Institute*.
- Arya, A., Kumar, A. & Jha, J., 2018. *Understanding EnzymesQ An Introductory Text*. 1 επιμ. India: Drawing Pin Publishing.
- Baba , A. I. & Cătoi, C., 2007. *Comparative Oncology*. s.l.:The Publishing House of the Romanian Academy.
- Baggotta, J., Osterb, R. & Tamura, T., 2012. Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. *Cancer Epidemiology*, February, pp. 78-81.
- Bara, T. και συν., 2017. A systematic review of the possible carcinogenic role of the aristolochic acid. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*, p. 41–44.
- Beeken, Williams, Wardle & Croker, 2016. “What about diet?” A qualitative study of cancer survivors' views on diet and cancer and their sources of information. *European Journal of Cancer Care*, 28 June, pp. 774-783.

- Ben-Arye , E., Samuels, N., Goldstein, L. & Mutafoglu, K., 2015. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer*, 24 November, pp. 598-610.
- Benkeblia, N., 2020. *Vitamins and Minerals Biofortification of Edible Plants*. India: John Wiley & Sons Ltd.
- Binns, C., Lee, M. K. & Lee, A., 2017. Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary. *Annual Reviews*, 22 December, p. 403–20.
- Bishnoi , S., 2016. Herbs as Functional Foods. Στο: D. Mudgil & S. Barak, επιμ. *Functional Foods: Sources and Health Benefits*. s.l.:Scientific Publishers, pp. 141-165.
- Bjelakovic, G. και συν., 2013. Is folic acid supplementation to food benefit or risk for human health?. *Pteridines*, 5 October, pp. Volume 24 Issue 3-4.
- Bohn, T. και συν., 2019. β-Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways – from digestion to tissue distribution and excretion. *Nutrition Society*, 12 February.
- Brasky, T. και συν., 2013. Plasma Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk in the SELECT Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 105*, 10 July, p. 1132–1141.
- Brasky, T. και συν., 2011. Serum Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial. *American Journal of Epidemiology, Volume 173*, 24 April, pp. 1429–1439,.
- Brasky, T., White, E. & Chen, C.-L., 2017. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism–Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 20 October, p. 3440–3448.
- Brown, M., Ameer, M. A. & Beier, K., 2021. Vitamin B6 Deficiency. Στο: *StatPearls*. s.l.:StatPearls Publishing.
- Chen, C.-H. και συν., 2012. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22 May, pp. 1-6.
- Combs, G. & McClung, J., 2016. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. 5th επιμ. United Kingdom: Academic Press.
- Dang, H. & Quirino, . J., 2021. Analytical Separation of Carcinogenic and Genotoxic Alkenylbenzenes in Foods and Related Products (2010–2020). *Toxins*, 28 May, pp. 1-25.

- Dev, S. & Babitt, J. L., 2017. Overview of Iron Metabolism in Health and Disease. *Hemodialysis International*, 15 March, pp. 6-20.
- Dietary Supplement Health and Education Act, 1994. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 Public Law 103-417 103rd Congress. Τόμος Public Law No. 103-417.
- Dietz, B. & Bolton, J. L., 2007. Botanical Dietary Supplements Gone Bad. *Chem Res Toxicology*, April, p. 586–590.
- Dlugaszewska, J., Ratajczak, M., Kamińska, D. & Gajecka, M., 2019. Are dietary supplements containing plant-derived ingredients safe microbiologically?. *Saudi Pharmaceutical Journal*, February, pp. 240-245.
- Doerge, D. R., 2011. Bioavailability of soy isoflavones through placental/lactational transfer and soy food Volume 254, Issue 2. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15 July, pp. 145-147.
- Druesne-Pecollo, N. και συν., 2010. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, 21 April, pp. 172-184.
- Eisenreich, A. και συν., 2021. Alkenylbenzenes in Foods: Aspects Impeding the Evaluation of Adverse Health Effects. *Foods*, 10 September.
- European Parliament and Council, 2002. *Food Supplements*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32002L0046>  
[Πρόσβαση 7 July 2002].
- Fanidi, A. και συν., 2018. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer?. *International Journal of Cancer*, 29 November, p. 1499–1503.
- Figueiredo, J. και συν., 2009. Folic Acid and Risk of Prostate Cancer: Results From a Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 18 March, pp. Volume 101, Issue 6, 432–435.
- Figueiredo, J. και συν., 2010. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: A combined analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cancer*, 17 December, pp. 192-203.
- Furlow, B., 2017. Green Tea and Cancer. *Cancer Therapy Advisor*, 26 May.
- Gonen, N. & Assaraf, Y., 2012. Antifolates in cancer therapy: Structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resistance Updates: Volume 15*, August, pp. 183-210.

- Grollman, A. P., 2012. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 13 December, pp. 1-7.
- Hanson, S. και συν., 2020. Omega-3, omega-6 and total dietary polyunsaturated fat on cancer incidence: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *British Journal of Cancer volume 122*, 29 February, p. 1260–1270.
- Herrington, S. C., 2019. *MUIR'S Παθολογική Ανατομική*. Κύπρος: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD.
- Hirose, Y., 2019. Enzymes for Human Nutrition and Health. Στο: A. Vogel & O. May, επιμ. *Industrial Enzyme Applications*. Germany: Wiley-VCH, pp. 203-217.
- Hsieh, C. J. και συν., 2019. Cancer Hazard Identification Integrating Human Variability: The Case of Coumarin. *International Journal of Toxicology*, pp. 501-552.
- IARC, 2012. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, pp. 1-401.
- Ilbawi, A. & Varghese, C., 2020. *WHO REPORT ON CANCER: SETTING PRIORITIES, INVESTING WISELY AND PROVIDING CARE FOR ALL*, Switzerland: World Health Organization.
- International Agency for Research on Cancer, 2000. COUMARIN. Στο: *Some Industrial Chemicals*. France: International Agency for Research on Cancer, pp. 193-226.
- Iwata, N. και συν., 2016. The Relation between Hepatotoxicity and the Total Coumarin Intake from Traditional Japanese Medicines Containing Cinnamon Bark. *Frontiers in Pharmacology*, 20 June.
- Jadot, I., Declèves, A.-E., Nortier, J. & Caron, N., 2017. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 29 January.
- Jeon, Y.-J. και συν., 2011. Effects of Beta-Carotene Supplements on Cancer. *Nutrition and Cancer*, 7 October, pp. 1196-1207.
- Jia, L. & Liu, F.-T., 2013. Why bortezomib cannot go with 'green'?. *Cancer Biology & Medicine*, 10 December, pp. 206-213.
- Jütte, R. και συν., 2017. Herbal medicinal products – Evidence and tradition from a historical perspective. *Journal of Ethnopharmacology*, 31 July, pp. 220-225.
- Kårlund, A. και συν., 2019. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople?. *Nutrients*, 12 April, pp. 1-19.

- Khan, F., Kinsey, M. & Garrison, G., 2019. LUNG CANCER. Στο: G. Stein & K. Luebbers, επιμ. *Cancer: Prevention, Early Detection, Treatment and Recovery, Second Edition*. India: John Wiley & Sons, Inc, pp. 271-284.
- Khan, S. A. και συν., 2012. Soy Isoflavone Supplementation for Breast Cancer Risk Reduction: A Randomized Phase II Trial. *Cancer Prevention Research*, 5 February, pp. 309-319.
- Kim, Y.-I., 2005. Nutritional Epigenetics: Impact of Folate Deficiency on DNA Methylation and Colon Cancer Susceptibility. *The Journal of Nutrition*, November, pp. Volume 135, Issue 11, 2703–2709.
- Kim, Y.-I., 2007. Folic Acid Fortification and Supplementation—Good for Some but Not So Good for Others. *Nutrition Science*, November, pp. 504-511.
- Klein, E. και συν., 2011. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: Updated Results of The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *National Institute of Health*, 12 October, p. 1549–1556.
- Kok, D. και συν., 2015. The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. *Clin Epigenetics*.
- Kopp, T., Abdel-Tawab, . M. & Mizaikoff, . B., 2020. Extracting and Analyzing Pyrrolizidine Alkaloids in Medicinal Plants: A Review. *Toxins*, 13 May.
- Kristal, A. και συν., 2014. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 22 February.
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O., Yang, . Y.-W. & Buchanan, . P., 2015. Lung cancer: biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*, 19 August, pp. 189-210.
- Lewis, E. D., Meydani, S. N. & Wu, D., 2018. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB LIFE*, 30 November, pp. 401-522.
- Lin, J. και συν., 2009. Vitamins C and E and Beta Carotene Supplementation and Cancer Risk: A Randomized Controlled Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 7 January, pp. 14-23.
- Li, X.-L. και συν., 2020. Aristolochic Acid-Induced Genotoxicity and Toxicogenomic Changes in Rodents. *World J Tradit Chin Med*, p. 12–25.
- Maha, K. & Escott-Stump, S., 2007. *Krause's Food & Nutrition Therapy*. 12 επιμ. s.l.:SAUNDERS ELSEVIER.
- Mahan , K. & Raymond, J., 2016. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. 14 επιμ. s.l.:Saunders.

- Mandair, D. και συν., 2014. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutrition & Metabolism*, 16 June.
- Martena, M. και συν., 2007. Enforcement of the ban on aristolochic acids in Chinese traditional herbal preparations on the Dutch market. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 8 May, pp. 263275.
- Martínez, M. E. και συν., 2012. Dietary Supplements and Cancer Prevention: Balancing Potential Benefits Against Proven Harms. *Journal of the National Cancer Institute*, 25 April, p. 732–739.
- Messina, M., 2016. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*, November 24, pp. 1-42.
- Miyazaki, J. & Nishiyama, . H., 2017. Epidemiology of urothelial carcinoma. *International Journal of urology*, 24 October, pp. 730-734.
- Moreira, R., Pereira, D., Valentão, . P. & Andrade, P., 2018. Pyrrolizidine Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Food Safety. *International Journal of Molecular Sciences*, June.
- Morgovan, C. και συν., 2018. NUTRIVIGILANCE: A NEW ACTIVITY IN THE FIELD OF DIETARY. *FARMACIA*, October, pp. 537-544.
- Mulder, P. και συν., 2015. Occurrence of Pyrrolizidine Alkaloids in food. *EFSA Supporting Publication*, 3 August.
- Neuman, M. και συν., 2015. Hepatotoxicity of Pyrrolizidine Alkaloids. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 26 November, pp. 825 - 843.
- Ng, A. και συν., 2017. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Science Translation Medicine*, 18 October.
- Niki, E. & Abe, K., 2019. CHAPTER 1:Vitamin E: Structure, Properties and Functions. Στο: E. Niki, επιμ. *Vitamin E: Chemistry and Nutritional Benefits*. s.l.:Royal Society of Chemistry, pp. 1-11.
- Nogueira-de-Almeida, C. . A. και συν., 2020. Impact of soy consumption on human health: integrative review. *Braz. Journal of Food Technology*, pp. 1-17.
- Onyekere, P. F. και συν., 2020. Vitamins and Minerals: Types, Sources and their Functions. Στο: C. Egbuna & G. D. Tupas, επιμ. *Functional Foods and Nutraceuticals*. Switzerland: Springer, pp. 149-172.



- Pabich, M. & Materska, M., 2019. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients*, July, pp. 1-13.
- Pardee, A. & Stein, G., 2008. *The Biology and Treatment of Cancer: Understanding Cancer*. United States of America: John Wiley & Sons, Inc..
- Peacock, M. και συν., 2019. Herbal supplements in the print media: communicating benefits and risks. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, pp. 1-14.
- Pilkington, K. & CAM Cancer Consortium, 2020. Green tea (*Camellia sinensis*). *Complementary and Alternative Medicine for Cancer*, 8 12.
- Prinsloo, G., Steffens, F., Vervoort, J. & Rietjens, I., 2019. Risk assessment of herbal supplements containing ingredients that are genotoxic and carcinogenic. *Critical Reviews in Toxicology, Volume 49*, 19 December, pp. 567-579.
- Punt, A. και συν., 2008. A physiologically based biokinetic (PBBK) model for estragole bioactivation and detoxification in rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1 September, pp. 248-259.
- Reddy, P. G., Reddy, L. V. & Kim, S., 2019. CURRENT UNDERSTANDING OF CANCER BIOLOGY. Στο: G. Stein & K. p. Luebbbers, επιμ. *Cancer: Prevention, Early Detection, Treatment and Recovery*. India: John Wiley & Sons, Inc., pp. 13-52.
- Restani, P. και συν., 2011. Levels of Genotoxic and Carcinogenic Compounds in Plant Food Supplements and Associated Risk Assessment. *Scientific Research*, November, pp. 989-1010.
- Rizzo, G. & Laganà, A. S., 2020. A review of vitamin B12. Στο: V. B. Patel, επιμ. *Molecular Nutrition: Vitamins*. London: Academic Press, pp. 105-129.
- Rock, C. και συν., 2012. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: A Cancer Journals for Clinicians*, 4 March, pp. 215-215.
- Shahidi, F. & de Camargo, A. C., 2016. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 October.
- Shipkowski, K. A. και συν., 2018. Naturally Complex: Perspectives and Challenges Associated with Botanical Dietary Supplement Safety Assessment. *Food Chem Toxicol*, 1 August, pp. 963971.
- Shi, Z. & Yan, A., 2020. Dietary Supplements: Are Current Policies Adequate for Promoting Health?. *Nutrients*, 11 November.

- Smith, D., Kim, Y.-I. & Refsum, H., 2008. Is folic acid good for everyone?. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1 March, pp. Volume 87, Issue 3, 517–533.
- Sobolev, O. και συν., 2018. Biological role of selenium in the organism of animals and humans. *Ukrainian Journal of Ecology*, March, pp. 654-665.
- Sun, Y.-S. και συν., 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 1 November, pp. 1387-1397.
- Sung, H. και συν., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 4 February, pp. 209-249.
- The Global Cancer Observatory & World Health Organization, 2021. *Greece-Global Cancer Observatory*, s.l.: The Global Cancer Observatory.
- Thomas, F. και συν., 2011. Green Tea Extract (Epigallocatechin-3-Gallate) Reduces Efficacy of Radiotherapy on Prostate Cancer Cells. *Urology*, 14 June.
- Touillaud, M. και συν., 2019. Use of dietary supplements containing soy isoflavones and breast cancer risk among women aged >50 y: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4 March, pp. 597-605.
- van den Berg, S., Serra-Majem, L., Coppens, P. & Rietjens, I., 2011. Safety assessment of plant food supplements (PFS). *Food & Function*, pp. 760-768.
- Venkateswaran, V. & Klotz, L. H., 2010. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nature Reviews Urology volume 7*, 20 July, p. 442–453.
- Vinha, A. . F., Sousa, C., Moutinho, C. & Matos, C., 2019. Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine. *Human Journals*, 30 September, pp. 57-80.
- Vrolijk, M. και συν., 2020. Inter-individual differences in pharmacokinetics of vitamin B6: A possible explanation of different sensitivity to its neuropathic effects. *PharmaNutrition*, June, p. Volume 12.
- Webb, G., 2006. *Dietary Supplements & Functional Foods*. s.l.:Blackwell Publishing.
- WHO, 2010. *Safety evaluation of certain food additives : prepared by the Seventy-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. 62 επμ. s.l.:World Health Organization.
- Wiedenfeld, H., 2011. Toxicity of Pyrrolizidine Alkaloids – a Serious Health Problem. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences Volume: 1, Number: 2*, pp. 79-87.

- Wien, T. N. και συν., 2012. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and metaanalysis. *BMJ OPEN*, 12 January, pp. 1-13.
- Wolf, C. και συν., 2021. Interactions in cancer treatment considering cancer therapy, concomitant medications, food, herbal medicine and other supplements. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 17 April.
- World Health Organization, 2020. *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*, Switzerland: World Health Organization.
- Xiao, C. W., 2008. Health Effects of Soy Protein and Isoflavones in Humans. *The Journal of Nutrition*, Volume 138, June, p. 1244–1249.
- Yetley, E., 2007. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1 January, p. 269–276.
- Zhang, S. και συν., 2017. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 23 January.
- Ανδρικόπουλος, Ν., 2015. *Τεχνογνωσία: Περιγραφική Χημεία & Τεχνολογία Τροφίμων*. Ζωγράφου: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα.
- Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, Φ., 2009. *Ιστοπαθολογία με στοιχεία Ογκολογίας-Βασικές Γνώσεις*. Αθήνα: Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
- Γ5α/53625/2017, 2017. Εναρμόνιση της Εθνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική ΟΔ/2002/46/ΕΚ «για την προσέγγιση των νομοθεσιών των κρατών μελών περί των συμπληρωμάτων διατροφής» και κωδικοποίηση των ισχυουσών διατάξεων σε ενιαίο κείμενο. *Εφημερίδα της Κυβέρνησης*, Τόμος ΦΕΚ 3328/Β/21-9-2017.
- Καρδαμάκης, Δ., 2004. *Πανεπιστημιακές παραδόσεις ακτινοβιολογίας, ακτινοπροστασίας και ακτινοθεραπείας*. Πάτρα, Πανεπιστήμιο Πατρών.
- Κοντογιάννη, Μ., Γιαννακούλια, Μ., Καρατζή, Κ. & Φάππα, Ε., 2015. *Εγχειρίδιο Κλινικής Διατροφής*. s.l.:Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα.
- Κροκίδα, Μ. & Μιχαηλίδης, Π., 2015. Εκχύλιση. Στο: Μ. Ταξιάρχου, επιμ. *Σχεδιασμός φυσικών διεργασιών*. Ζωγράφου: ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ, pp. 163-185.

- Σκουρολιάκου, Μ., 2005. *Βιταμίνες Ιχνοστοιχεία Συμπληρώματα Διατροφής και Δρόγες*. Τόμος Α επιμ. Αθήνα: Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο- Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφής.
- Σπηλιόπουλος, Ι., Βάκρος, Ι. & Ξαπλαντέρη, Μ., 2015. Πρωτεΐνες. Στο: Δ. Καλλιάρης & Σ. Παπαβασιλείου, επιμ. *Χημεία: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ*. Ζωγράφου: Εκδόσεις Κάλλιπος, pp. 343-350.
- Χατζηγιαννάκης, Μ., 2009. Παθολογική Φυσιολογία του Καρκίνου. Στο: Α. Φερτάκης, επιμ. *Παθολογική Φυσιολογία*. 5 επιμ. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης, pp. 113-128.

## Πηγές Εικόνων

*Εικόνα 1:* Bohn, T. και συν., 2019.  $\beta$ -Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways – from digestion to tissue distribution and excretion.

*Nutrition Society*, 12 February.

*Εικόνα 2:* Shahidi, F. & de Camargo, . A. . C., 2016. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 October.

*Εικόνα 3:* van den Berg,, S., Serra-Majem, L., Coppens, P. & Rietjens, I., 2011. Safety assessment of plant food supplements (PFS). *Food & Function*, pp. 760-768.

