

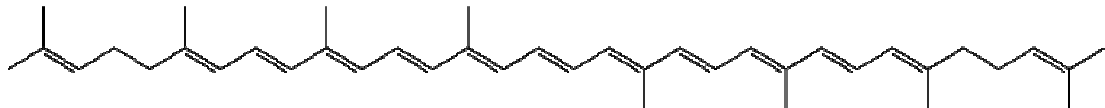
ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ

---

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

ΘΕΜΑ: ΤΟ ΛΥΚΟΠΕΝΙΟ ΩΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ  
ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



**ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΔΗΜ. ΜΑΓΓΙΩΡΟΥ**

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

---

**ΣΗΤΕΙΑ 2011**

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου Γεώργιο Φραγκιαδάκη γιατί ενέπνευσε εμένα με τις γνώσεις του και τον τρόπο διδασκαλίας του, αλλά και πολλούς από τους συμφοιτητές μου, καθώς και για την πολύτιμη βοήθεια του για την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας. Ευχαριστώ επίσης τους γονείς, συμφοιτητές και φίλους για την συμπαράσταση καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου στην Σητεία.*

## Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

<b>Πρόλογος</b>	<b>2</b>
<b>Περίληψη</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>Σκοπός</b>	<b>7</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>8</b>
<b>Κεφάλαιο 1: Το οξειδωτικό στρες</b>	<b>10</b>
1.1 Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες	10
1.1.1. Φυσιολογικές διεργασίες παραγωγής ελεύθερων ριζών	13
1.1.2. Βιολογικός ρόλος των ελεύθερων ριζών	15
1.1.3. Οξειδωτικές βλάβες στα βιομόρια	16
1.1.4. Οξειδωτικό στρες και χρόνια νοσήματα	18
1.2 Αντιοξειδωτικά	21
1.2.1 Είδη και πηγές αντιοξειδωτικών	23
1.2.2 Αντιοξειδωτική Δίαιτα	25
<b>Κεφάλαιο 2: Τα Καροτενοειδή</b>	<b>30</b>
2.1 Χημική δομή και κατάταξη	31
2.2 Βιολογικές δράσεις καροτενοειδών	32
2.3 Πηγές καροτενοειδών	36
<b>Κεφάλαιο 3: Το Λυκοπένιο</b>	<b>39</b>
3.1 Χημική δομή	40
3.2 Διαιτητικές πηγές	40
3.3 Μέθοδοι μέτρησης λυκοπενίου σε τρόφιμα και άλλα βιολογικά υλικά	43
3.4 Βιοδιαθεσιμότητα, κατανομή στους ιστούς και μεταβολισμός του λυκοπενίου	45
3.5 Βιολογικές δράσεις λυκοπενίου	52
3.5.1 Οξειδωτικές δράσεις	53
3.5.2 Μη οξειδωτικές δράσεις	55

3.6	Λυκοπένιο και χρόνια νοσήματα.....	56
3.6.1	Λυκοπένιο και καρκίνος.....	57
3.6.2	Λυκοπένιο και καρκίνος του προστάτη.....	59
3.6.3	Λυκοπένιο και καρδιαγγειακά νοσήματα.....	62
3.6.4	Λυκοπένιο και υπέρταση.....	65
3.6.5	Λυκοπένιο και υγεία των οστών.....	67
3.6.6	Λυκοπένιο και ανδρική στειρότητα.....	69
3.6.7	Λυκοπένιο και διαβήτης.....	72
3.6.8	Λυκοπένιο και νευροεκφυλιστικές νόσοι.....	73
3.6.9	Λυκοπένιο και άλλα νοσήματα.....	74
3.7	Επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης λυκοπενίου.....	74
<b>Συμπεράσματα</b>	.....	<b>78</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	.....	<b>80</b>
<b>Παράρτημα</b>	.....	<b>91</b>

## **Περίληψη:**

Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες στην παθογένεια διάφορων χρόνιων παθήσεων όπως ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά και ο διαβήτης. Τα αντιοξειδωτικά παίζουν σημαντικό ρόλο στην μείωση των οξειδωτικών βλαβών που προκαλεί το οξειδωτικό στρες στα κύτταρα. Τα καροτενοειδή αποτελούν χαρακτηριστική ομάδα αντιοξειδωτικών ενώσεων που βρίσκονται σε πλήθος φρούτων και λαχανικών, προσδίδοντάς τους έντονα χρώματα. Ένα από τα γνωστότερα καροτενοειδή με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση είναι το λυκοπένιο. Το λυκοπένιο μία κόκκινη χρωστική των φυτών φαίνεται να προσεγγίζει το ενδιαφέρον των επιστημόνων ολοένα και περισσότερο. Η βιβλιογραφία έως σήμερα έχει υποδείξει ότι το λυκοπένιο συμβάλλει στην πρόληψη των χρόνιων παθήσεων. Μελέτες αναφέρουν ότι η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε λυκοπένιο μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, καρδιαγγειακών και άλλων παθήσεων. Στην παρούσα εργασία γίνεται λόγος για την χημική δομή, την απορρόφηση και κατανομή στους ιστούς, την βιολογική δράση και τον ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη παθολογικών καταστάσεων όπως διάφοροι τύποι καρκίνου, οστεοπόρωση, υπέρταση, ανδρική στειρότητα και νευροεκφυλιστικές νόσοι. Η μελέτη ολοκληρώνεται με αναφορά στα προτεινόμενα επίπεδα πρόληψης λυκοπενίου και τις κατευθύνσεις της μελλοντικής έρευνας.

**Abstract:**

Oxidative stress has been recognized as one of the most important causative factors in the pathogenesis of several chronic diseases such as cancer, cardiovascular disease and diabetes. Antioxidants play an important role in reducing oxidative damage caused by oxidative stress in cells. Carotenoids are a distinctive group of antioxidant compounds found in many fruits and vegetables, giving them bright colors. One of the best known carotenoid with powerful antioxidant abilities is lycopene. Lycopene is a red pigment of plants seems to be close to the interest of scientists. The literature to date has suggested that lycopene helps to prevent chronic diseases. Studies have indicated that eating lycopene-rich foods reduces the risk of developing cancer, cardiovascular and other diseases. This paper refers to the chemical structure, absorption and tissue distribution, biological activity and the role of lycopene in the prevention of diseases such as various cancers, osteoporosis, hypertension, male infertility and neurodegenerative diseases. The study concludes with the suggested levels of intake lycopene and future research directions.

## **Σκοπός:**

Το οξειδωτικό στρες αναγνωρίζεται πλέον ως σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης πολλών χρόνιων ασθενειών όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η οστεοπόρωση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Συστατικά των τροφίμων με αντιοξειδωτική ικανότητα όπως τα καροτενοειδή, παραμένουν ένα σημαντικό και ενδιαφέρον θέμα μελέτης, που έχει σημασία στην πρόληψη των ασθενειών που «οφείλονται στον τρόπο ζωής» (“lifestyle-related” diseases ).

Το λυκοπένιο, ένα καροτενοειδές συστατικό κυρίως της ντομάτας και των παραγώγων της, προσεγγίζει όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων, εξαιτίας των βιολογικών επιδράσεων που ασκεί στον οργανισμό, προλαμβάνοντας και αποτρέποντας την εμφάνιση των χρόνιων παθήσεων. Στην παρούσα μελέτη θα αναφερθούν οι επιδράσεις των ελεύθερων ριζών στα τρόφιμα και τα βιολογικά συστήματα, και κυρίως θα περιγραφεί το λυκοπένιο σαν αντιοξειδωτικό συστατικό των τροφίμων. Με σκοπό την καλύτερη κατανόηση του ρόλου του λυκοπενίου πιο αναλυτικά, θα εξεταστούν η χημική του δομή, η βιοδιαθεσιμότητά του, ο μεταβολισμός του, και οι μηχανισμοί με τους οποίους το λυκοπένιο επιδρά στην πρόληψη των χρόνιων παθήσεων. Το κεφάλαιο θα ολοκληρωθεί με την εξέταση των προτεινόμενων επιπέδων πρόσληψης και την ανασκόπηση επιστημονικών ερευνών για το πολύτιμο για την υγεία αυτό συστατικό.

## **Εισαγωγή:**

Από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα το ενδιαφέρον όσον αφορά στην διατροφή και τη δημόσια υγεία έχει στραφεί στην ιδέα της ιδανικής διατροφής η οποία θα μπορεί να προλαμβάνει την εκδήλωση των χρόνιων νοσημάτων. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες έχουν επικεντρωθεί στη σχέση μεταξύ διατροφής και χρόνιων νοσημάτων, έχουν εξετάσει την πρόσληψη ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού, τροφίμου ή ομάδας τροφίμων. Η Μεσογειακή διατροφή αποτελεί παραδοσιακό διατροφικό πρότυπο, που συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διάφορων τύπων καρκίνου.

Η υπερπαραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες προκύπτουν από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, μία επιβλαβή διαδικασία που είναι σημαντικός παράγοντας πρόκλησης καταστροφών στις δομές των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων των μεμβρανών, των πρωτεϊνών και του DNA. Η τροποποίηση του γενετικού υλικού εξαιτίας της οξειδωτικής βλάβης αποτελεί το πρώτο βήμα στην καρκινογένεση. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες έχει καταστεί πλέον αποδεκτός στην παθοφυσιολογία των χρόνιων νοσημάτων.

Τα αντιοξειδωτικά παίζουν έναν σημαντικό ρόλο, μετριάζοντας τις καταστροφικές επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στα κύτταρα. Η «αντιοξειδωτική υπόθεση» που διατυπώθηκε το 1987 συσχέτισε την υψηλή περιεκτικότητα των αντιοξειδωτικών που υπήρχαν στις φυτικές τροφές με οφέλη για την υγεία, μέσω μιας άμεσης επίδρασης στην μείωση του οξειδωτικού στρες. Συνεχώς αυξάνεται το ενδιαφέρον όσον αφορά στην αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, σαν ένα τρόπο βελτίωσης της διατροφικής πρόσληψης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιων νοσημάτων και να βελτιωθεί στο μέγιστο η υγεία. Αρκετές οικολογικές μελέτες, μελέτες ασθενών- μαρτύρων καθώς και προοπτικές, μαρτυρούν ότι οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε φυτικές τροφές παρέχουν προστασία έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, πολλών κοινών τύπων καρκίνου και άλλων χρόνιων παθήσεων.

Τα παραπάνω αποδίδονται στην παρουσία διάφορων φυτοχημικών και αντιοξειδωτικών ουσιών που περιέχονται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης όπως καρροτενοειδή και φαινολικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων φλαβονοειδών και ανθοκυανιδών. Τα καρροτενοειδή αποτελούν βιοενεργές διαιτητικές ενώσεις που



ασκούν διάφορες βιολογικές επιδράσεις μέσω διαφορετικών μηχανισμών, όπως αντιοξειδωτικές δράσεις και άλλα, προς όφελος της ανθρώπινης υγείας. Έμφαση δίνεται στα καροτενοειδή που είναι αποδεδειγμένα σημαντικά για την υγεία όπως το α-καροτένιο, το β-καροτένιο, η β-κρυπτοξανθίνη, το λυκοπένιο, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη. Το Λυκοπένιο, είναι ένα καροτενοειδές αντιοξειδωτικό που έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Επιδημιολογικές, ιστολογικές, και μελέτες σε ζώα παρέχουν στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη των χρόνιων ασθενειών.

## Κεφάλαιο 1: Το οξειδωτικό στρες

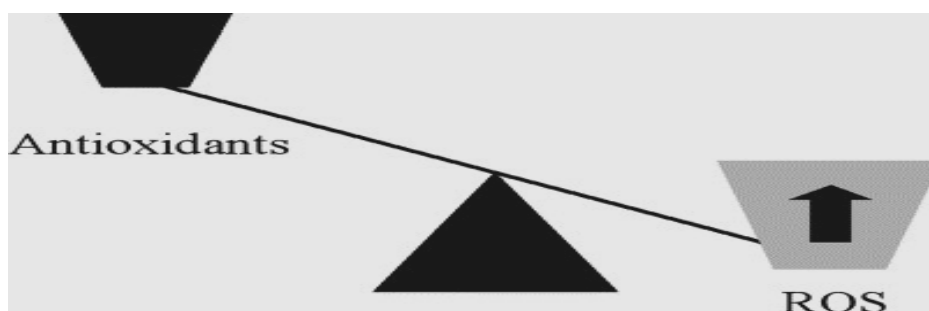
### 1.1 Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες επέρχεται α) σαν αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) όταν η αντιοξειδωτική ικανότητα και λειτουργία του οργανισμού είναι φυσιολογικές, β) σαν αποτέλεσμα φυσιολογικής παραγωγής ROS αλλά μειωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας, ή γ) με τον συνδυασμό και των δύο (Εικ.1,2,3,4). Επίσης, το οξειδωτικό στρες μπορεί να οφείλεται στην ανισορροπία διαφορετικών μεταξύ τους αντιοξειδωτικών συστατικών<sup>[1]</sup>.



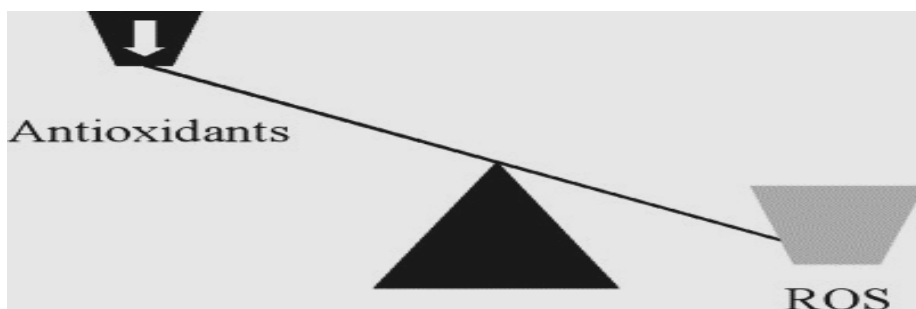
Εικ.1. Υπό φυσιολογικές συνθήκες και σε υγιή άτομα, υπάρχει ενεργή παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες όμως εξουδετερώνονται επαρκώς από τα μη-ενζυμικά ή τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού, ώστε να διατηρείται η ισορροπία μεταξύ παραγωγής ROS και αποδόμησής τους.

Πηγή: Christopher M. Deaton, and David J. Marlin, (2003), Exercise-associated oxidative stress, *Clinical Techniques in Equine Practice*, Volume 2, Issue 3, Pages 278-291



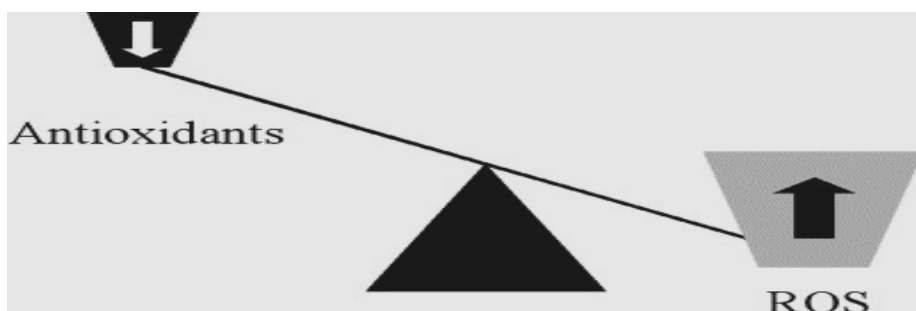
Εικ.2. Ανεξάρτητα από μια επαρκή αντιοξειδωτική ικανότητα (ενζυμική και μη ενζυμική), μία αξιοσημείωτη αύξηση της παραγωγής των ROS, μπορεί να καταβάλλει το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού. Αυτό σημαίνει ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες.

Πηγή: Christopher M. Deaton, and David J. Marlin, (2003), Exercise-associated oxidative stress, *Clinical Techniques in Equine Practice*, Volume 2, Issue 3, Pages 278-29



Εικ.3. Οξειδωτικό στρες μπορεί να επέλθει χωρίς αύξηση της παραγωγής ROS, αλλά με επιλεκτική ή γενική μείωση των συστατικών των ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών άμυνας.

Πηγή: Christopher M. Deaton, and David J. Marlina, (2003), Exercise-associated oxidative stress, Clinical Techniques in Equine Practice, Volume 2, Issue 3, Pages 278-291



Εικ.4. Ο συνδυασμός μειωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας και αυξημένης παραγωγής ROS, αποτελεί το χειρότερο σενάριο για την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες. Το παραπάνω συμβαίνει σε συνθήκες ορισμένων ασθενειών στον άνθρωπο.

Πηγή: Christopher M. Deaton, and David J. Marlin, (2003), Exercise-associated oxidative stress, Clinical Techniques in Equine Practice, Volume 2, Issue 3, Pages 278-291

Για να γίνει κατανοητός ο τρόπος σχηματισμού των οξειδωτικών μορίων, είναι σημαντικό να θυμάται κανείς ότι τα μόρια πρέπει να περιέχουν μόνο συζευγμένα ηλεκτρόνια για να παραμένουν σε σταθερή κατάσταση. Αντίθετα, άτομα και μόρια που περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια αντιδρούν ταχέως με οτιδήποτε τα περιβάλλει με σκοπό να διατηρήσουν την σταθερότητά τους (συζευγμένα ηλεκτρόνια). Αυτός ο κανόνας υπαγορεύεται από την ίδια τη φύση. Τα μόρια που περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια μπορούν να παραχθούν συνολικά υπό ελεγχόμενες συνθήκες στο εργαστήριο. Μόρια σαν κι αυτά σχεδόν πάντα παρουσιάζονται ως πολύ ασταθή, που

σημαίνει ότι έχουν χρόνο ζωής χιλιοστά ή εκατομμυριοστά του δευτερολέπτου από τη στιγμή της δημιουργίας τους. Τα μόρια που περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια ονομάζονται ελεύθερες ρίζες<sup>[2]</sup>.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ενώσεις υψηλής ενέργειας που επιτυγχάνουν την σταθερότητα τους αποκτώντας ηλεκτρόνια από νουκλεϊκά οξέα, λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες ή οποιοδήποτε άλλο κοντινό σε απόσταση μόριο, προκαλώντας ένα χείμαρρο αλυσιδωτών αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα κυτταρικές βλάβες και επερχόμενες ασθένειες. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και οι δραστικές μορφές αζώτου (NOS) αποτελούν τους δύο κύριους τύπους ελεύθερων δραστικών ριζών<sup>[3]</sup> (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1. Δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου** <sup>[4,5,6]</sup>

Ονοματολογία	Μοριακός τύπος
<i>Δραστικές μορφές οξυγόνου</i>	
$O_2^{\cdot-}$	Ανιόν σουπεροξειδίου
$OH^{\cdot}$	Ρίζα υδροξυλίου
$ROO^{\cdot}$	Ρίζα υπεροξειδίου
$HOO^{\cdot}$	Ρίζα υδροϋπεροξειδίου.
$RO_2^{\cdot}$	Ρίζα υπεροξυλίου
$RO^{\cdot}$	Ρίζα αλκοξειδίου
$HOCl$	Υποχλωριώδες οξύ
$HOBr$	Υποβρωμιώδες οξύ
$O_2$	Μοριακό οξυγόνο
$H_2O_2$	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
<i>Δραστικές μορφές αζώτου</i>	
$NO^{\cdot}$	Ρίζα μονοξειδίου του αζώτου
$NO_2^{\cdot}$	Ρίζα διοξειδίου του αζώτου
$ONOO^{\cdot-}$	Υπεροξεινιτρώδες

### 1.1.1 Φυσιολογικές διεργασίες παραγωγής ελεύθερων ριζών <sup>[7,8,9,10]</sup>

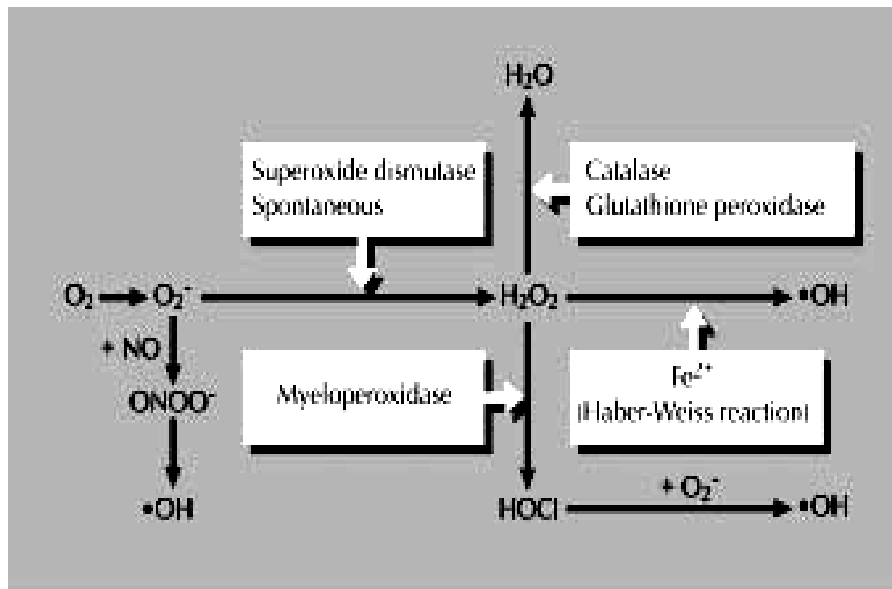
Μεγάλο μέρος των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες αντιπροσωπεύουν τη σημαντικότερη κατηγορία δραστικών ριζών στους ζώντες οργανισμούς, προέρχονται από τα μιτοχόνδρια ως παραπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού. Γενικότερα οι ROS, παράγονται ενδογενώς αλλά και εξαιτίας εξωγενών παραγόντων. Οι ενδογενείς πηγές περιλαμβάνουν εκτός από τα μιτοχόνδρια, το κυτόχρωμα P450, τα υπεροξειδιοσώματα και τις διαδικασίες δραστηριοποίησης των κυττάρων της φλεγμονής. Το ανιόν του σουπεροξειδίου  $O_2^-$ , παράγεται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων ως προϊόν ενός μηχανισμού κατά τον οποίο το  $O_2$  μετατρέπεται σε νερό. Το  $O_2^-$ , αποτελεί την αντίστοιχη βάση για το  $HO_2\cdot$ , το οποίο έχει  $pK_a$  ίση με 4.9. Το ανιόν του σουπεροξειδίου συμμετέχει σε διάφορες αντιδράσεις ( $2O_2^- + 2H_2O \rightarrow H_2O_2 + O_2 + 2HO^-$ ) παράγοντας υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ). Κυριότερη πηγή παραγωγής  $H_2O_2$  παρόλαυτα αποτελεί η οξειδωτική απαμίνωση των βιογενών αμινών με καταλύτη την μονοαμινική οξειδάση στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου. Το  $H_2O_2$  δεν αποτελεί ελεύθερη ρίζα αλλά δρα ως προοξειδωτικό διότι παράγει υψηλά ενεργές ρίζες υδροξυλίου  $OH\cdot$  μέσω της αντίδρασης  $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + HO\cdot$  που περιέγραψε ο Fenton, όταν ένα μεταβατικό μέταλλο είναι διαθέσιμο. Επιπλέον το  $H_2O_2$  παράγει και άλλα είδη ελεύθερων ριζών όπως το υποχλωριώδες οξύ  $HOCl$  ( $pK_a = 7,53$ ), μέσω ενζυματικής οξείδωσης ιόντων χλωρίου.

Η δυνατότητα παραγωγής ROS, από το κυτόχρωμα P450 και ιδιαίτερα ανιόντων σουπεροξειδίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου, προκύπτει από την διάσπαση και την αποσύνδεση του καταλυτικού κύκλου του P450 συστήματος. Τα μικροσωμάτια και τα υπεροξειδιοσώματα αναφέρονται επίσης ως πηγές ROS. Τα μικροσωμάτια είναι υπεύθυνα για το 80% της συγκέντρωσης του  $H_2O_2$  που παράγεται in vivo σε καταστάσεις υπεροξυγόνωσης. Τα υπεροξειδιοσώματα είναι γνωστό ότι παράγουν  $H_2O_2$ , αλλά όχι και  $O_2^-$ , κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων εξαιτίας παρατεταμένης ασιτίας μέσω των υπεροξειδιοσωμάτων, έχει πρόσφατα αναγνωριστεί ως εν δυνάμει σημαντική πηγή παραγωγής  $H_2O_2$ .

Πρόσθετες πηγές προέλευσης ROS αποτελούν τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα, και τα μακροφάγα κύτταρα. Η δραστηριοποίηση των μακροφάγων προκαλεί αύξηση στην πρόσληψη οξυγόνου, η οποία με την σειρά της προκαλεί παραγωγή ποικιλίας ελεύθερων ριζών συμπεριλαμβανομένων των ανιόντων

σουπεροξειδίου, μονοξειδίου του αζώτου και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Μερικές ενδογενείς πηγές ακόμα αποτελούν η αυτοοξειδωση των βιομορίων, διάφορα υποκυτταρικά οργανίδια και ενδοκυτταρικά ένζυμα όπως η οξειδάση του NAPDH, η οξειδάση της ξανθίνης κá<sup>[4,5,6]</sup>.

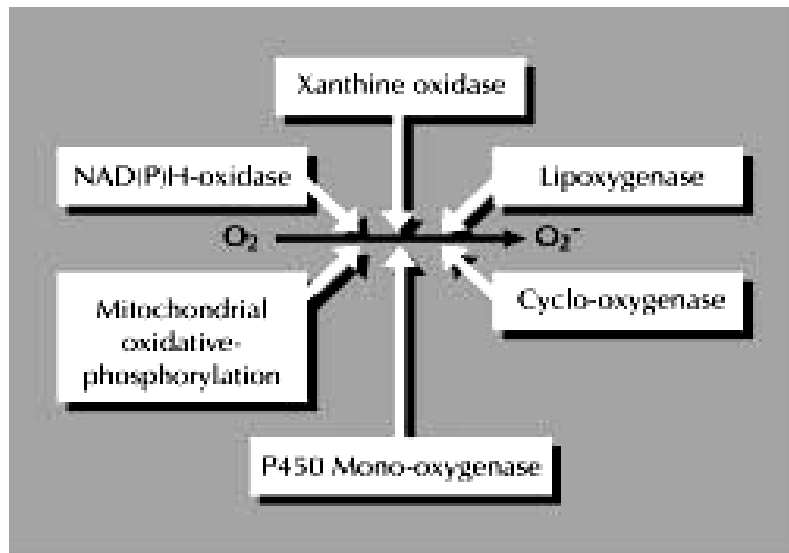
Μερικά από τα μονοπάτια της δημιουργίας και του μεταβολισμού των ελεύθερων ριζών παρουσιάζονται στην εικόνα 5. Αρχική πηγή δημιουργίας αποτελεί το μοριακό οξυγόνο  $O_2$  που μεταπίπτει στην δραστική μορφή  $O_2^-$ , μέσω ποικίλων οδών παρουσία ενζύμων (Εικ.6). Οι δραστικές μορφές αζώτου, όπως το μονοξειδίο του αζώτου NO παράγονται σε βιολογικούς ιστούς, π.χ. στα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων, με την βοήθεια της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου.



Εικ.5. Επισκόπηση της δημιουργίας και του μεταβολισμού των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Τα δραστικά είδη είναι το ανιόν σουπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) και η ελεύθερη ρίζα του υδροξυλίου ( $OH \bullet$ ). Το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), ένα σχετικά ασθενές οξειδωτικό, κατέχει κεντρική θέση όσον αφορά στον περαιτέρω μεταβολισμό προς παραγωγή άλλων ROS ή αποτοξίνωσης προς σχηματισμό νερού. Η τέταρτη ROS, το οξυγόνο απλής κατάστασης ( $1O_2$ ), δεν φαίνεται στην παρούσα επισκόπηση.

NO-μονοξειδίο του αζώτου,  $Fe^{2+}$ -ιόντων σιδήρου, HOCl-υποχλωριώδες οξύ

Πηγή: Gunter Wolf, (2000), Free Radical Production and Angiotensin, Current Hypertension Reports, 2:167–173



Εικ.6. Πολλά διαφορετικά κυτταρικά ένζυμα καταλύουν τις αντιδράσεις σχηματισμού του ανιόντος του υπεροξειδίου από το μοριακό οξυγόνο

Πηγή: Gunter Wolf, (2000), Free Radical Production and Angiotensin, Current Hypertension Reports, 2:167–173

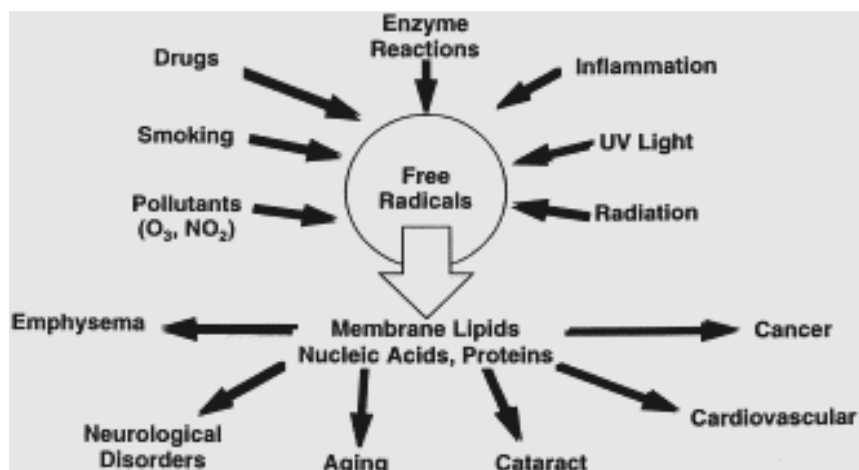
Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μη-γονιδιοτοξικών καρκινογόνων, συντελούν άμεσα στην δημιουργία (ή έμμεσα την προάγουν) δραστικών μορφών οξυγόνου στα κύτταρα. Η επαγωγή του οξειδωτικού στρες παρατηρείται ύστερα από έκθεση σε διάφορες ξеноβιοτικές ουσίες. Αυτές οι ουσίες αφορούν σε ενώσεις χλωρίου, ιόντα μετάλλων (οξειδοαναγωγικής και μη οξειδοαναγωγικής φύσεως), ακτινοβολία και βαρβιτουρικά άλατα. Άλλες εξωγενείς πηγές προέλευσης είναι τα ναρκωτικά, ο καπνός, ο τραυματισμός, η ισχαιμία, τα ανόργανα σωματίδια όπως ο αμίαντος, ο χαλαζίας, και το διοξείδιο του πυριτίου, τα αέρια όπως το όζον, καθώς και άλλες καταστάσεις, δηλαδή ο πυρετός, η θεραπεία με περίσσεια γλυκοκορτικοειδών και οι φωτοχημικοί ατμοσφαιρικοί ρύποι (φυτοφάρμακα, διαλύτες, αναισθητικά, καυσαέρια). Διάφορες πηγές ελεύθερων ριζών παρουσιάζονται στην εικόνα 7.

### 1.1.2 Βιολογικός ρόλος των ελεύθερων ριζών <sup>[6]</sup>

Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην προέλευση της ζωής και της βιολογικής εξέλιξης, λόγω των ευεργετικών επιδράσεων τους στους οργανισμούς. Σημαντικές δράσεις των ROS για παράδειγμα αποτελούν η μεταγωγή

του σήματος, η μεταγραφή των γονιδίων, και η ρύθμιση της δραστηριότητας της διαλυτής κυκλάσης της γουανίνης στα κύτταρα. Επίσης, το NO είναι ένα από τα πιο

**Εικ.7. Δημιουργία ROS στο κύτταρο και αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα.**



Πηγή: Paul A. Lachance, Zeina Nakat and Woo-Sik Jeong, Beyond deficiency: new roles for vitamins Antioxidants: an integrative approach, Nutrition, Volume 17, Issue 10, October 2001, Pages 835-838

διαδεδομένα μόρια σηματοδότησης και συμμετέχει σχεδόν σε κάθε κυτταρική και οργανική λειτουργία στο ανθρώπινο σώμα. Τα φυσιολογικά επίπεδα του NO που παράγονται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου, είναι απαραίτητα για τη ρύθμιση της χαλάρωσης και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, την πρόσφυση των λευκοκυττάρων, την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την αγγειογένεση, την θρόμβωση, τον αγγειακό τόνο. Επιπλέον, το NO που παράγεται από νευρώνες χρησιμεύει ως νευροδιαβιβαστής, και το NO που παράγεται κατά την ενεργοποίηση των μακροφάγων θεωρείται ως σημαντικός μεσολαβητής κατά την ανοσολογική απάντηση. Παρόλαυτα οι ελεύθερες ρίζες και άλλες δραστικές μορφές, ως οξειδωτικά και αναστολείς των ενζύμων που περιέχουν ένα κέντρο σιδήρου-θείου {iron-sulfur center}, προκαλούν οξειδωτικές βλάβες στα βιομόρια (π.χ. πρωτεΐνες, αμινοξέα, λιπίδια, DNA), η οποία οδηγεί σε κυτταρικές βλάβες και εν συνεχεία σε κυτταρικό θάνατο.

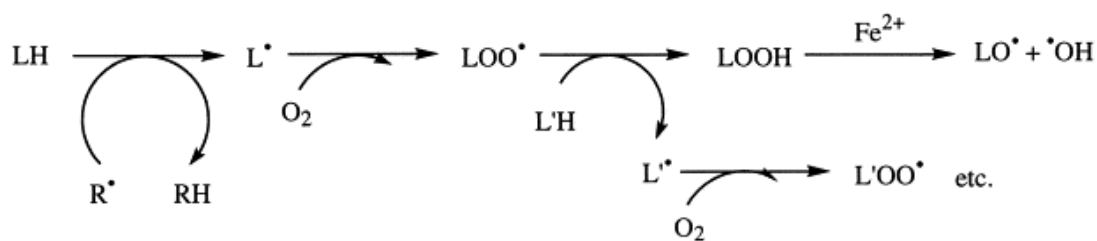
### 1.1.3 Οξειδωτικές βλάβες στα βιομόρια

**Λίπη:** Η άφθονη παρουσία μεμβρανικών φωσφολιπιδίων σε τοποθεσίες όπου σχηματίζονται ROS, τα καθιστά ως ενδογενείς στόχους που εύκολα προσβάλλονται.



Ειδικότερα η ομάδα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε χημικές αντιδράσεις με τις ελεύθερες ρίζες. Η υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε μια ριζική αλυσιδωτή αντίδραση όπως φαίνεται στο ακόλουθο Σχήμα 1. Μία ρίζα ( $R\cdot$ ), μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία πολλών υπεροξειδίων των λιπιδίων (LOOH). Μεταγενέστερη υποβάθμιση των υπεροξειδίων των λιπιδίων οδηγεί σε μια ευρεία ποικιλία προϊόντων. Υπεροξειδία των λιπιδίων έχουν ανιχνευθεί σε όλα τα είδη των ιστών και του αίματος. Εκτός από τα υπεροξειδία λιπιδίων, υπεροξειδία χοληστερόλης (ένα άλλο συστατικό των μεμβρανών), έχουν επίσης αναφερθεί ως προϊόντα αντιδράσεων που προκαλούν βλάβες στο ανθρώπινο πλάσμα εξαιτίας των ROS<sup>[11]</sup>.

**Σχήμα 1:** Σχηματική αναπαράσταση λιπιδικής υπεροξειδωσης. Αλυσιδωτές αντιδράσεις που καταλήγουν στον σχηματισμό πολλών υπεροξειδίων των λιπών<sup>[12]</sup>.



**Πρωτεΐνες:** Η οξειδωτική βλάβη στις πρωτεΐνες έχει ιδιαίτερη σημασία in vivo δεδομένου ότι η απώλεια της λειτουργίας των πρωτεϊνών μπορεί μεταξύ άλλων να επηρεάσει και την δραστηριότητα των ενζύμων, των υποδοχέων και των διαμεμβρανικών μεταφορέων. Επιπλέον οι μετουσιωμένες πρωτεΐνες λόγω οξειδωσης, περιέχουν στα μόριά τους δραστικές χημικές ομάδες που θα μπορούσαν να συμβάλουν σε δευτερογενή βλάβη περισσότερων βιομορίων. Πολλές είναι οι αλλαγές που προκαλούνται στις πρωτεΐνες σαν αποτέλεσμα της έκθεσής τους στην δραστηριότητα των ελεύθερων ριζών και περιλαμβάνουν: μετασχηματισμό αμινοξέων, κατάτμηση, συσσωμάτωση, μεταβολές στην απορρόφηση και τα φάσματα φθορισμού, μείωση ή απώλεια της βιολογικής λειτουργίας, ή αύξηση στην πρωτεολυτική ευαισθησία<sup>[13]</sup>.

**DNA:** Το μόριο του DNA αποτελεί ιδιαίτερο στόχο οξειδωτικών βλαβών. Τα σάκχαρα και οι φωσφοδιεστέρες καθώς και οι βάσεις του μορίου αποτελούν στόχους των ROS που προκαλούν διασπάσεις δεσμών και χημικές τροποποιήσεις. Οι ROS

επίσης βλάπτουν το DNA μέσω της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Όλες οι βάσεις του μορίου DNA υπόκεινται σε άμεση οξειδωση. Η πιο διαδεδομένη οξειδωμένη βάση στο DNA, είναι η 8-oxoguanine (8-oxoG) και σχηματίζεται από την οξειδωση της γουανίνης στον C8<sup>[14]</sup>. Η μόνιμη τροποποίηση του γενετικού υλικού που προκύπτει από την «οξειδωτική βλάβη» αντιπροσωπεύει το πρώτο από τα στάδια που εμπλέκονται στην μεταλλαξιογένεση, την καρκινογένεση και την γήρανση<sup>[5]</sup>.

**Υδατάνθρακες:** Στα φυτικά κύτταρα οι υδατάνθρακες αποτελούν μία κατηγορία ενώσεων πρωταρχικής σημασίας με δομικό, αποθηκευτικό και παροδικά μεταβολικό ρόλο. Σε περίσσια OH•, οξειδωτικές βλάβες μπορούν να πλήξουν τους υδατάνθρακες. Αυτή η αντίδραση ανιχνεύεται με την παραγωγή μαλονυλ-διαλδεύδης, η οποία αντιδρά με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA) παράγοντας ένα χρωμογόνο που απορροφά στα 532 nm<sup>[15]</sup>. Διαφορετικά μόρια υδατανθράκων αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο με το TBA και ως εκ τούτου προκαλούνται διαφορετικά είδη βλάβης από το OH•.

#### 1.1.4 Οξειδωτικό στρες και χρόνια νοσήματα

Οι ελεύθερες ρίζες όπως είναι γνωστό συμβάλλουν στις κυτταρικές βλάβες, και ασκούν τοξική επίδραση στη δομή βασικών βιομορίων. Οι ενώσεις αυτές λόγω των παραπάνω, άμεσα ή έμμεσα ενοχοποιούνται για το φαινόμενο της γήρανσης αλλά και για σημαντικό αριθμό άλλων παθολογικών καταστάσεων, ασθενειών φθοράς και κακοήθων νεοπλασιών στον άνθρωπο. Οι σημαντικότερες βλάβες που προκαλούν οι ROS κατά τη γήρανση αφορούν στα μιτοχόνδρια (μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA), στα λιπίδια (υπεροξειδωση) και στο DNA (σωματικές μεταλλάξεις). Στο Σχήμα 2 φαίνεται συνοπτικά η επίδραση των ROS στην πρόκληση συγκεκριμένων παθήσεων. Δεδομένα από πειράματα γενετικής έρχονται να επιβεβαιώσουν την σύνδεση του οξειδωτικού στρες με την διάρκεια της ζωής σε πολλά είδη ζώων<sup>[32]</sup>. Ο όγκος των πληροφοριών που δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες κατέχει κάποιο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια διάφορων παθολογικών καταστάσεων (Πίνακας 2) αυξάνεται συνεχώς.

**Πίνακας 2**

ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	ΠΗΓΕΣ
Νευροεκφυλιστικές ασθένειες	Migliorea et al, 2009 <sup>[16]</sup>
<i>Alzheimer (AD)</i>	
<i>Γνωσιακή Διαταραχή (MCI)</i>	

<i>Parkinson (PD)</i>	
<i>Hantigton (ALS)</i>	
<i>Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (HD)</i>	
<b>Σύνδρομο Down</b>	Migliorea et al, 2009 <sup>[16]</sup>
<b>Καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD)</b>	Santanam et al, 2001 <sup>[18]</sup>
<i>Αθηρωμάτωση</i>	Tentolouris et al, 2008 <sup>[17]</sup>
<b>Υπέρταση</b>	Didion et al <sup>[19]</sup>
<b>Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι των πνευμόνων</b>	Irfan Rahman, 2001 <sup>[20]</sup>
<i>Άσθμα</i>	
<i>ΧΑΠ</i>	
<b>Νεφρικά νοσήματα</b>	Vaziria, 2004 <sup>[25]</sup>
<i>Σπειραματονεφρίτιδα</i>	
<i>Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</i>	
<i>Σωληναριακή και Ενδιάμεση νεφρίτιδα</i>	
<i>Σύνδρομο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης</i>	
<b>Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2</b>	Boguslow Lipinski, 2001 <sup>[22]</sup>
<b>Διαβητική νεφροπάθεια</b>	Vasavada et al, 2005 <sup>[26]</sup>
<b>Φλεγμονώδεις νόσοι του ΓΕΣ</b>	Fujita et al, 2007 <sup>[24]</sup>
<b>Αλκοολική ηπατική νόσος</b>	
<b>Ηπατίτιδα C</b>	
<b>Καρκίνος</b>	Reutera et al, 2010 <sup>[27]</sup>
<b>Αυτοάνοσα νοσήματα</b>	Valko et al, 2007 <sup>[28]</sup>
<i>Ρευματοειδής αρθρίτιδα</i>	

Υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι οι οξειδωτικές βλάβες σε λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα εμφανίζονται τόσο σε περιοχές του ίδιου του εγκεφάλου, όσο και σε περιφερικούς ιστούς ατόμων που υποφέρουν από νευροεκφυλιστικές νόσους. Οι τελευταίες, αφορούν συνήθως στην νόσο Alzheimer (AD), στην Γνωσιακή Διαταραχή (MCI), στην νόσο του Parkinson (PD), στην νόσο του Hantigton (ALS) καθώς και στην αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (HD). Γονίδια που εμπλέκονται στην ρύθμιση της ομοιόστασης των ROS με αποτέλεσμα οξειδωτικό στρες και επακόλουθες βλάβες στα βιομόρια, αποτελούν τα APP και SOD1. Τα συγκεκριμένα

γονίδια βρίσκονται σε περιοχές του πρόσθετου αντιγράφου του χρωμοσώματος 21 στο σύνδρομο Down<sup>[16]</sup>.

Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει επιπλέον και στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD)<sup>[18]</sup>, προωθώντας την αθηρωματική διαδικασία καθώς οι ελεύθερες ρίζες ασκούν κυτταροτοξική επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων<sup>[17]</sup>. Πολλή προσπάθεια έχει επικεντρωθεί στην κατανόηση του ρόλου των ROS στην βιολογία των αγγείων και την πρόκληση ασθενειών όπως η υπέρταση<sup>[19]</sup>.

Οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι των πνευμόνων όπως το άσθμα και η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζονται από μία οξειδωτική/αντιοξειδωτική ανισορροπία. Οι πηγές οξειδωτικού στρες σε αυτούς τους ασθενείς απορρέουν από τον αυξημένο φόρτο εισπνεόμενων οξειδωτικών και τις αυξημένες ποσότητες ROS που δημιουργούνται από φλεγμονώδη, ανοσοποιητικά και δομικά κύτταρα των αεραγωγών<sup>[20]</sup>.

Οι ROS γενικότερα επιδρούν σε κύτταρα που συμμετέχουν στην διαδικασία της φλεγμονής. Το παραπάνω παίζει ρόλο σε ένα πλήθος ασθενειών σχετικών με τους νεφρούς όπως η σπειραματονεφρίτιδα, η οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η σωληναριακή-ενδιάμεση νεφρίτιδα και το σύνδρομο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση σχετιζόμενων με την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια νόσων. Τέτοιες νόσους αποτελούν η υπέρταση (οξείδωση NO και αραχιδονικού οξέος και αγγειακή αναδιαμόρφωση), οι καρδιαγγειακές παθήσεις (οξείδωση λιποπρωτεϊνών, αθηρογένεση), οι νευρολογικές ασθένειες (νίτρωση των πρωτεϊνών στον εγκέφαλο, οξείδωση της μυελίνης), η αναιμία (μείωση του προσδόκιμου ζωής των ερυθροκυττάρων), η φλεγμονή, η ίνωση, η απόπτωση και η επιταχυνόμενη κυτταρική γήρανση<sup>[25]</sup>.

Το οξειδωτικό στρες επίσης, φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο και στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2<sup>[22]</sup>. Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις (πχ ταχείας δράσης ινσουλίνη, που στοχεύουν στην μεταγευματική αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος) μειώνουν τα επίπεδα οξειδωτικού στρες και την επικείμενη αγγειακή φλεγμονή βελτιώνοντας την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου<sup>[23]</sup>. Η παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι ένα ακόμα αποτέλεσμα της δράσης του οξειδωτικού στρες. Σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας η οξεοβασική ισορροπία μετατοπίζεται προς την κατεύθυνση μίας κατάστασης υπεροξείδωσης η οποία επιταχύνει τις αγγειακές και ιστικές βλάβες<sup>[26]</sup>.

Η παραγωγή ROS εμπλέκεται ακόμα και σε μεγάλο αριθμό παθήσεων που περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις νόσους του ΓΕΣ, αλκοολική ηπατική νόσο και πολλά είδη τοξικής ηπατικής βλάβης. Αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συσχετίζουν τον ιό της ηπατίτιδας C με ηπατική βλάβη δεν είναι πλήρως κατανοητοί, ωστόσο υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι το οξειδωτικό στρες παίζει παθογενετικό ρόλο στην νόσο της ηπατίτιδας C<sup>[24]</sup>.

Το οξειδωτικό στρες είναι γνωστό ότι επιδρά και στην καρκινογένεση. Ο καρκίνος αποτελεί μία διαδικασία που εξελίσσεται σε πολλαπλά στάδια που περιλαμβάνουν έναρξη, προώθηση και εξέλιξη. Κατά τη διάρκεια του σταδίου της έναρξης οι ROS προκαλούν βλάβες στο DNA δημιουργώντας γονιδιακές μεταλλάξεις και δομικές αλλαγές. Στο στάδιο της προώθησης οι ROS συμβάλλουν σε μία ανώμαλη έκφραση των γονιδίων, μπλοκάροντας την ενδοκυττάρικη επικοινωνία και οδηγώντας σε αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή σε μείωση της απόπτωσης του αρχικού πληθυσμού. Τα τελευταία χρόνια στοιχεία αποδεικνύουν ότι οι ROS εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου. Χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων είναι να προσλαμβάνουν κύτταρα της φλεγμονής και να τα διεγείρουν έτσι ώστε να παράγουν ROS<sup>[27]</sup>.

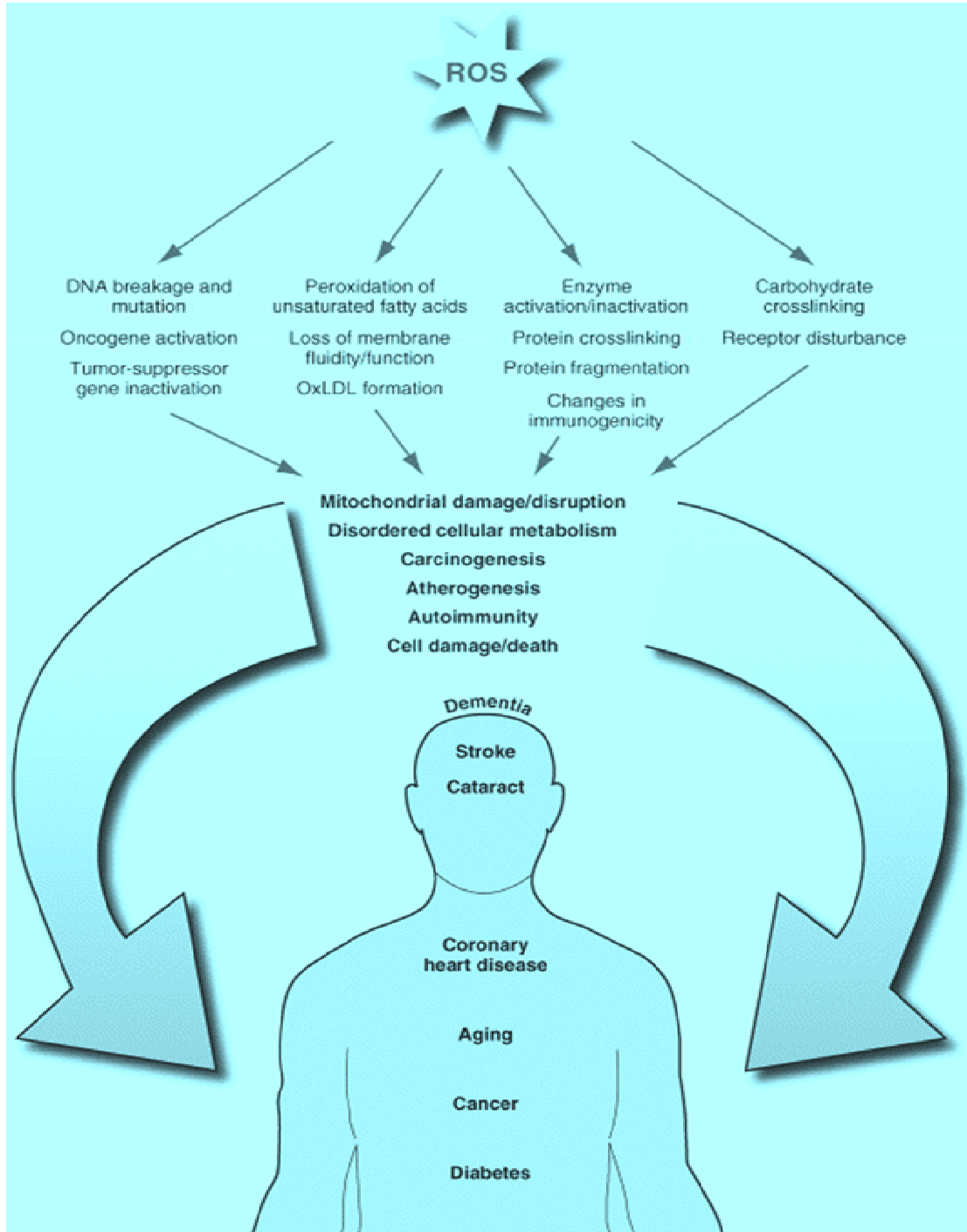
Επιπλέον το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται σε μηχανισμούς πρόκλησης αυτοάνοσων νοσημάτων σαν την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η παθογένεση της νόσου συνδέεται με τον σχηματισμό ROS στο σημείο της φλεγμονής. Οξειδωτικές βλάβες και φλεγμονώδεις καταστάσεις σε ρευματικές ασθένειες επιβεβαιώθηκαν από τα αυξημένα επίπεδα ισοπροστανών και προσταγλαδινών στον ορό και στο αρθρικό υγρό<sup>[28]</sup>. Μελέτες βασικής έρευνας που στοχεύουν στην διαλεύκανση των μηχανισμών του οξειδωτικού στρες, αλλά και κλινικές μελέτες χορήγησης αντιοξειδωτικών ουσιών βοηθούν προς την κατεύθυνση θεραπευτικής αντιμετώπισης των παραπάνω ασθενειών.

## 1.2 Αντιοξειδωτικά

Ο ανθρώπινος οργανισμός κατέχει ένα δίκτυο εξελιγμένων μηχανισμών άμυνας των κυττάρων που αποτελούν τα αντιοξειδωτικά. Η οξειδοαναγωγική ισορροπία διατηρείται μέσω των αντιοξειδωτικών συστημάτων επειδή τα τελευταία ανταγωνίζονται (σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις) υποστρώματα προς οξείδωση.

Τελικά τα αντιοξειδωτικά αναστέλλουν ή καθυστερούν την οξείδωσή των υποστρωμάτων<sup>[29]</sup>.

**Σχήμα 2: Επίδραση των ROS στην πρόκληση συγκεκριμένων παθήσεων**



Το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού είναι πολύπλοκο. Αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων, ενδογενών και εξωγενών, υδατοδιαλυτών και λιποδιαλυτών συνιστωσών, που δρουν από κοινού για την

πρόληψη σχηματισμού των ROS, την καταστροφή ή αδρανοποίηση των ROS, και τον τερματισμό αλυσίδων υπεροξειδωσής βιολογικών υποστρωμάτων στις οποίες συμμετέχουν οι ROS. Κάποια μέταλλα και ιχνοστοιχεία ασκούν από μεριά τους αντιοξειδωτικό ρόλο σαν βασικά συστατικά αντιοξειδωτικών ενζύμων.

Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται ώστε ένα συστατικό να θεωρείται ότι ασκεί αντιοξειδωτικό ρόλο είναι:

1. Το αντιοξειδωτικό πρέπει να αντιδρά με ROS που βρίσκονται σε μέρη του σώματος όπου και το υποτιθέμενο αντιοξειδωτικό ανευρίσκεται.
2. Το αντιοξειδωτικό μετά την αλληλεπίδραση με ROS δεν πρέπει να μετατραπεί σε δραστικότερη μορφή από την αυθεντική ROS.
3. Το αντιοξειδωτικό πρέπει να ανευρίσκεται σε επαρκή ποσότητα στην θέση του σώματος όπου δρα *in vivo*, ώστε να συνεισφέρει σημαντικά στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού στην συγκεκριμένη θέση. Εάν η συγκέντρωση παρόλαυτά είναι χαμηλή, τότε με κάποιο τρόπο θα πρέπει να προωθείται ο ανεφοδιασμός ή η ανακύκλωσή του.

### 1.2.1. Είδη και πηγές αντιοξειδωτικών

Διαφορετικά σημεία του σώματος περιέχουν διαφορετικά αντιοξειδωτικά στοιχεία ή περιέχουν το ίδιο αντιοξειδωτικό συστατικό σε διαφορετική ποσότητα (πίνακας 3). Οι διαφορές αυτές πιθανόν να αντανακλούν τις διαφορετικές απαιτήσεις και χαρακτηριστικά των περιοχών του σώματος.

**Πίνακας 3: Αντιοξειδωτικά στο ανθρώπινο σώμα<sup>[30,31]</sup>**

Αντιοξειδωτικό	Μέρος σώματος
Βιταμίνη C	Πλάσμα, βιολογικά υγρά
Βιταμίνη E	
Χολερυθρίνη	Πλάσμα, κύτταρα
Ουρικό οξύ	
Γλουταθειόνη	
Φλαβονοειδή	
Καροτενοειδή	
Υπεροξειδάση της δισμουτάσης (SOD)	Κύτταρα (αντιοξειδωτικά ένζυμα)
Υπεροξειδάση γλουταθειόνης	

Καταλάση	
Τρανσφερρίνη	Δεσμεύουν και αδρανοποιούν την οξείδωση των ιόντων των μετάλλων
Φερριτίνη	
Σερουλοπλασμίνη	
Haptoglobin	Δεσμεύει την απελευθερωμένη αιμοσφαιρίνη
Hemorexin	Δεσμεύει την απελευθερωμένη αίμη
NADPH/NADH	
Συνένζυμο Q	
Μεταλλοένζυμα	

Το ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα χαρακτηρίζεται εντυπωσιακό αλλά δεν είναι ολοκληρωμένο. Για τον παραπάνω λόγο είναι αναγκαία η επαρκής πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της τροφής, και ειδικότερα μέσω της κατανάλωσης φυτικών τροφίμων (πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Διαιτητικά αντιοξειδωτικά και οι πηγές τους**<sup>[30,33]</sup>

Αντιοξειδωτικά	Πηγές
<b>Καροτενοειδή</b>	Πορτοκαλί κόκκινα φρούτα και λαχανικά (καρότα, γλυκοπατάτες, ντομάτα, βερύκοκο, πεπόνι), πράσινα φυλλώδη λαχανικά
<b>Φλαβονοειδή</b>	Κόκκινο κρασί, προϊόντα σόγιας, αρακάς, κρεμμύδια, μήλα, κόκκινα σταφύλια, χυμός πορτοκάλι, βατόμουρα, φράουλες
<b>Φαινολικά οξέα</b>	Μήλα, αγλάδια, ροδάκινα κ.α., λαχανικά, όπως το κρεμμύδι και το σπανάκι, πράσινο και μαύρο τσάι, κόκκινο κρασί, κακάο και σοκολάτα
<b>Λυκοπένιο</b>	Ντομάτα, προϊόντα ντομάτας
<b>Λουτέϊνη</b>	Σπανάκι, μπρόκολο, μπιζέλια
<b>Ζεαξανθίνη</b>	Λαχανικά, όπως ο αραβόσιτος και το σπανάκι, κρόκος αβγών
<b>Κουερσετίνη</b>	Κρεμμύδι
<b>Κατεχίνες</b>	Πράσινο τσάι, μαύρο τσάι
<b>Ψευδάργυρος</b>	Αρνί, οστρακοειδή, φυλλώδη λαχανικά, ρίζες
<b>Σελήνιο</b>	Βοδινό, δημητριακά, καρποί, ψάρια
<b>Βιταμίνη C</b>	Φράουλες, κίτρο, ακτινίδιο, λαχανάκια βρυξελλών, κουνουπίδι
<b>Βιταμίνη E</b>	Πράσινα φυλλώδη λαχανικά (σπανάκι), σπόροι, καρποί, φυτικά έλαια (ηλιέλαιο)



Οι αντιοξειδωτικές ουσίες συγκεντρώνονται στις περιοχές των φυτών που είναι επιρρεπείς στην οξείδωση (χλωροπλάστες) και σε πλούσιους σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σπόρους και έλαια. Τα φυτά παράγουν τα αντιοξειδωτικά για να προστατέψουν τις δομές τους από το οξειδωτικό στρες σε στιγμές όπου οι ανάγκες είναι αυξημένες ή όταν οι περιβαλλοντικές συνθήκες εμφανίζονται αφιλόξενες.

Τέλος, υπάρχουν και τα αντιοξειδωτικά που χρησιμοποιούνται στην Τεχνολογία Τροφίμων, από τα οποία γνωστότερα είναι:

- I. Η βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη (BHA), μίγμα 2 ισομερών της 2-τρι-βουτυλο-4-μεθοξυφαινόλης και 3-τρι-βουτυλο-4-μεθοξυφαινόλης.
- II. Το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT), δηλ. η 2,6-δι-τρι-βουτυλο-παρακρεσόλη.
- III. Εστέρες του γαλλικού οξέος όπως ο προπυλικός (PG), ο οκτυλικός και δωδεκυλικός.
- IV. Η διδ-τρι-βουτυλο-υδροκινόνη (TBHQ).

Στην κατηγορία των αντιοξειδωτικών μπορούν επίσης να συμπεριληφθούν αναγωγικές ενώσεις όπως το θειώδες οξύ και τα άλατά του, το κιτρικό οξύ και το EDTA. Το θειώδες οξύ και τα θειώδη άλατα αντιδρούν εύκολα με το οξυγόνο και παρέχουν μία σχετική προστασία σε αποξηραμένα φρούτα και λαχανικά. Το EDTA και το κιτρικό οξύ σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με τα μέταλλα, κυρίως το σίδηρο και το χαλκό, τα οποία προκαλούν τη δημιουργία ελεύθερων ριζών.

### **1.2.2. Αντιοξειδωτική δίαιτα** <sup>[30, 34, 35, 36, 37, 38]</sup>

Οι διαιτητικές συστάσεις που αποσκοπούν σε αύξηση της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού δεν διαφέρουν από τις αποδεκτές συστάσεις για την διατήρηση μίας υγιεινής διατροφής και ζωής. Η σύσταση για αύξηση της κατανάλωσης τροφίμων και ποτών φυτικής προέλευσης εκλαμβάνεται ευρέως ως σημαντικός παράγοντας για την προαγωγή της υγείας. Υπάρχει ισχυρή επιδημιολογική σχέση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της αύξησης του προσδόκιμου της ζωής. Τα περισσότερα αντιοξειδωτικά ανευρίσκονται κυρίως σε φυτικά τρόφιμα. Γενικά συνιστάται η πρόσληψη 5 μερίδων (και περισσότερο) φρούτων και λαχανικών την ημέρα. Η σύσταση αυτή συνίσταται σε μία πληθώρα επιδημιολογικών ενδείξεων που δείχνουν ότι το 30-40% των

καρκίνων μπορούν να προληφθούν με την κατάλληλη διαίτα. Παρόλαυτά, έχει εκτιμηθεί ότι τα περισσότερα άτομα στις ανεπτυγμένες χώρες τρώνε λιγότερο από την μισή ενδεικνυόμενη ποσότητα φρούτων και λαχανικών και στις αναπτυσσόμενες χώρες η πρόσληψη παραμένει επίσης πολύ χαμηλή. Επιπλέον το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των τροφίμων (τόσο μεμονωμένα όσο και συνολικά) ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών ομάδων τροφίμων, ακόμα και στο ίδιο το τρόφιμο, και εξαρτάται από την αποθήκευση, την επεξεργασία και την μέθοδο μαγειρέματος. Πρέπει βεβαίως να σημειωθεί ότι η δράση των αντιοξειδωτικών συστατικών εξαρτάται και από την προσλαμβανόμενη δόση. Σε πολύ υψηλές δόσεις, ο ρόλος τους μπορεί να αλλάξει και από προστατευτικά συστατικά να μετατραπούν σε προ-οξειδωτικά προκαλώντας συμπτώματα επικίνδυνων ασθενειών.

Μέσα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες έχει καθιερωθεί μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και της ύπαρξης παθολογικών καταστάσεων όπως η φλεγμονή, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος και οι σχετικές με την γήρανση νόσοι. Οι τελευταίες θεωρητικά μπορούν να προληφθούν ή να καθυστερήσουν να αναπτυχθούν με την βοήθεια της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού. Οι σχετικές με την γήρανση διαταραχές περιλαμβάνουν την αρθρίτιδα, τον καταρράκτη, την υπέρταση, τις μεταβολικές επιπλοκές του ΣΔ και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

Οι παραπάνω θεωρίες βασίζονται σε γεγονότα όπως τα παρακάτω:

1. Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν δείξει ότι μία υψηλή πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικά και σε μερικές περιπτώσεις αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης των προαναφερθέντων ασθενειών.
2. Από πειραματικά στοιχεία επίσης έχειδειχθεί ότι η οξείδωση των κυττάρων και των επιμέρους δομικών συστατικών τους (LDL, DNA, μεμβράνες, πρωτεΐνες, μιτοχόνδρια,) αυξάνεται σε άτομα που πάσχουν από τις παραπάνω νόσους.
3. Διαφορετικά πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι τα αντιοξειδωτικά προστατεύουν τα βιομόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA) από οξειδωτικές βλάβες.

4. Κάποια πειραματικά δεδομένα ακόμα, δείχνουν ότι οι βιολογικοί δείκτες των οξειδωτικών βλαβών σε βασικές δομές βελτιώνονται από την αυξημένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών.

Παρόλα τα παραπάνω, οι ακόλουθες προειδοποιητικές δηλώσεις πρέπει να σημειωθούν:

1. Αν και υπάρχει πλήθος παρατηρητικών στοιχείων που υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση των διατροφικών αντιοξειδωτικών, έχει προταθεί ότι η σημασία τους έχει υπερεκτιμηθεί καθώς οι πρόσφατες μελέτες εμφανίζονται λιγότερο ευνοϊκές.
2. Ενώ φαινομενικά υπάρχουν αποδείξεις ότι η οξειδωτική βλάβη σχετίζεται με την διαδικασία της γήρανσης και τις χρόνιες εκφυλιστικές παθήσεις, η σχέση αιτίας αποτελέσματος δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση αποκάλυψε ότι οι δημοσιεύσεις πάνω στα αντιοξειδωτικά και το οξειδωτικό στρες τετραπλασιάστηκαν την τελευταία δεκαετία. Είναι ενδιαφέρον προς το κοινό, τους εμπειρογνώμονες της επιστήμης της ιατρικής και της διατροφής, και τους ερευνητές της υγείας και της διατροφής, να γνωρίζουν την αντιοξειδωτική ικανότητα των τροφίμων και των συστατικών τους.

Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσης των τροφίμων, η μελέτη για κάθε αντιοξειδωτικό ξεχωριστά είναι δαπανηρή και αναποτελεσματική. Ως εκ τούτου, είναι πολύ ελκυστικό για τους ερευνητές να κατέχουν μια βολική μέθοδο για τον γρήγορο ποσοτικό προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής αποτελεσματικότητας στην πρόληψη των χρόνιων παθήσεων. Ωστόσο τέτοιες μέθοδοι βρίσκονται ακόμα σε στάδιο ανάπτυξης. Μία δοκιμή μέτρησης της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας χρησιμοποιώντας μία μόνο χημική αντίδραση φαίνεται να είναι μάλλον εκτός πραγματικότητας, ενώ υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες μέθοδοι που ισχυρίζονται ότι παρέχουν μετρήσεις της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας *in vitro*.

Σε 277 επιλεγμένα τρόφιμα έχει μετρηθεί ως σήμερα η αντιοξειδωτική ικανότητα από τους ARS [ARKANSAS Children's Nutrition Center, (ARS, USDA)] επιστήμονες. Πολλά φρούτα, καρποί και μπαχαρικά αναλύθηκαν με την μέθοδο της ικανότητας απορρόφησης ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ORAC) στο κέντρο ARKANSAS Children's Nutrition Center, (ARS, USDA) (Εικ.8). Η συγκεκριμένη μέθοδος

αποτελεί μία από τις πολλές που εκτιμούν την αντιοξειδωτική ικανότητα των τροφίμων. Η δοκιμασία ORAC θεωρείται από μερικούς η καταλληλότερη μέθοδος λόγω της βιολογικής σχέσης της με την in vivo αντιοξειδωτική αποτελεσματικότητα.

**Εικ. 8: Αντιοξειδωτική ικανότητα ORAC για επιλεγμένα τρόφιμα**

		0	2000	4000	6000
1 sm, 149 g	Apple, Red Delicious, w/skin				6370
1 oz, 28 g	Chocolate, Dark				5903
1/2 c, 87 g	Plums, dried				5700
5 fl oz, 147 g	Wine, red				5693
1/2 med, 60 g	Artichokes, Ocean Mist, boiled				5650
1 oz, 28 g	Pecans				5023
1/2 c, 74 g	Blueberries, fresh			4848	
1 oz, 28 g	Walnuts, English			3791	
1/2 c, 83 g	Strawberries, sliced		2969		
1 med, 114 g	Sweet potato, baked		2411		

Source: Calculated from *Oxygen Radical Absorbance Capacity of Selected Foods, 2007*  
 USDA-Agricultural Research Service  
 (www.ars.usda.gov/nutrientdata/ORAC)

Το πλεονέκτημα της πρόσληψης αντιοξειδωτικών από την τροφή έγκειται στο ότι υπάρχουν χιλιάδες από αυτές τις ενώσεις σε ένα ανθρώπινο διαιτολόγιο. Η μίξη των αντιοξειδωτικών ουσιών προωθεί καλύτερα την απορρόφησή τους από τον οργανισμό. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η καλύτερη απορρόφηση του λυκοπενίου με τον συνδυασμό β-καροτενίου-λυκοπενίου.

Μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά λοιπόν, προωθεί την πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών αλλά σχετίζεται αυτόματα και με χαμηλότερη πρόσληψη λίπους και αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, παράγοντες που λαμβάνουν ευεργετικό ρόλο στην υγεία.

Η Μεσογειακή διατροφή προσφέρει οφέλη που συνδέονται με πολλά από τα συστατικά της στοιχεία συμπεριλαμβανομένων των παραπάνω αλλά και της αυξημένης κατανάλωσης ελαιολάδου, δημητριακών και οσπρίων, τροφών με πλούσιο αντιοξειδωτικό περιεχόμενο. Τα φλαβονοειδή αποτελούν την πιο σημαντική ομάδα

αντιοξειδωτικών εξαιτίας της ισχυρής αντιοξειδωτικής τους ικανότητας αλλά και της αντι-μεταλλαξιογόνου δράσης τους *in vitro*. Αυτές οι φαινολικές ενώσεις εμφανίζονται πανταχού παρούσες σε αρκετές συνιστώσες της Μεσογειακής διατροφής όπου την καθιστούν πρότυπη κυρίως σε φρούτα, λαχανικά και όσπρια.

Οι ισχυρισμοί αντίθετα ότι τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών, βιταμινών και μετάλλων έχουν θεραπευτικά οφέλη είναι αδικαιολόγητοι επί του παρόντος. Η αντιοξειδωτική δραστηριότητα που καθορίζεται *in vitro* μπορεί να μην σχετίζεται με την αντίστοιχη *in vivo*. Αυτό συμβαίνει γιατί τα αντιοξειδωτικά έχουν πολλές λειτουργίες και δρουν με διαφορετικούς τρόπους. Η πρόληψη νοσημάτων μέσω των συμπληρωμάτων αυτών μπορεί να αποτελεί ένα πρωταρχικό στόχο παγκοσμίως, αλλά απαιτείται η μελέτη των φαρμακολογικών και τοξικολογικών τους επιδράσεων.

Το συμπέρασμα είναι ότι δεν υφίσταται μία συγκεκριμένη αντιοξειδωτική δίαιτα που να οδηγεί στην πρόληψη παθολογικών καταστάσεων ή στην αντιμετώπισή τους (εκτός αν θεωρηθεί η Μεσογειακή Διατροφή τελικά μία τέτοια). Για να συμβεί αυτό χρειάζεται η κατανόηση και υιοθέτηση υγιεινών πρακτικών όπως η ισορροπημένη διατροφή, η πρόσληψη ποικιλίας και οι υγιεινές επιλογές τροφίμων.

## **Κεφάλαιο 2: Τα καροτενοειδή** <sup>[39,40,41]</sup>

Τα καροτενοειδή είναι μία ομάδα κίτρινων και πορτοκαλόχρωων λιποδιαλυτών χρωστικών πολύ διαδεδομένων στην φύση (περίπου 600) (Εικ. 9). Βρίσκονται στα φύλλα φυτών, όπου η παρουσία της χλωροφύλλης συνήθως σκεπάζει το κόκκινο ή το κίτρινο χρώμα, καθώς και σε μεγάλο αριθμό φρούτων. Επίσης, βρίσκονται στα καρότα, τις γλυκοπατάτες και σε πολλά κίτρινα, κόκκινα και πορτοκαλί λουλούδια. Αν και τη συνηθέστερη πηγή καροτενοειδών αποτελούν τα φυτά ωστόσο αυτά υπάρχουν και σε μικροοργανισμούς. Οι ενώσεις αυτές δεν συντίθενται στα ζώα αλλά από την τροφή τους, που αποτελείται από φυτικά μέρη, μεταφέρονται στα λιπίδια του αίματος, του γάλακτος, των αυγών καθώς και στο αποθεματικό λίπος. Γι αυτό το λόγο και ορισμένα τρόφιμα ζωικής προέλευσης περιέχουν σημαντική ποσότητα βιταμίνης Α, που χρησιμοποιεί καροτενοειδή φυτικής προέλευσης ως πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεσή της στο σώμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι λιγότερο από το 10% των καροτενοειδών λειτουργούν ως πρόδρομες μορφές της βιταμίνης Α στα θηλαστικά. Επίσης, ο προσδιορισμός των επιπέδων τους στους ιστούς αντικατοπτρίζει τις διατροφικές επιλογές ενός ατόμου.

Τα καροτενοειδή αποτελούν μία από τις πιο σημαντικές ομάδες φυσικών χρωστικών εξαιτίας της δομικής ποικιλομορφίας και των πολυάριθμων λειτουργιών τους. Η χαρακτηριστική δομή, προσδίδει σε αυτά ξεχωριστές και αξιοσημείωτες ιδιότητες που αποτελούν την βάση για τις διάφορες δράσεις σε όλους τους οργανισμούς.

**Εικ. 9: Τα καροτενοειδή στα τρόφιμα**



## 2.1 Χημική δομή και κατάταξη καροτενοειδών <sup>[39,40,41,42]</sup>

Δομικά τα καροτενοειδή αποτελούνται από 8 ισοπρενοειδείς ομάδες δηλ. 40 άτομα άνθρακα. Καροτενοειδή με μεγαλύτερη αλυσίδα βρίσκονται σε μερικά είδη βακτηρίων. Οι ενώσεις τους διακρίνονται μεταξύ υδρογονανθράκων κατασκευασμένων από C και H που ονομάζονται καροτένια, και υξροξυλιωμένων παραγώγων που ονομάζονται ξανθοφύλλες. Μια πολύ γνωστή ξανθοφύλλη είναι η κρυπτοξανθίνη. Η κρυπτοξανθίνη χημικώς είναι ένωση ανάλογη με τα καροτένια, δηλ έχει πολλές ισοπρενοειδείς ομάδες με πλήθος διπλών δεσμών σε συζυγιακή θέση. Είναι από τις βασικότερες χρωστικές του καλαμποκιού, της πάπρικας, του μανταρινιού κ.ά. Στην φύση απαντά συχνά και ως εστέρας με λιπαρά οξέα. Άλλες κύριες ξανθοφύλλες είναι η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη και η κανθαξανθίνη που συσσωρεύονται και στο φτέρωμα των πτηνών.

Στα άκρα των καροτενοειδών ενώσεων εμφανίζονται γραμμικές ή κυκλικές ομάδες, τα κυκλοεξάνια και τα κυκλοπεντάνια. Ο συνδυασμός τους με το οξυγόνο που περιέχει λειτουργικές ομάδες, ευθύνεται για το πλήθος των δομικών μορφών τους. Το β-καροτένιο διαφέρει από το λυκοπένιο, την χρωστική της ντομάτας, ως προς την κυκλοποίηση των δύο άκρων του μορίου. Χαρακτηριστικό αυτών των δύο υδρογονανθράκων είναι ότι τα μόριά τους είναι συμμετρικά. Το β-καροτένιο παραλαμβάνεται εύκολα από την πάπρικα ή τα καρότα. Μερικές φορές απαντά στην φύση καθαρό, συνήθως όμως συνοδεύεται από τα καροτένια α- και γ-. Η διαφορά ανάμεσα στο α- και β-καροτένιο είναι η θέση του διπλού δεσμού στο δακτύλιο 2. Το γ-καροτένιο εξάλλου έχει μόνο ένα δακτύλιο, δηλαδή το μισό του μόριο μοιάζει με αυτό του λυκοπενίου και το άλλο μισό με αυτό του β-καροτενίου. Στη φύση σε μεγαλύτερη αναλογία βρίσκεται το β-καροτένιο. Υπάρχουν όμως και προϊόντα που κυριαρχεί το α-καροτένιο (παράδειγμα αποτελεί ένα είδος φοινικέλαιου).

Επίσης τα καροτενοειδή υπάρχουν σε διαφορετικές γεωμετρικές μορφές (cis και trans ισομερή) που μπορούν να μετατραπούν η μία στην άλλη με την βοήθεια του φωτός, της θερμικής ενέργειας ή χημικών αντιδράσεων (πχ το μαγείρεμα των λαχανικών προωθεί τον σχηματισμό περισσότερο cis μορφών από trans). Η ισομερής μορφή καθορίζει το σχήμα του μορίου της και μπορεί να αλλάξει με τον τρόπο αυτό τις ιδιότητες των καροτενοειδών, επηρεάζοντας την διαλυτότητα και την απορροφητικότητα. Οι trans μορφές εμφανίζονται πιο άκαμπτες και έχουν μεγαλύτερη τάση να κρυσταλλώνουν ή να συσσωρεύονται απ' ότι οι cis μορφές. Ως εκ τούτου, οι cis τύποι μπορούν να απορροφούνται και να μεταφέρονται ευκολότερα.

Άλλες κατηγορίες καροτενοειδών έχουν το οξυγόνο σε καρβονυλική ή καρβοξυλική ομάδα. Τέτοιες ενώσεις μπορεί να έχουν ένα αριθμό ατόμων άνθρακα μικρότερο του 40. Αυτό συμβαίνει πχ στην κροκετίνη, χρωστική που απαντά στον κρόκο (ζαφορά). Συγγενής στην κροκετίνη είναι η κροκίνη. Στην ένωση αυτή τα καρβοξύλια είναι εστεροειδώς ενωμένα με το σάκχαρο γεντιοβιόζη (δισακχαρίτης). Στην εικόνα 10 φαίνονται οι χημικοί τύποι των καροτενοειδών που έχουν μελετηθεί.

Σε γενικές γραμμές, τα καροτενοειδή είναι υδρόφοβα μόρια και συνεπώς είναι διαλυτά μόνο σε οργανικούς διαλύτες, έχοντας περιορισμένη διαλυτότητα στο νερό. Η προσθήκη των ομάδων υδροξυλίου στις τελικές ομάδες προκαλεί αύξηση της πολικότητας του καροτενοειδούς, η οποία επηρεάζει τη διαλυτότητά του στους διάφορους οργανικούς διαλύτες. Κατά την κατεργασία φρούτων και λαχανικών, λόγω ακριβώς της δυσδιαλυτότητάς τους οι απώλειες στο νερό είναι μικρές. Υφίστανται όμως αυτοξειδωση γι αυτό οι σημαντικότερες απώλειες παρατηρούνται κατά την ξήρανση. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην τεχνολογία των φρούτων και των λαχανικών. Τα καροτενοειδή υφίστανται επίσης συζευγμένη αυτοξειδωση με τα λιπίδια. Τα καροτενοειδή είναι πιο σταθερά παρουσία πολυακόρεστων οξέων, πιθανώς γιατί τα λιπίδια δέχονται πιο εύκολα τις ελεύθερες ρίζες. Τέλος, ανάλογα με το σύστημα τα καροτενοειδή μπορούν να δράσουν ως προοξειδωτικά ή αντιοξειδωτικά.

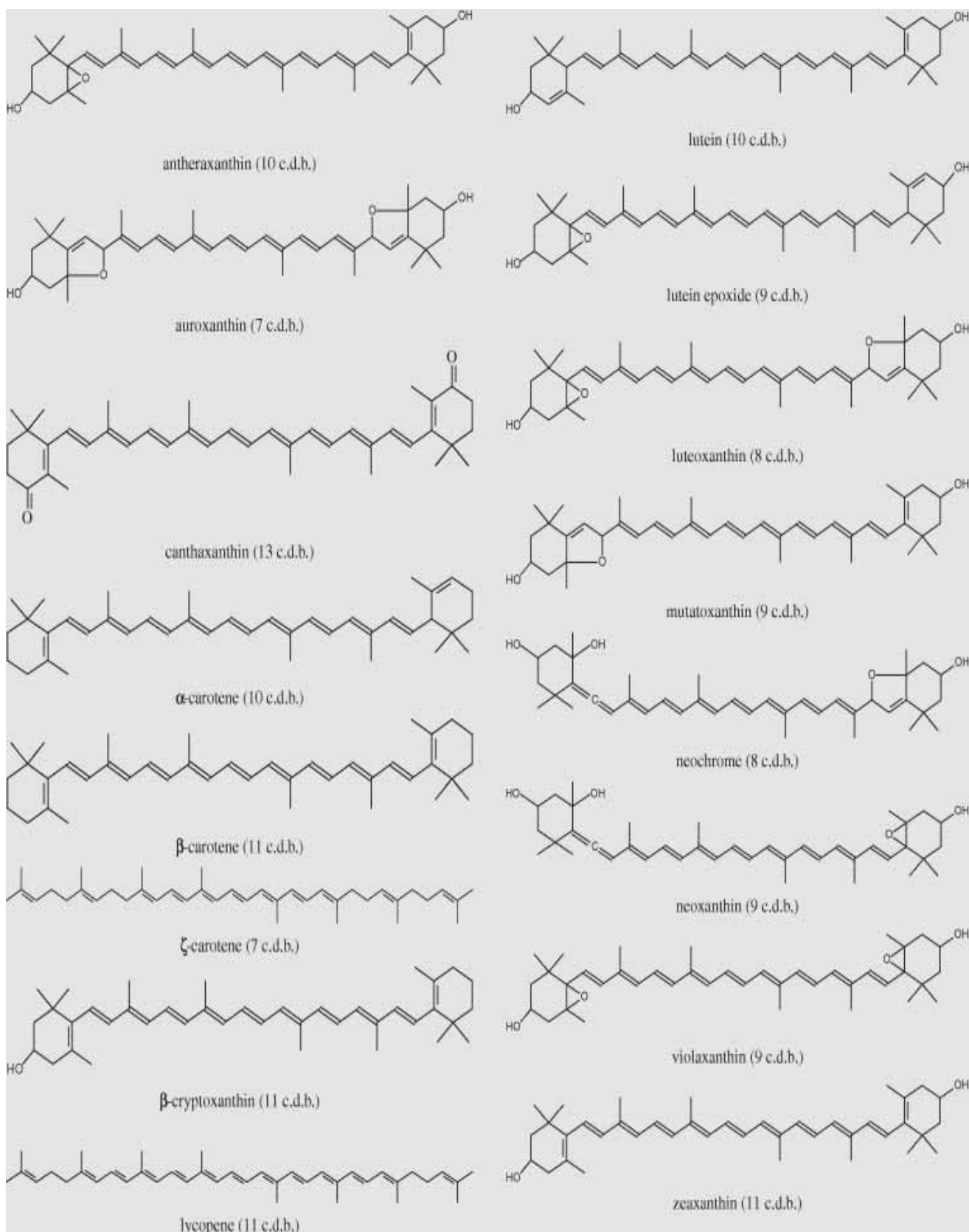
## 2.2 Βιολογικές δράσεις καροτενοειδών

Για πολλά χρόνια, θεωρούνταν ότι ο μοναδικός βιολογικός ρόλος των καροτενοειδών που προσλαμβάνονταν από τον άνθρωπο, ήταν να αποτελούν πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης Α. Τώρα πλέον, φαίνεται ότι σημαντικές δράσεις μπορούν να αποδοθούν στο β-καροτένιο αλλά και σε άλλα καροτενοειδή που καθίστανται παρόντα στη διατροφή του ανθρώπου<sup>[43]</sup>.

Οι χρωστικές αυτές, εκτός από το να αποτελούν πρόδρομες μορφές της βιταμίνης Α (η βιταμίνη Α είναι απαραίτητη για την όραση, την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των κυττάρων<sup>[41]</sup>), έχουν πρόσφατα εμπλακεί στην πρόληψη και προστασία έναντι σοβαρών παθολογικών καταστάσεων όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και ο καταρράκτης<sup>[40,44]</sup>.



### Εικ. 10 Χημική δομή καροτενοειδών

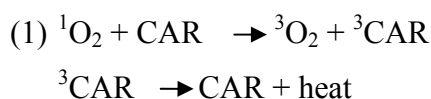


Πηγή: Antonio J. Meléndez-Martínez, George Britton, Isabel M. Vicario and Francisco J. Heredia, Relationship between the colour and the chemical structure of carotenoid pigments, Food Chemistry, Volume 101, Issue 3, 2007, Pages 1145-1150

Άλλες βιολογικές λειτουργίες που έχουν αποδοθεί στα καροτενοειδή είναι: διέγερση της ανοσολογικής απάντησης<sup>[40]</sup>, διαφοροποίηση των κυττάρων, ρύθμιση του πολλαπλασιασμού τους, διέγερση της κυτταρικής επικοινωνίας, ρύθμιση του καρκινικού μεταβολισμού<sup>[45]</sup>.

Σε φωτοσυνθετικούς οργανισμούς όπως τα φυτά, τα καροτενοειδή είναι γνωστό ότι ασκούν λειτουργικό ρόλο εξαιτίας της ικανότητάς τους να μεταφέρουν ενέργεια κατά τη φωτοσύνθεση. Η παραπάνω λειτουργία αποσκοπεί στην προστασία των κυττάρων και των ιστών από βλάβες που σχετίζονται με φωτοχημικές αντιδράσεις, όπως η προκαλούμενη από το φως φωτοοξείδωση της χλωροφύλλης καθώς και άλλων μορίων στα φυτά και στους μικροοργανισμούς<sup>[41]</sup>.

Τα τελευταία χρόνια πολλές έρευνες εμφανίζονται να περιγράφουν τις αντιοξειδωτικές ή προοξειδωτικές επιδράσεις των καροτενοειδών. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί λειτουργίας των καροτενοειδών ως αντιοξειδωτικά. Ο πρώτος από αυτούς περιγράφει σαφώς την ικανότητα τους να απαλείφουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ( $^1\text{O}_2$ ). Οι ελεύθερες ρίζες είναι γνωστό ότι είναι υπεύθυνες για την οξείδωση νουκλεϊκών οξέων, αμινοξέων, και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Ευτυχώς για τα φυτά, τα καροτενοειδή είναι οι πιο αποτελεσματικοί «καθαριστές»  $^1\text{O}_2$  στην φύση μέσω της ακόλουθης αντίδρασης (1).



Λόγω της φύσης τους τα πολυενικά αυτά μόρια χάνουν πλεόνασμα της ενέργειάς τους ενώ βρίσκονται σε κατάσταση διέγερσης ( $^3\text{CAR}$ ) μέσω δονήσεων και περιστροφικών αλληλεπιδράσεων με τον διαλύτη τελικά ξανασηματίζοντας  $\text{CAR}$  (αρχική κατάσταση), ώστε να ξεκινήσει ένας καινούργιος κύκλος «καθαρισμού»  $^1\text{O}_2$ . Εκτιμάται ότι κάθε μόριο καροτενοειδούς «καθαρίζει» 1000  $^1\text{O}_2$  πριν αλληλεπιδράσουν και παράγουν προϊόντα όπως καρβονύλια και εποξειδία. Εκτός από τον «καθαρισμό» υπάρχουν και πολλές αναφορές για την ικανότητα των καροτενοειδών να παρεμβαίνουν σε αντιδράσεις οξείδωσης όπως στα στάδια έναρξης της οξείδωσης των λιπών.

Οι μοναδικές αντιοξειδωτικές δράσεις του β-καροτενίου επισημάνθηκαν για πρώτη φορά από τους Burton και Ingold το 1984. Οι περισσότερες πρόσφατες μελέτες της *in vivo* αντιοξειδωτικής ικανότητας του β-καροτενίου και άλλων καροτενοειδών συνεχίζουν να επιδεικνύουν εξαιρετική δραστηριότητα. Οι Burton και Ingold παρουσίασαν επίσης πρώτοι αποδεικτικά στοιχεία ότι το β-καροτένιο μπορεί

να δράσει ως προοξειδωτικό κατά την λιπιδική υπεροξειδωση, αν αυτή λάμβανε μέρος σε συνθήκες οξυγόνου 100%. Πολλές είναι οι αναφορές που υποστηρίζουν την παραπάνω πρόταση<sup>[47]</sup>.

Συναρπαστική είναι και η πρόοδος στην κατανόηση των δράσεων των καροτενοειδών, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία κυτταρικών συστημάτων, οι λειτουργίες των οποίων επηρεάζονται από την χορήγηση συμπληρωμάτων καροτενοειδών. Πολλές φυσιολογικές λειτουργίες μπορεί να αξιολογηθεί ότι μεταβάλλονται με την προσθήκη CAR. Τέτοιες δράσεις περιλαμβάνουν αναστολή ανάπτυξης καρκινικών σειρών, αντιμεταλλαξιγόνο δράση σε βακτήρια, επιδράσεις στην γενεοτοξικότητα, επιδράσεις στην κακοήθη εξαλλαγή, επιδράσεις στην κυτταρική επικοινωνία κ.ά.

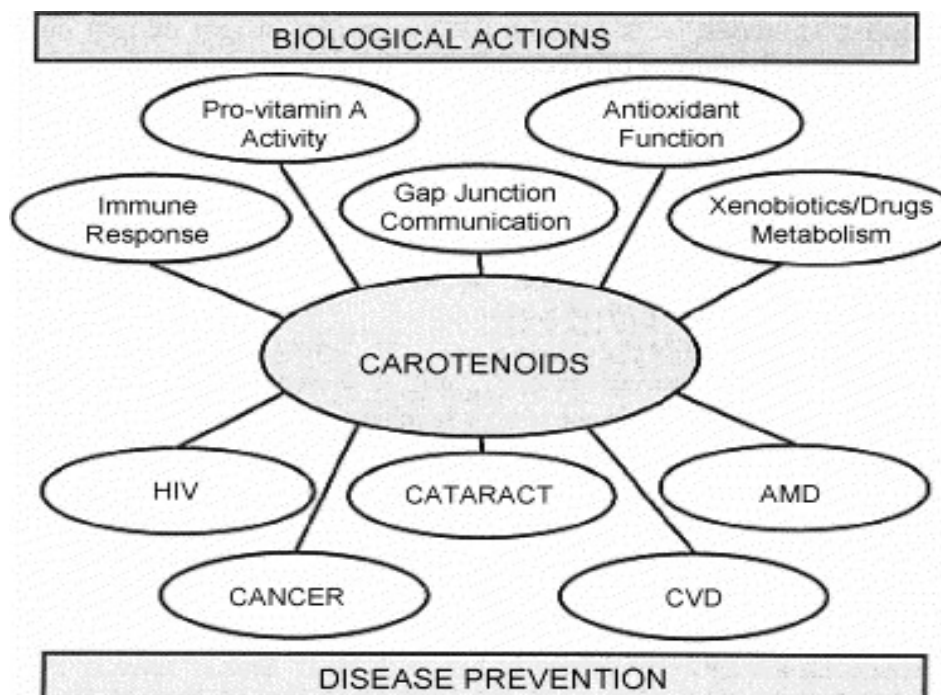
Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών ερευνών που υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο των καροτενοειδών στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων όπως ο καρκίνος και οι διαταραχές των ματιών δεν είναι απόλυτα συνεπή. Αυτό εξηγείται από τις διαφορές στις πληθυσμιακές μελέτες και τον σχεδιασμό των μεθόδων μελέτης που καθορίζουν την έκθεση στα συστατικά και την έκβαση της νόσου. Η υπόθεση ότι αυτές οι αντιοξειδωτικές ουσίες προστατεύουν από διάφορες ασθένειες είναι ρεαλιστική δεδομένου του ρόλου των οξειδωτικών βλαβών στην αιτιοπαθογένεια των συγκεκριμένων νόσων (Εικ.11).

Η έρευνα μέχρι σήμερα δεν έχει αξιολογήσει επαρκώς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων καροτενοειδών. Συνηγορώντας υπέρ των συμπληρωμάτων όμως, θα πρέπει να υπάρξει προειδοποιητική γραμμή ότι κάποιες μελέτες έχουν υποστηρίξει τη δυσμενή τους επίδραση στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές και εργαζόμενους σε περιβάλλον αμιάντου.

Αξίζει να σημειωθεί τελικά ότι η μελλοντική έρευνα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το στάδιο της οξειδωτικής βλάβης, σύμφωνα με το οποίο να καθορίζεται η λήψη συμπληρωμάτων. Στο μεταξύ μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά εμφανίζεται ευεργετική, ακίνδυνη και εξαιρετική πηγή αντιοξειδωτικών συστατικών όπως τα καροτενοειδή. Οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο, καρδιαγγειακά νοσήματα, και άλλες αιτίες<sup>[46]</sup>. Αν και αρκετές βάσεις δεδομένων παρέχουν εκτιμήσεις της ημερήσιας πρόσληψης των καροτενοειδών από τον άνθρωπο, οι τιμές τους αυτές διαφέρουν σημαντικά, λόγω της ευαισθησίας και της ειδικότητας των διαφορετικών

αναλυτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση αυτών των φυτοχημικών<sup>[48]</sup>.

**Εικόνα 11: Ο ρόλος των καροτενοειδών στην πρόληψη χρόνιων παθήσεων**



Πηγή: A.V. Rao and L.G. Rao, (2007), Carotenoids and human health, Pharmacological Research, Volume 55, Issue 3, Pages 207-216

### 2.3 Πηγές καροτενοειδών <sup>[39, 46, 48, 49]</sup>

Αν και τα καροτενοειδή περιέχονται σε πολλά τρόφιμα, τα έντονα χρωματιστά φρούτα και λαχανικά αποτελούν τις κυριότερες πηγές τους. Στον Πίνακα 5 φαίνονται οι πηγές ορισμένων καροτενοειδών. Αναλυτικότερα αναφέρεται ότι το λυκοπένιο αποτελεί την κύρια χρωστική σε φρούτα με κόκκινη σάρκα, στην τομάτα, το καρπούζι, την παπάγια και το γκουάβα, και στο ροζ ή κόκκινο γκρέιπφρουτ.

Το ζ-καροτένιο συνήθως είναι πανταχού παρόν αλλά σε χαμηλές συγκεντρώσεις, αλλά αποτελεί κύρια χρωστική ουσία στα βραζιλιάνικα φρούτα του πάθους, και σε ένα είδος οπωροφόρου των ανατολικών Ινδιών (corambola). Η φυτοΐνη και η φυτοφλουΐνη πιθανόν να είναι ευρύτερα διαδεδομένες από τι καταγράφεται, επειδή μάλλον είναι άχρωμες και η παρουσία τους αγνοείται πολλές φορές.

Το δικυκλικό β-καροτένιο είναι πιο διαδεδομένο στα τρόφιμα είτε σαν το ελάχιστο ή το κυριότερο συστατικό (βερίκοκα, μούσμουλα, μάνγκο, καρότο, κεράσι

αντιλλών, φοινικοφρούτα). Το δικυκλικό α-καροτένιο και το μονο κυκλικό γ-καροτένιο ενίοτε συνοδεύουν το β-καροτένιο αλλά σε μικρές συγκεντρώσεις. Σημαντικά ποσά α-καροτενίου υπάρχουν στο καρότο, και σε κάποιες ποικιλίες κολοκύθας (squash) και γ-καροτένια σε φρούτα όπως τα «rose hips» και η *Eygenia uniflora*. Λιγότερο συχνά συναντάται το δ-καροτένιο.

Τα υδροξυ-παράγωγα του λυκοπενίου, λυκοξανθίνη και λυκοφύλλη απαντώνται σπάνια και σε μικρές ποσότητες στην τομάτα. Η ρουμπιξανθίνη παράγεται από το γ-καροτένιο και είναι η κύρια χρωστική των rose hips. Εμφανίζεται επίσης σε σημαντικές ποσότητες στην *Eygenia uniflora*. Οι ξανθοφύλλες ακρυπτοξανθίνη και ζεινοξανθίνη είναι ευρέως διαδεδομένα καροτενοειδή σε χαμηλές ποσότητες. Η β-κρυπτοξανθίνη αποτελεί χρωστική πολλών φρούτων με πορτοκαλί σάρκα (ροδάκινο, νεκταρίνι, πορτοκάλι, παπάγια, λωτός) αλλά εμφανίζεται σπάνια ως δευτερεύουσα χρωστική ουσία.

Η λουτεΐνη υπάρχει σε φυτικούς ιστούς σε μεγαλύτερα επίπεδα από την ζεαξανθίνη, και είναι το κυρίαρχο καροτενοειδές στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και στα κίτρινα λουλούδια. Η ποσότητα της ζεαξανθίνης είναι ελλιπής εκτός από το κίτρινο καλαμπόκι. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, εφόσον το β-καροτένιο, παρότι πρόδρομος ουσία, αποτελεί χρωστική πολλών τροφίμων. Επίσης η ζεαξανθίνη αν και σχηματίζεται, μετατρέπεται εύκολα σε βιολαξανθίνη. Στον πίνακα φαίνονται οι πηγές λουτεΐνης και ζεαξανθίνης και οι περιεκτικότητά τους ανά τρόφιμο.

Η ύπαρξη ασυνήθιστων καροτενοειδών έχει επίσης αναφερθεί. Σημαντικά παραδείγματα αποτελούν η καψανθίνη και η καφαρουμπίνη η κυριότερη χρωστική του κόκκινου πιπεριού. Άλλα κλασσικά παραδείγματα μοναδικών καροτενοειδών είναι η μπιξίνη, η κύρια χρωστική του χρωματιστού anatto και η κροκετίνη το κύριο χρωμικό συστατικό του σαφράν. Αν και τα πράσινα φύλλα περιέχουν και μη εστεροποιημένα υδροξυ-καροτενοειδή τα περισσότερα καροτένια σε ώριμα φρούτα εστεροποιούνται με λιπαρά οξέα.

Η ασταξανθίνη είναι το κύριο καροτενοειδές των ψαριών, σολομού και πέστροφας, και των περισσότερων καρκινοειδών (γαρίδες, αστακοί, καβούρι). Πολλά καροτενοειδή που βρίσκονται σε φυσικά εκχυλίσματα (από το annatto, την πάπρικα, τις ντομάτες κλπ) χρησιμοποιούνται ως χρωστικές τροφίμων. Επίσης ως διαιτητικά συμπληρώματα λόγω της βιταμινικής δράσης τους. Εκτός από τα φυσικά καροτενοειδή, για την χρήση των τροφίμων χρησιμοποιούνται και συνθετικά

προϊόντα. Πιο γνωστά στο εμπόριο είναι το β-καροτένιο (κίτρινο ως πορτοκαλί χρώμα) και η β-άρο-8'-καροτενάλη (πορτοκαλί ως κόκκινο χρώμα).

Τρόφιμα στα οποία χρησιμοποιούνται τα καροτενοειδή ως χρώματα είναι κυρίως λιπαρές ύλες (βούτυρο, μαργαρίνη, μαγειρικά λίπη κλπ). Σε αυτές τις περιπτώσεις η πρώτη ύλη είναι διαλυμένη σε ένα έλαιο. Η αραίωση του διαλύματος είναι πολύ μικρή γιατί έτσι εξασφαλίζεται σταθερότητα στην οξείδωση.

**Πίνακας 5: Παραδείγματα κύριων καροτενοειδών στην διαίτα Βορειοαμερικανών**

Καροτενοειδές	Πηγή	Ποσότητα (μg/100gr)
Β-καροτένιο	Βερίκοκο, αποξηραμένο	17600
	Καρότο, μαγειρεμένο	9771
	Σπανάκι, μαγειρεμένο	5300
	Green Collard	5400
	Canteloupe	3000
	Beet Green	2560
	Μπρόκολο, μαγειρεμένο	1300
	Ντομάτα, ωμή	520
α-καροτένιο	Καρότο, μαγειρεμένο	3723
Λυκοπένιο	Ντομάτα, ωμή	3100
	Χυμός ντομάτας	10000
	Πάστα ντομάτας	36500
	ketchup	12390
	Σάλτσα ντομάτας	13060
β-κρυπτοξανθίνη	Μανταρίνι	1060
	Παπάγια	470
Λουτεΐνη	Σπανάκι, μαγειρεμένο	12475
	Green collard	16300
	Beet, green	7700
	Μπρόκολο, μαγειρεμένο	1839
	Αρακάς, μαγειρεμένος	1690

Πηγή: A.V. Rao and L.G. Rao, (2007), Carotenoids and human health, Pharmacological Research, Volume 55, Issue 3, Pages 207-216

### Κεφάλαιο 3: Το Λυκοπένιο



Το λυκοπένιο είναι ένα από τα 600 καροτενοειδή στοιχεία που υπάρχουν στην φύση. Αποτελεί μία κόκκινη χρωστική και βρίσκεται κυρίως στην ντομάτα και σε λίγα άλλα φρούτα και λαχανικά. Σε φωτοσυνθετικούς ιστούς υπάρχουν ελάχιστα ποσά λυκοπενίου. Αν και χρησιμοποιείται ως χρωστική των τροφίμων εδώ και πολλά χρόνια, πρόσφατα έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης μελέτης όσον αφορά στην αντιοξειδωτική του δραστηριότητα και την δυνατότητα για την πρόληψη χρόνιων παθήσεων, όπως ορισμένα είδη καρκίνου και καρδιαγγειακών. Με την σειρά του αυτό οδήγησε στην ιδέα της αύξησης της συγκέντρωσης του σε καλλιέργειες μέσω γενετικών χειρισμών, έτσι ώστε να αυξηθούν τα ποσά λυκοπενίου σε μία τυπική διαίτα<sup>[50]</sup>.

**Πίνακας 6: Φυσικές Ιδιότητες Λυκοπενίου**

<b>Μοριακός τύπος</b>	C40H56
<b>Μοριακό βάρος</b>	536.85 Da
<b>Σημείο τήξης</b>	172–175 °C
<b>Κρυσταλλική μορφή</b>	Μακρίες κόκκινες βελόνες
<b>Μορφή σκόνης</b>	Σκούρο καφε-κόκκινο
<b>Διαλυτότητα</b>	Διαλυτό σε χλωροφόρμιο, εξάνιο, ακετόνη και λίπος, αδιάλυτο σε νερό, αιθανόλη, μεθανόλη
<b>Σταθερότητα</b>	Ευαίσθητο σε φως, οξυγόνο, υψηλή θερμοκρασία, οξέα, καταλύτες, μεταλλικά ιόντα

Πηγή: Kin-Weng Kong, Hock-Eng Khoo, K. Nagendra Prasad, Amin Ismail, Chin-Ping Tan and Nor Fadilah Raja, (2010), Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene, Review, Molecules, 15, 959-987

### 3.1 Χημική Δομή

Το λυκοπένιο είναι ένα ακυκλικό καροτένιο με 11 συζευγμένους διπλούς δεσμούς. Οι διπλοί δεσμοί υπόκεινται σε ισομερίωση εμφανίζοντας cis και trans μορφές (Εικ. 12) και έτσι σχηματίζονται τελικά 72 ισομερή του λυκοπενίου. Τα διάφορα cis ισομερή (κυρίως τα 5, 9, 13, 15) βρίσκονται σε ανώτερα φυτά καθώς και στο πλάσμα. Η ισομερίωση μπορεί να προκληθεί μέσω θερμικής επεξεργασίας και οξειδωτικών διαδικασιών που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας, επεξεργασίας και αποθήκευσης προϊόντων που περιέχουν ντομάτα, οδηγώντας σε εξασθένηση του χρώματος και της βιολογικής δραστηριότητας<sup>[51]</sup>. Στο μόριο του λυκοπενίου δεν υπάρχει ο χαρακτηριστικός δακτύλιος β ιονόνης του β-καροτενίου γι' αυτό και δεν αποτελεί πρόδρομη μορφή βιταμίνης Α<sup>[52]</sup>. Το μεγάλο χρωμοφόρο στην πολυενική αλυσίδα ευθύνεται για το κόκκινο χρώμα του λυκοπενίου ( $\lambda_{max}$  472nm) καθώς επίσης και για την έντονη αντιοξειδωτική του δράση.

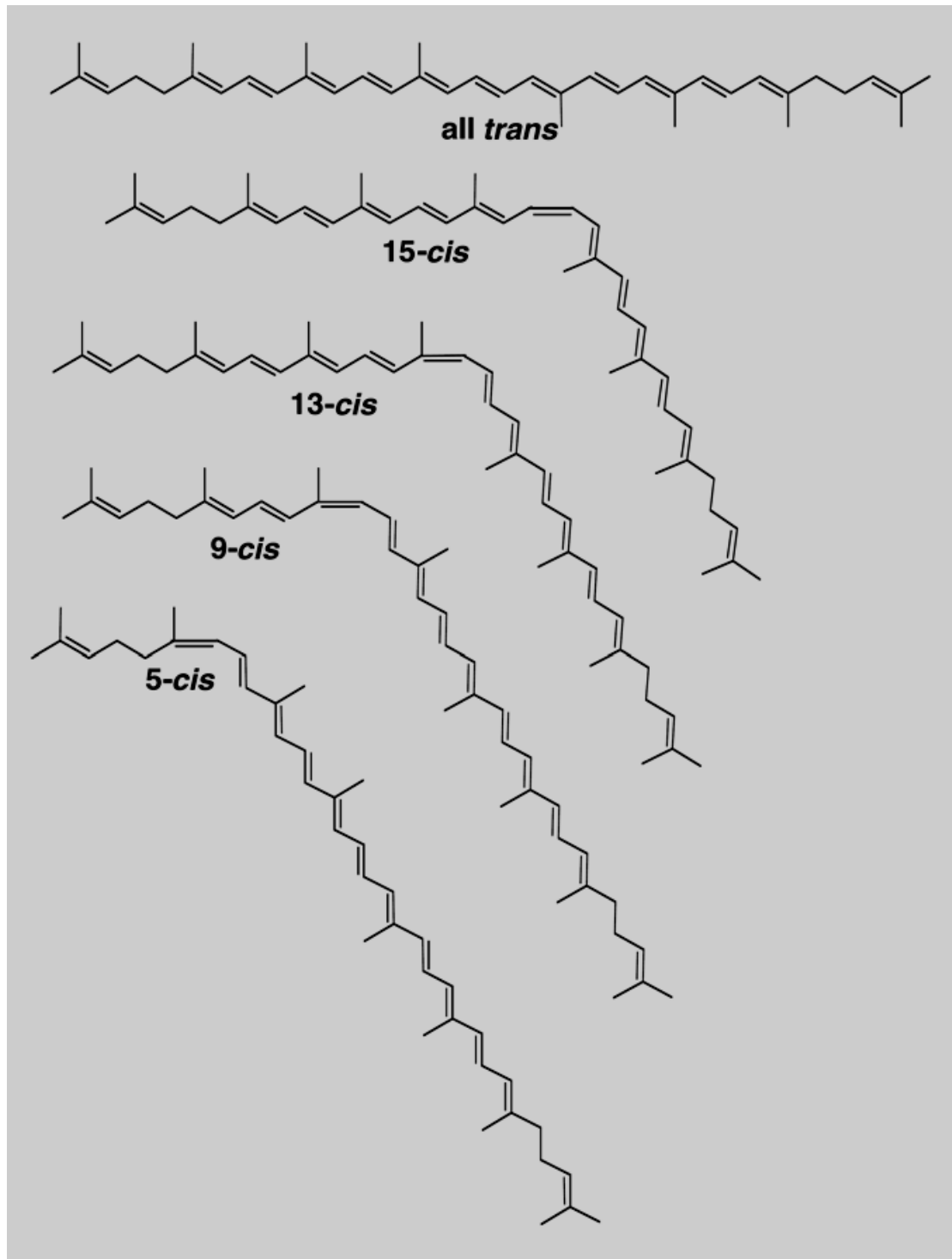
Το λυκοπένιο αντιδρά με μονήρες οξυγόνο και άλλες ρίζες και έχει την υψηλότερη TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) τιμή απ' όλα τα καροτενοειδή. Το λυκοπένιο συντίθεται μέσω μιας σειράς 4 αντιδράσεων αποκορεσμού του άχρωμου καροτενοειδούς φυτοΐνη. Οι παραπάνω αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα σε πλαστίδια ανώτερων φυτών και καταλύονται από αποκορεστάσες (δεσατουράσες) που είναι συνδεδεμένες στις μεμβράνες. Το ίδιο το λυκοπένιο κυκλοποιείται σε ε- και β-καροτένιο τα οποία αποτελούν πρόδρομες μορφές των ξανθοφυλλών που λαμβάνουν μέρος στον φωτοσυνθετικό μηχανισμό. Τα γονίδια για αυτά τα ένζυμα στην πραγματικότητα κλωνοποιούνται και χρησιμοποιούνται σε πειράματα γενετικής μηχανικής. Τέτοια προσέγγιση οδηγεί σε φυτά, κυρίως ντομάτα, με υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης λυκοπενίου<sup>[50]</sup>.

### 3.2 Διαιτητικές πηγές

Το λυκοπένιο όπως και άλλα καροτενοειδή συντίθεται από τα φυτά και τους μικροοργανισμούς με σκοπό να απορροφά το φως κατά τη φωτοσύνθεση, ώστε να προστατεύονται από φωτοευαισθησία<sup>[53]</sup>. Τις συνηθέστερες διαιτητικές πηγές του λυκοπενίου αποτελούν τα κόκκινα φρούτα και λαχανικά. Πλούσιες πηγές θεωρούνται αναλυτικά η ντομάτα, τα προϊόντα ντομάτας, το καρπούζι, το ροζ γκουάβα, το ροζ γκρέιπφρουτ, η παπάγια, τα βερύκοκα, οι κόκκινες πιπεριές, τα rosehips<sup>[53,54,55]</sup>.



**Εικ.12 Χημική δομή ισομερών μορφών λυκοπενίου**



Πηγή: Kin-Weng Kong, Hock-Eng Khoo, K. Nagendra Prasad, Amin Ismail, Chin-Ping Tan and Nor Fadilah Raja, (2010), Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene, Review, Molecules, 15, 959-987

Υποθετικά, το γεγονός ότι το λυκοπένιο υπάρχει σε τροφές με έντονο χρώμα μπορεί να βελτιώσει τις εκτιμήσεις πρόσληψής του από αυτές τις τροφές καθώς κάποιος τις ανακαλεί εύκολα στην μνήμη του<sup>[54]</sup>. Στους πίνακες 7 και 8 φαίνονται οι κυριότερες πηγές λυκοπενίου. Στο παράρτημα Β φαίνεται η περιεκτικότητα ορισμένων τροφίμων σε λυκοπένιο.

**Πίνακας 7: Περιεχόμενο λυκοπενίου σε κοινά φρούτα και λαχανικά**

<b>Φρούτα και λαχανικά</b>	<b>Λυκοπένιο (μg/g υγρού βάρους)</b>
<b>Ντομάτα</b>	8.8–42.0
<b>Καρπούζι</b>	23.0–72.0
<b>Ροζ γκουάβα</b>	54.0
<b>Ροζ γκρεϊπ φρουτ</b>	33.6
<b>Παπάγια</b>	20.0–53.0
<b>Βερίκοκο</b>	<0.1

Πηγή: 53A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, Advances in Food and Nutrition Research, Volume 51, 2006, Pages 99-164

**Πίνακας 8: Περιεχόμενο λυκοπενίου σε κοινά προϊόντα ντομάτας**

<b>Προϊόντα ντομάτας</b>	<b>Λυκοπένιο (μg/g βάρους)</b>
<b>Φρέσκια ντομάτα</b>	8.8–42.0
<b>Μαγειρεμένη ντομάτα</b>	37.0
<b>Σάλτσα ντομάτας</b>	62.0
<b>Πάστα ντομάτας</b>	54.0–1500.0
<b>Σούπα ντομάτας (συμπυκνωμένη)</b>	79.9
<b>Σκόνη ντομάτας</b>	1126.3–1264.9
<b>Χυμός ντομάτας</b>	50.0–116.0
<b>Pizza sauce</b>	127.1
<b>Ketchup</b>	99.0–134.4

Πηγή: A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, Advances in Food and Nutrition Research, Volume 51, 2006, Pages 99-164

Σε μελέτη που διεξάχθηκε, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα λυκοπενίου σε φρούτα που λήφθηκαν από 6 αντιπροσωπευτικές αγορές της Μπακόνγκ και της Ταϊλάνδης, με

την μέθοδο υγρής χρωματογραφίας υψηλής ανάλυσης. Η περιεκτικότητα σε λυκοπένιο κυμάνθηκε από μη ανιχνεύσιμα επίπεδα σε επίπεδα των 6693  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ . Το κόκκινο καρπούζι *Citrullus vulgaris* (ποικιλίας jin-trarah) βρέθηκε ότι αποτελεί την πλουσιότερη πηγή (11,378  $\mu\text{g}/\text{μερίδα}$ ), το ίδιο και η ώριμη παπάγια και το πορτοκάλι (ποικιλίας sainuhmprung). Τα αποτελέσματα τελικά έδειξαν ότι τα φρούτα δεν είναι καλές πηγές λυκοπενίου καθώς το 80% των φρούτων που χρησιμοποιήθηκαν δεν περιείχε λυκοπένιο<sup>[56]</sup>.

### 3.3 Μέθοδοι μέτρησης του λυκοπενίου σε τρόφιμα και άλλα βιολογικά υλικά

Οι φασματοφωτομετρικές μέθοδοι και η υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC) χρησιμοποιούνται συνήθως για την ποσοτική εκτίμηση του λυκοπενίου (συνολικά) στα τρόφιμα αλλά και σε άλλα βιολογικά δείγματα. Στην αρχή, εξάγεται από τα βιολογικά δείγματα το λυκοπένιο με την χρήση διάφορων οργανικών διαλυτών. Συνήθως η εκχύλιση του λυκοπενίου από τα προϊόντα της ντομάτας γίνεται με την βοήθεια ενός μίγματος διαλυτών εξανίου : μεθανόλης : ακετόνης (2:1:1), που περιέχει 2,5% βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT). Οι συγκεντρώσεις του λυκοπενίου υπολογίζονται στην συνέχεια χρησιμοποιώντας τον συντελεστή απόδοσης (E%)3150. Τα αποτελέσματα καταγράφονται σε μονάδες ppm ή mg ανά μονάδα βάρους του διατροφικού προϊόντος.

Εναλλακτικά το εκχύλισμα εξανίου αναλύεται με μέθοδο HPLC με στήλη αναστροφής φάσης C18 και ένα ανιχνευτή απορρόφησης. Η ποσότητα του λυκοπενίου προσδιορίζεται ποσοτικά από την μέθοδο HPLC χρησιμοποιώντας καθαρό λυκοπένιο το οποίο διατίθεται από διάφορες εμπορικές πηγές. Τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων συγκρινόμενα συμφωνούν. Η φασματοφωτομετρική μέθοδος είναι βολική, γρήγορη, και λιγότερο δαπανηρή διαδικασία για την ανίχνευση του συνολικού λυκοπενίου σε σύγκριση με την HPLC. Ένας μεγάλος αριθμός δειγμάτων υποβάλλεται σε επεξεργασία με αυτή τη μέθοδο σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα χωρίς να θίγεται η ακρίβειά της. Για την ανίχνευση *cis* ισομερών μορφών χρησιμοποιείται η HPLC μέθοδος με ηλεκτροχημικούς ανιχνευτές ή ανιχνευτές απορρόφησης. Συνήθως τα δείγματα τροφίμων ομογενοποιούνται και στην συνέχεια εκχυλίζονται με την βοήθεια μίγματος εξανίου : μεθανόλης : ακετόνης που περιέχει 2,5% BHT. Τα εκχυλίσματα αναλύονται με HPLC αντίστροφης φάσης χρησιμοποιώντας ένα C30 πολυμερές HPLC column. Οι κορυφές εκλύονται με

μεθανόλη : βουτυλαιθέρα και καταγράφονται στα 460nm χρησιμοποιώντας ανιχνευτή απορρόφησης. Το περιεχόμενο λυκοπενίου σε δείγματα ορού και πλάσματος εκτιμάται εκχυλίζοντας το περιεχόμενο λυκοπένιο με μίγμα εξανίου : μεθυλοχλωριδίου (5:1) στο οποίο περιέχεται 0,015% BHT και αναλύεται χρησιμοποιώντας Vydac 201HS54 στήλη HPLC με ανιχνευτή απορρόφησης ορισμένο στα 460 nm. Η ευέλικτη φάση που χρησιμοποιείται αποτελείται από μίγμα ακετονιτριλίου : μεθανόλης : χλωριούχου μεθυλίου και νερού (7:7:2:0,16). Οι κορυφές του λυκοπενίου ταυτοποιούνται και εκτιμούνται ποσοτικά με βάση εξωτερικά standards. Η ανάλυση λυκοπενίου σε δείγματα ιστών προϋποθέτει τα δείγματα να υφίστανται σαπωνοποίηση με επώαση σε υδροξείδιο του νατρίου. Τα δείγματα εκχυλίζονται στην συνέχεια και αναλύονται όπως τα δείγματα του ορού και του πλάσματος<sup>[53]</sup>.

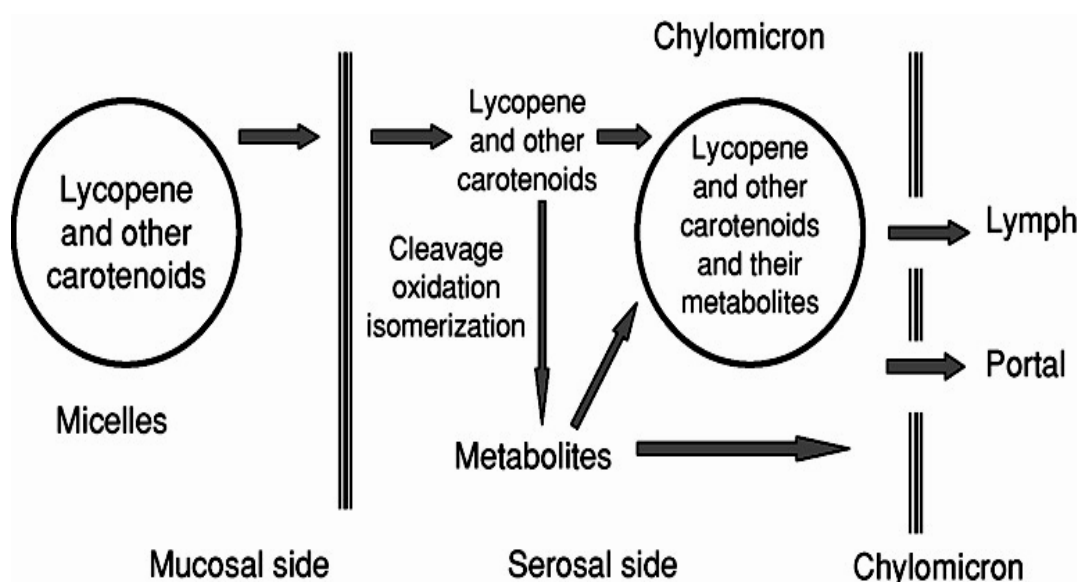
Η έννοια του «οπτοθερμικού παραθύρου» (OW) προτείνεται ως ένα αξιόπιστο εργαλείο για τον γρήγορο προσδιορισμό της συγκέντρωσης του λυκοπενίου σε μία μεγάλη ποικιλία εμπορικών προϊόντων ντομάτας, με ένα εξαιρετικά απλό τρόπο (ο προσδιορισμός επιτυγχάνεται χωρίς την ανάγκη προκατεργασίας του δείγματος). Η OW είναι μία σχετική τεχνική (relative technique) καθώς οι πληροφορίες αντλούνται από μία καμπύλη βαθμονόμησης που συνδέει τα δεδομένα OW (δηλαδή το προϊόν του συντελεστή απορρόφησης β και το θερμικό μήκος διάχυσης μ) με τις συγκεντρώσεις του λυκοπενίου που έχουν προκύψει από φασματομετρικές μετρήσεις. Η ακρίβεια της μεθόδου έχει διαπιστωθεί με υψηλό συντελεστή συσχέτισης ( $R=0,98$ ) μεταξύ των δεδομένων της OW και των αποτελεσμάτων που αποκτήθηκαν μέσω της συμβατικής φασματοφωτομετρικής μεθόδου εκχύλισης. Η εγγενής ακρίβεια της μεθόδου είναι αρκετά υψηλή (πάνω από 1%), ενώ η επαναληψιμότητα του προσδιορισμού ( $RSD=0.4-9.5\%$ ,  $n=3-10$ ) είναι συγκρίσιμη με αυτή της φασματοφωτομετρίας<sup>[57]</sup>.

Και οι δύο μέθοδοι SP UV–vis φασματοφωτομετρία και HPLC για την ανίχνευση β-καροτενίου και λυκοπενίου σε διαφορετικά φρούτα και λαχανικά παρέχουν αποδεκτή γραμμικότητα, ακρίβεια, πιστότητα και καλά επίπεδα ανίχνευσης. Η φασματοσκοπία vis–NIR χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του λυκοπενίου στις φρέσκιες ντομάτες. Τα τελευταία χρόνια η δυναμική των διαφόρων φωτοθερμικών (PT) μεθόδων, ως νέα εργαλεία για την ταχεία ποσοτικοποίηση του λυκοπενίου, έχει επίσης μελετηθεί.<sup>[110]</sup>

### 3.4 Βιοδιαθεσιμότητα, κατανομή στους ιστούς και μεταβολισμός του λυκοπενίου

Τα επίπεδα λυκοπενίου στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν την διαιτητική του πρόσληψη. Σε έρευνα παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του λυκοπενίου στο πλάσμα μειώθηκαν σημαντικά σε άτομα που ακολούθησαν για 2 εβδομάδες δίαιτα ελεύθερη ντομάτας. Το λυκοπένιο κατά την πέψη, ενσωματώνεται σε μικκύλια λιπιδίων και απορροφάται από το εντερικό βλεννογόνο με παθητική διάχυση. Στη συνέχεια ενσωματώνεται σε χυλομικρά και μεταφέρεται μέσω της λεμφικής οδού στο ήπαρ (Εικ. 13). Το λυκοπένιο μεταφέρεται μέσω λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα για να κατανεμηθεί στους διάφορους ιστούς και τα όργανα. Λόγω της λιποφιλικής φύσης του, συγκεντρώνεται στις LDL και VLDL λιποπρωτεΐνες και όχι στις αντίστοιχες HDL λιποπρωτεΐνες του ορού.

**Εικόνα 13: Απορρόφηση και μεταφορά λυκοπενίου**



Πηγή: A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, *Advances in Food and Nutrition Research*, Volume 51, 2006, Pages 99-164

Στους ανθρώπους το λυκοπένιο απορροφάται σε ποσοστό 10-30% και το υπόλοιπο απεκκρίνεται. Πολλοί είναι οι βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφησή του όπως η ηλικία, το φύλο, η ορμονική κατάσταση, η μάζα σώματος, η σύνθεση του σώματος, τα επίπεδα λιπιδίων του αίματος, το κάπνισμα, το αλκοόλ και η παρουσία άλλων καροτενοειδών στα τρόφιμα. Παρόλο που τα επίπεδα λυκοπενίου στο αίμα δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών, στις γυναίκες βρέθηκε να επηρεάζεται η απορρόφηση από τις φάσεις της εμμήνου ρύσεως.

Ασυνεπή εμφανίζονται τα αποτελέσματα στην βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στα επίπεδα λυκοπενίου του ορού. Μία μελέτη έδειξε σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές. Παρόλαυτά, τα επίπεδα στον ορό μειώθηκαν κατά 40% σε καπνιστές έπειτα από τρία τσιγάρα. Η έκθεση φρέσκου πλάσματος *in vitro* σε καπνό τσιγάρου έφερε ως αποτέλεσμα την εξάντληση του λυκοπενίου και άλλων λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών. Η κατανάλωση αλκοόλ έχει επίσης αποδειχτεί ότι μεταβάλλει τα επίπεδα λυκοπενίου στον ορό. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου είναι η απελευθέρωσή του από τα τρόφιμα μέσω επεξεργασίας, η παρουσία διαιτητικού λίπους, ή η θερμότητα που προκαλείται από την ισομερίωση των *trans* σε *cis* μορφές. Όλα τα παραπάνω ενισχύουν την απορρόφηση του λυκοπενίου μέσα στο σώμα.

Σε μία διαφορετική μελέτη το λυκοπένιο από πάστα ντομάτας φάνηκε να είναι 3.8 φορές περισσότερο βιοδιαθέσιμο από αυτό της φρέσκιας ντομάτας. Γενικά πιστεύεται ότι η μετατροπή του *trans* λυκοπενίου σε *cis* ισομερές, ενισχύει την απορρόφησή του. Η παρουσία β-καροτενίου έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την απορρόφηση λυκοπενίου σε ορισμένες μελέτες, ενώ η παρουσία κανθαξανθίνης φαίνεται να την μειώνει. Σε μία πρόσφατη μελέτη χαμηλά επίπεδα λυκοπενίου (5,10,20 mg) δόθηκαν σε μορφή ketchup ή κάψουλες ελαιορητίνης για 2 εβδομάδες σε υγιείς ανθρώπους. Τα επίπεδα του ορού συγκρίθηκαν στην αρχή και στο τέλος των 2 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση στα επίπεδα λυκοπενίου του ορού παρατηρήθηκε.

Συμπερασματικά, η βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου εξαρτάται από τους ακόλουθους φυσικοχημικούς παράγοντες<sup>[58]</sup>:

- Η εντερική απορρόφηση του λυκοπενίου αυξάνεται όταν αυτό βρίσκεται ενωμένο με λιπαρή ύλη.
- Η θερμότητα βελτιώνει την βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου (παρατηρείται στους χυμούς).

- Η βιοδιαθεσιμότητα εξαρτάται από την πολικότητα άλλων καροτενοειδών γι' αυτό το λυκοπένιο απορροφάται καλύτερα με την ταυτόχρονη παρουσία λουτεΐνης και β καροτενίου.
- Υπάρχει ανταγωνισμός απορρόφησης μεταξύ των καροτενοειδών, και παρατηρείται με υπερβολικές δόσεις β-καροτενίου προερχόμενου από συμπληρώματα διατροφής.
- Η απορρόφηση ελαττώνεται με υψηλή πρόσληψη ινών και υδατανθράκων, αλλά αυξάνεται με δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα.

Το λυκοπένιο είναι το κυρίαρχο καροτενοειδές στο ανθρώπινο πλάσμα με χρόνο ημιζωής 2-3 ημέρες. Αν και το πιο εξέχων γεωμετρικά ισομερές του λυκοπενίου στα φυτά είναι το trans, στο ανθρώπινο πλάσμα το λυκοπένιο είναι παρόν σαν ένα μείγμα που περιέχει και 50% από cis ισομερές. Όταν τα ζώα καταναλώνουν λυκοπένιο που περιέχεται σε trans μορφή, το λυκοπένιο του ορού και των ιστών δείχνει παρουσία cis λυκοπενίου. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται και στον άνθρωπο. Λίγα πράγματα είναι γνωστά για το μεταβολισμό του λυκοπενίου in vivo. Σε μία πρόσφατη έρευνα οι dos Ayos Ferreira et al (2004) χρησιμοποίησαν κλάσμα μιτοχονδρίων από το βλεννογόνο του εντέρου αρουραίων για να μελετήσουν το μεταβολισμό του λυκοπενίου. Ανιχνεύτηκαν τελικά 2 τύποι μεταβολικών προϊόντων, διάσπασης και οξειδωσης (Εικ 14). Είναι πιθανό ότι παρόμοιοι μεταβολίτες του λυκοπενίου είναι επίσης παρόντες in vivo παρουσία ενζύμων λιποξυγενάσης. Ο Nagao (2004) από την άλλη πλευρά έδειξε την in vitro διάσπαση του λυκοπενίου σε ακυκλορετινάλη, ακυκλορετινοϊκό οξύ, και απολυκοπενάλη με μη ενζυματικό τρόπο. Κατέδειξαν επίσης ότι αυτά τα προϊόντα του λυκοπενίου προκάλεσαν την απόπτωση των HL-60 κυττάρων προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας στον άνθρωπο. Μικρός μόνον αριθμός μεταβολιτών, όπως το 5,6-διυδροξυ-5,6-διυδρο λυκοπένιο, έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα. Υφίσταται αντιπαράθεση ως προς τον ρόλο του «καθαρού»

λυκοπενίου και των πολικών μεταβολιτών του, να αποτελούν τη βιολογικά ενεργή μορφή<sup>[53]</sup>.

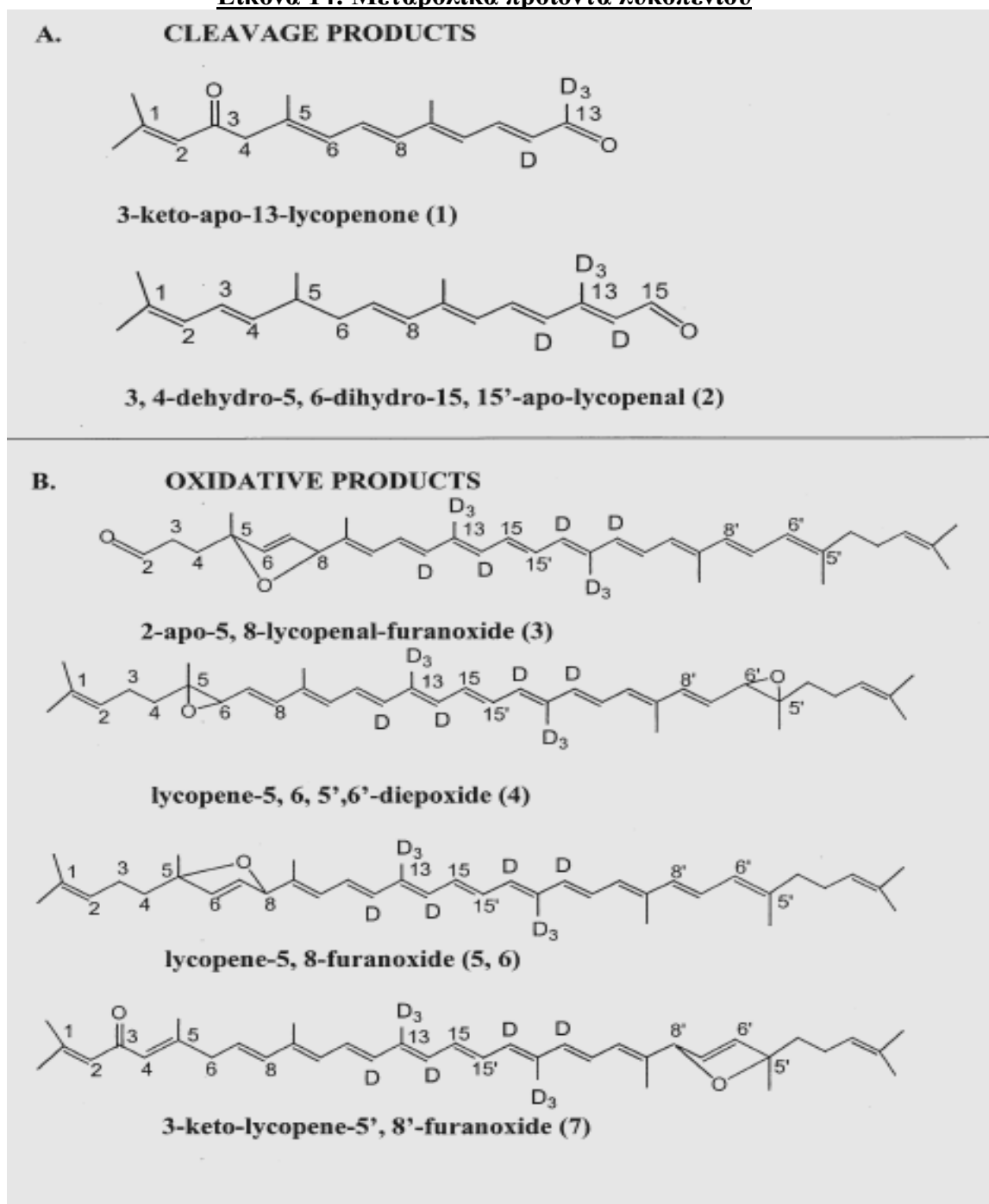
**Πίνακας 9: Επίπεδα λυκοπενίου πλάσματος ατόμων διαφορετικών χωρών**

Country	Plasma lycopene levels (μmol/L)	
	Male	Female
UK	-	0.32 ± 0.12
USA	0.82 ± 0.38	0.76 ± 0.32
France	0.66 (0.18-1.47)	0.66 (0.31-2.06)
Republic of Ireland	0.73 (0.09-2.12)	0.57 (0.09-0.65)
The Netherland	0.54 (0.08-1.72)	0.53 (0.04-1.98)
Spain	0.53 (0.21-1.16)	0.51 (0.07-1.72)
Ireland	0.30 ± 0.13	0.25 ± 0.11
Italy (Varese/Turin)	1.03 ± 0.43	0.90 ± 0.37
Italy (Florence)	1.01 ± 0.37	0.90 ± 0.36
Italy (Ragusa/Naples)	1.29 ± 0.46	1.32 ± 0.46
<b>Greece (Athens)</b>	<b>0.90 ± 0.38</b>	<b>0.87 ± 0.47</b>
Spain (Granada)	0.69 ± 0.40	0.69 ± 0.33
Spain (Murcia)	0.66 ± 0.30	0.74 ± 0.35
Northern Spain	0.53 ± 0.31	0.43 ± 0.29
UK (vegetarians)	0.98 ± 0.45	0.89 ± 0.44
UK (Cambridge)	0.72 ± 0.30	0.77 ± 0.38
Germany (Potsdam)	0.60 ± 0.30	0.69 ± 0.33
Germany (Heidelberg)	0.62 ± 0.31	0.54 ± 0.25
The Netherlands	0.54 ± 0.33	0.47 ± 0.26
Denmark	0.58 ± 0.34	0.53 ± 0.29
Sweden (Malmö)	0.46 ± 0.24	0.52 ± 0.27
Sweden (Umeå)	0.56 ± 0.37	0.44 ± 0.25
Japan	0.11 (0.04-0.33)	0.20 (0.08-0.52)
Thailand	0.46 ± 0.33	0.74 ± 0.38

Πηγή: Kin-Weng Kong, Hock-Eng Khoo, K. Nagendra Prasad, Amin Ismail, Chin-Ping Tan and Nor Fadilah Raja, (2010), Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene, Review, *Molecules*, 15, 959-987



**Εικόνα 14: Μεταβολικά προϊόντα λυκοπενίου**



Πηγή: Kin-Weng Kong, Hock-Eng Khoo, K. Nagendra Prasad, Amin Ismail, Chin-Ping Tan and Nor Fadilah Raja, (2010), Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene, Review, *Molecules*, 15, 959-987

Μετά την απορρόφησή του το λυκοπένιο μεταφέρεται σε διάφορα όργανα και διανέμεται στους ιστούς. Η κατανομή του λυκοπενίου διαφέρει σημαντικά στους διάφορους ιστούς υποδηλώνοντας μοναδικές βιολογικές επιδράσεις σε κάποιους από αυτούς και σε άλλους όχι. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις λυκοπενίου βρίσκονται

στους όρχεις, τα επινεφρίδια, το ήπαρ και τον προστάτη<sup>[53]</sup>. Το ήπαρ βρέθηκε να είναι η σημαντικότερη περιοχή συσσώρευσης του λυκοπενίου αλλά σημαντικά ποσά βρίσκονται και στον πνεύμονα, τον ορό και τους μαστικούς αδένες. Πολλά εργαστήρια έχουν καταγράψει παρόμοια κατανομή λυκοπενίου στους ιστούς<sup>[59]</sup>.

Στον πίνακα 10 παρουσιάζονται τα επίπεδα συγκέντρωσης λυκοπενίου στους διάφορους ιστούς. Το λυκοπένιο και τα προϊόντα της οξειδωσής του είναι παρόντα στο ανθρώπινο γάλα και τα άλλα σωματικά υγρά. Σημαντικές διαφορές παρατηρούνται μεταξύ ατόμων όσον αφορά στην συγκέντρωση καροτενοειδών στο ανθρώπινο γάλα συμπεριλαμβανομένου του β-καροτενίου, α-καροτενίου, λυκοπενίου, β-κρυπτοξανθίνης και λουτεΐνης. Σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση λυκοπενίου έχουν παρατηρηθεί μεταξύ βρεφών που έχουν θηλάσει και βρεφών που τρέφονταν με φόρμουλα. Τα επίπεδα συγκέντρωσης λυκοπενίου πλάσματος σε βρέφη που θηλάζουν υπήρξαν σημαντικά μεγαλύτερα σε 2 εβδομάδες από την γέννηση. Δεν ανιχνεύθηκαν ποσότητες λυκοπενίου στο πλάσμα των μωρών που τρέφονταν με φόρμουλα. Σε μία άλλη μελέτη συγκρίθηκαν τα επίπεδα συγκέντρωσης λυκοπενίου στο μητρικό πλάσμα και το γάλα, πριν και μετά από 3ήμερη διατροφική παρέμβαση με φρέσκια ή επεξεργασμένα ντομάτα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η κατανάλωση νωπών ή επεξεργασμένων προϊόντων με βάση τις ντομάτες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας αυξάνει σημαντικά το λυκοπένιο του μητρικού πλάσματος μέσα σε τρεις ημέρες<sup>[60]</sup>.

Ιστορικά το λυκοπένιο που καταναλώνεται μέσω φρούτων και λαχανικών θεωρείται ασφαλές για την υγεία. Διάφορες μελέτες διεξάγονται κατά καιρούς για την αξιολόγηση της ασφάλειας τόσο του φυσικού όσο και του συνθετικού λυκοπενίου. Σε μία μελέτη δοκιμάστηκαν σε ποντίκια 2 κρυσταλλικές μορφές λυκοπενίου, οι BASF lycopene 10 CWD και Lycop Vit 10%. Μετά από την λήψη των παραπάνω προϊόντων για 13 εβδομάδες σε επίπεδα πρόσληψης ως και 3000mg /kg ΣΒ/ημέρα δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10**  
**ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΥΚΟΠΕΝΙΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥΣ**  
**ΙΣΤΟΥΣ**

Λυκοπένιο Ιστού	(nmol/g υγρού βάρους)
Επινεφρίδια	1,90–21,60
Μαστοί	0,78
Κόλον	0,31
Νεφρός	0,15–0,62
Ήπαρ	1,28–5,72
Πνεύμων	0,22–0,57
Ωοθήκη	0,3
Πάγκρεας	0,7
Προστάτης	0,8
Δέρμα	0,42
Στομάχι	0,2
Όρχεις	4,34–21,36

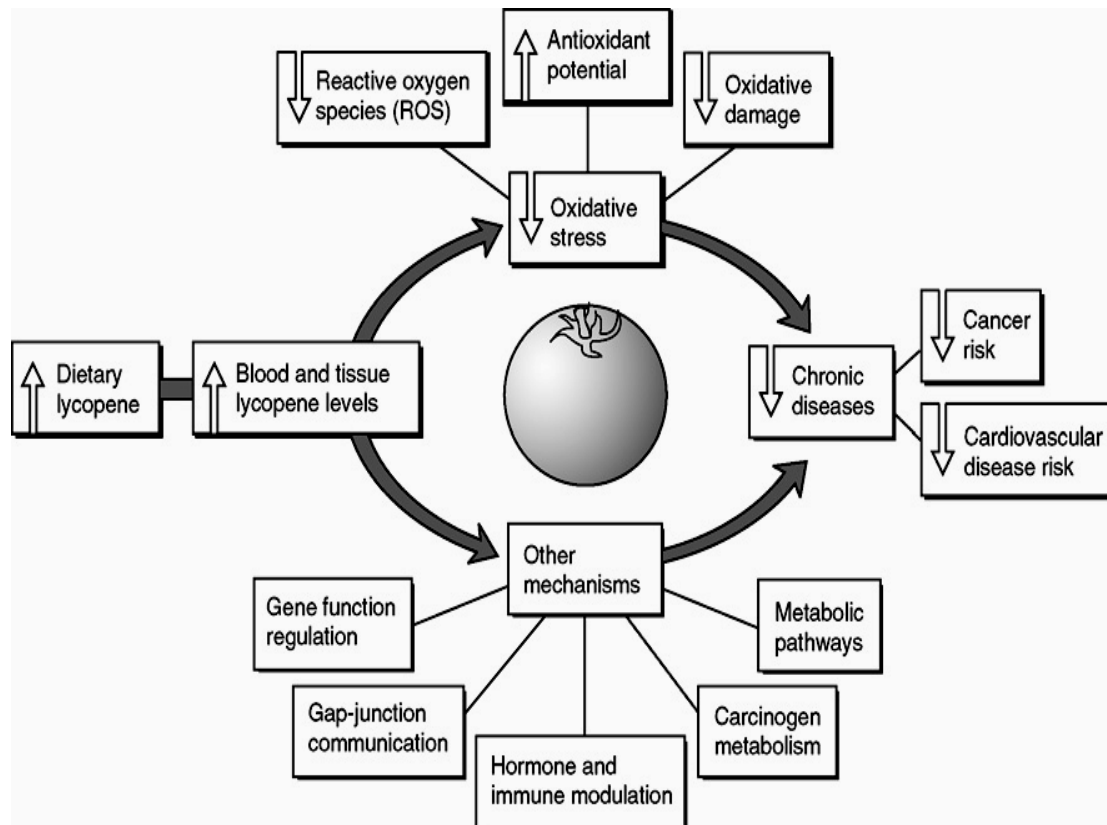
Πηγή: A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, *Advances in Food and Nutrition Research*, Volume 51, 2006, Pages 99-164

Το λυκοπένιο που προήλθε από ένα μύκητα (*Blakeslea trispos*) που βρίσκεται στο ηλιέλαιο σε συγκεντρώσεις 20% W/W, μελετήθηκε για υποχρόνια τοξικότητα σε συγκεντρώσεις 0%, 0,25%, 0,50%, 1% σε αρουραίους για 90 ημέρες. Δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας από το λυκοπένιο σε πρόσληψη επιπέδων έως και 1% όπως παρατηρήθηκε τελικά (1% είναι η υψηλότερη πρόσληψη που έχει δοκιμαστεί). Οι McClain and Bausch (2003) δημοσίευσαν μία περίληψη από πρόσθετες μελέτες χρησιμοποιώντας συνθετικό λυκοπένιο. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογενείς επιδράσεις σε 2 γενιές μελετούμενων αρουραίων. Η εναπόθεση λυκοπενίου στο ήπαρ, το πλάσμα, και άλλους ιστούς δεν έχει δυσμενείς επιδράσεις. Το κόκκινο χρώμα του δέρματος που σχετίζεται με την υψηλή πρόσληψη λυκοπενίου εξαφανίστηκε μετά από 3 εβδομάδες πράγμα που δείχνει την αναστρεψιμότητα αυτής της επίδρασης<sup>[53]</sup>.

### 3.5 Βιολογικές δράσεις λυκοπενίου

Πολλά από τα καροτενοειδή μόρια αποτελούν πρόδρομες μορφές της βιταμίνης Α. Το λυκοπένιο λόγω της έλλειψης του β-ιονικού δακτυλίου, χάνει την συγκεκριμένη ιδιότητα και συνεπώς οι βιολογικές επιδράσεις του έχουν αποδοθεί σε μηχανισμούς διαφορετικούς από αυτούς που σχετίζονται με τις δράσεις της βιταμίνης Α. Δύο μεγάλες υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τους οξειδωτικούς και μη οξειδωτικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην αντιαθηρωματική και αντικαρκινική δραστηριότητα του λυκοπενίου. Οι μηχανισμοί που εξηγούν τον ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη των χρόνιων παθήσεων συνοψίζονται στην εικόνα 15.

**Εικόνα 15: Προτεινόμενοι μηχανισμοί του βιολογικού ρόλου του λυκοπενίου έναντι των χρόνιων παθήσεων**



Πηγή: A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, Advances in Food and Nutrition Research, Volume 51, 2006, Pages 99-164

### 3.5.1 Οξειδωτικές δράσεις

Οι Heber και Lu (2002) και οι Wertz et al (2004) παρείχαν μία ανασκόπηση εφ' όλης της ύλης σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης του λυκοπενίου. Οι αντιοξειδωτικές του ιδιότητες είναι αυτές που αποτελούν το επίκεντρο της έρευνας όσον αφορά στις βιολογικές του επιπτώσεις. Έχει δειχθεί, ότι η διαιτητική πρόσληψη λυκοπενίου αυξάνει τα επίπεδα συγκέντρωσης του στην κυκλοφορία του αίματος και τους ιστούς. Ενεργώντας ως αντιοξειδωτικό, παγιδεύει τις ROS και μειώνει το οξειδωτικό στρες και τις βλάβες σε κυτταρικά συστατικά όπως λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA.

Εφόσον οι οξειδωτικές βλάβες των βιομορίων ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων όπως καρδιαγγειακά, καρκίνο και οστεοπόρωση, το λυκοπένιο ως ισχυρό αντιοξειδωτικό συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου των ασθενειών αυτών. Στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται: η αναστολή σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα -I (IGF-I), έκφρασης της ιντερλευκίνης 6 (IL6), σηματοδότησης ανδρογόνων, βελτίωσης GJC, επαγωγής φάσης II των ενζύμων του μεταβολισμού των φαρμάκων και γονιδίων αντιοξειδωτικής άμυνας, βελτίωσης της ανοσολογικής απάντησης. Η GJC μεταξύ των κυττάρων είναι ένας από τους προστατευτικούς μηχανισμούς που σχετίζεται με την πρόληψη του καρκίνου. Η αντικαρκινική επίδραση του λυκοπενίου ενδέχεται να οφείλεται στην ρύθμιση της GJC όπως φαίνεται από ινοβλάστες ποντικών σε μελέτες. Οι Aust et al (2003) ανέφεραν ότι το προϊόν οξείδωσης του λυκοπενίου 2,7,11-1,14 dial διέγειρε την GJC στα επιθηλιακά κύτταρα (WDF344) του ήπατος ποντικού<sup>[53]</sup>.

Επιπλέον, σημαντικός είναι ο ρόλος του λυκοπενίου στην προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από λιπιδική υπεροξείδωση εξουδετερώνοντας ρίζες OH, καθώς και μέσω της δέσμευσής του στο DNA προωθώντας περαιτέρω προστασία πέραν της αντιοξειδωτικής. Επίσης το λυκοπένιο φαίνεται ότι διεγείρει και αντιοξειδωτικά ένζυμα σαν τη δισμουτάση του σουπεροξειδίου, την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καθώς και παρεμποδίζει την δράση του υπεροξειδίου του υδρογόνου το οποίο προκαλεί λιπιδική υπεροξείδωση και τροποποίηση στα μόρια των λιποπρωτεϊνών. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το λυκοπένιο ασκεί τις παραπάνω αντιοξειδωτικές δράσεις in vivo δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί<sup>[61]</sup>.

Είναι γνωστό ότι το λυκοπένιο εμποδίζει την δράση της σισπλαστίνης (χημειοθεραπευτικό) που επάγει την λιπιδική υπεροξείδωση σε μελέτες με αρουραίους. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα καροτενοειδή απαλείφουν τα μονήρη μόρια O<sub>2</sub> (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) λειτουργούν ως εξής: κατά τη διαδικασία απαλοιφής <sup>1</sup>O<sub>2</sub>

ενέργεια μεταφέρεται από το  $^1\text{O}_2$  στο μόριο του λυκοπενίου. Η παγίδευση των άλλων ROS, OH,  $\text{NO}_2$ , ή υπεροξεινιτρικού (peroxynitrite) οδηγεί σε οξειδωτική αναστολή (oxidative breakdown). Με αυτόν τον τρόπο το λυκοπένιο μπορεί να προστατεύσει *in vivo* από την οξείδωση λιπίδια, πρωτεΐνες και το μόριο του DNA<sup>[62]</sup>.

Η επίδραση του λυκοπενίου σε προκαλούμενο από σίδηρο οξειδωτικό στρες έχει μελετηθεί από τους Matow, Di Mascio και Medeiros (2000). Τα κύτταρα μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων λυκοπενίου έδειξαν 86% μείωση στα ενεργοποιημένα συστατικά του θειουβαρβιτουρικού οξέος (thiobarbituric acid-reactive substances-TBARS) και 77% μείωση στα επίπεδα 8-oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanosine (8-oxodGuo) υποδηλώνοντας μείωση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και της οξείδωσης DNA αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το λυκοπένιο έχει προστατευτική επίδραση επί της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και των οξειδωτικών βλαβών του DNA σε κυτταρική καλλιέργεια, αποδεικνύοντας τον προστατευτικό του ρόλο έναντι της παραγωγής όγκων που σχετίζονται με τις οξειδωτικές βλάβες<sup>[63]</sup>.

Σε μία διαφορετική μελέτη οι Chau και Park (2004) έδειξαν ότι το λυκοπένιο και άλλα καροτενοειδή (που δεν αποτελούν πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης A) προκαλούν ενίσχυση του ανοσοποιητικού στα ζώα<sup>[53]</sup>. Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις προερχόμενες από επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες σε ζώα για τον χημειοπροστατευτικό ρόλο του λυκοπενίου, οι υπεύθυνοι βιοχημικοί μηχανισμοί για τις ευεργετικές αυτές επιδράσεις δεν έχουν πλήρως καθοριστεί. Πολλές αναφορές έχουν δείξει ότι οι μεταβολίτες του λυκοπενίου και των καροτενοειδών γενικότερα μπορούν και διαθέτουν περισσότερη ή λιγότερη δραστηριότητα από το ίδιο καθαυτό το λυκοπένιο ή επιδεικνύουν μία ανεξάρτητη δραστηριότητα<sup>[64]</sup>.

Για τον προσδιορισμό των δεδομένων που υποστηρίζουν την πρόταση ότι το λυκοπένιο αποτελεί ένα *in vivo* αντιοξειδωτικό συστατικό, χρησιμοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση από το Pubmed με όρους αναζήτησης "λυκοπένιο και αντιοξειδωτικά". Σε πολλές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν εκχυλίσματα λυκοπενίου (κυρίως από ντομάτα) τα οποία περιείχαν και πρόσθετα συστατικά. Οι έρευνες αυτές μελετήθηκαν ξεχωριστά από εκείνες όπου χρησιμοποιήθηκε "καθαρό" λυκοπένιο. Επίσης, χωρίστηκαν οι μελέτες σε ζώα από αυτές που αφορούσαν σε ανθρώπους. Συνολικά οι τελευταίες ήταν περισσότερο υποστηρικτικές προς την αντιοξειδωτική δράση του λυκοπενίου. Παρόλαυτά γενικά υπάρχει έλλειψη υποστηρικτικών στοιχείων, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο ισχυρισμός ότι το λυκοπένιο

αποτελεί *in vivo* αντιοξειδωτικό δεν είναι πειστικός. Καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες, ιδιαίτερα σε ανθρώπους, απαιτούνται για να διευκρινιστεί περαιτέρω αυτός ο μηχανισμός<sup>[65]</sup>.

Για την καλύτερη κατανόηση των ευεργετικών βιολογικών δραστηριοτήτων του λυκοπενίου που αφορά στην πρόληψη του καρκίνου, είναι απαραίτητη η γνώση για τον μεταβολισμό του. Ειδικότερα η ταυτοποίηση των μεταβολιτών του και τα προϊόντα οξείδωσης *in vivo*, καθώς και η αλληλεπίδραση λυκοπενίου/καπνίσματος/λήψης αλκοόλ παραμένει ένα ζωτικό βήμα προς την κατεύθυνση καλύτερης κατανόησης της δράσης του. Ένα σημαντικό ερώτημα που παραμένει αναπάντητο είναι αν οι επιδράσεις του λυκοπενίου σε κυτταρικές λειτουργίες είναι αποτέλεσμα άμεσης δράσης του ίδιου καθατού του λυκοπενίου ή των παραγώγων του. Περισσότερη έρευνα απαιτείται σαφώς για να καθοριστούν και να χαρακτηριστούν πρόσθετοι μεταβολίτες και οι βιολογικές τους δράσεις. Αυτό θα παρέχει δυνητικά ανεκτίμητα οράματα σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς των επιδράσεων του λυκοπενίου σε ανθρώπους, ιδιαίτερα όσον αφορά στην πρόληψη του καρκίνου<sup>[64]</sup>.

### **3.5.2 Μη οξειδωτικές δράσεις<sup>[65]</sup>**

Αν και υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου, οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης που σχετίζονται ή μη με τις αντιοξειδωτικές του λειτουργίες, έχουν λάβει ιδιαίτερης προσοχής της έρευνας. Μία μελέτη σε ανθρώπους και έξι μελέτες σε ζώα υπέδειξαν ότι το λυκοπένιο επάγει την απόπτωση καρκινικών κυττάρων. Σε αντίθεση μία μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι το λυκοπένιο μειώνει τον ρυθμό απόπτωσης. Τελικά ο πρώτος ισχυρισμός φαίνεται να ισχύει περισσότερο από ότι προκύπτει από τα λιγοστά στοιχεία της έρευνας. Διαφορετικές μελέτες υποδεικνύουν ότι αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο και επομένως μειώνει και την κυτταρική ανάπτυξη.

Αρκετές έρευνες έχουν επίσης υποδείξει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ του άξονα αυξητικού παράγοντα (IGF-1) (παρόμοιος της ινσουλίνης) και εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Τα δεδομένα που έχουν προκύψει από την έρευνα γενικότερα όμως είναι ανάμεικτα σε σχέση με την επίδραση του λυκοπενίου στον άξονα IGF-1. Συνολικά, υπάρχουν και στοιχεία μελετών *in vivo* που στηρίζουν ότι το λυκοπένιο συμβάλλει στην αύξηση στην επικοινωνία των κυττάρων μέσω δεσμοσωμάτων. Τρεις *in vivo* μελέτες σε ανθρώπους από την άλλη δείχνουν ότι το

λυκοπένιο μειώνει την οιστρογονική δραστηριότητα. Τα αποδεικτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση των οιστρογόνων ή/και της δραστηριότητάς τους. Ένας άλλος ισχυρισμός είναι ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σχετίζεται με το status ανδρογόνων και το λυκοπένιο μπορεί να ρυθμίσει τον μεταβολισμό τους.

Ένας διαφορετικός επίσης πιθανός μη οξειδωτικός μηχανισμός δράσης είναι ότι το λυκοπένιο επάγει την δράση ενζύμων αποτοξίνωσης. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες ακόμα, δείχνουν ότι το λυκοπένιο μειώνει τον δείκτη φλεγμονής της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Σε υγιή άτομα σε 1 μελέτη αναφέρθηκε μείωση της συγκέντρωσης της CRP ενώ 2 άλλες ανέφεραν ότι ο ισχυρισμός δεν ισχύει. Τα στοιχεία in vivo που υπάρχουν είναι λιγοστά σε σχέση με αυτό, κι επομένως θεωρείται ότι τα δεδομένα της έρευνας που υποστηρίζουν μείωση της CRP είναι ανεπαρκή.

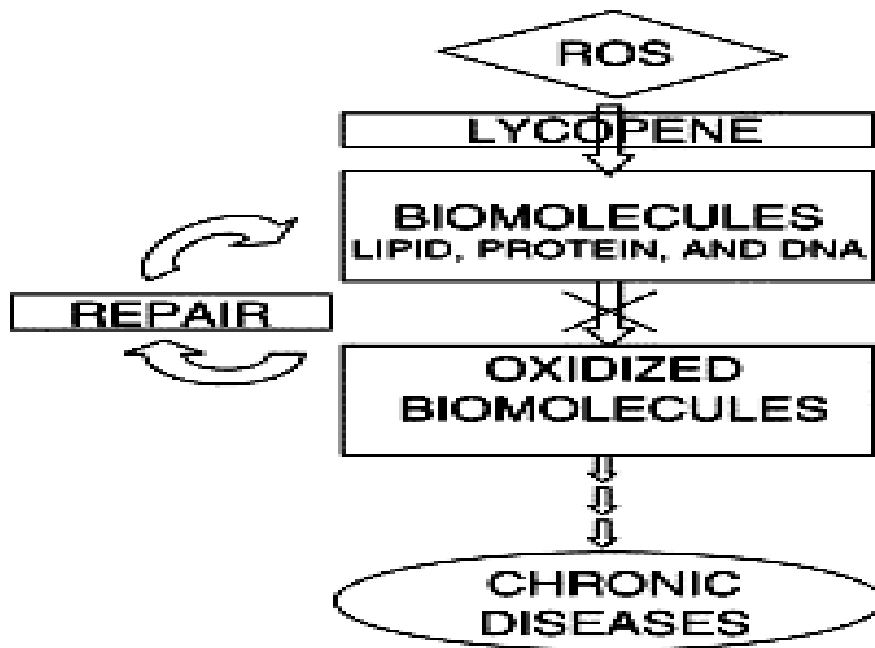
Επίσης έχει μελετηθεί καθώς και αποδειχθεί ότι το λυκοπένιο περιορίζει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Τελευταία υποδεικνύεται ακόμα και ότι το λυκοπένιο δρα ως υποχοληστερολαιμικός παράγοντας. Τα στοιχεία in vivo που στηρίζουν την πρόταση ότι μειώνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών βελτιώνοντας το χοληστερολαιμικό προφίλ είναι ελάχιστα. Συνολικά οι μηχανισμοί με την μεγαλύτερη in vivo υποστήριξη περιλαμβάνουν την μείωση των ανδρογόνων και την απόπτωση των κυττάρων. Ωστόσο ο αριθμός των μελετών που έχουν εξετάσει τις βιοχημικές επιπτώσεις του λυκοπενίου είναι περιορισμένος αρκετά. Οι μελέτες υστερούν σε in vivo δοκιμές για να υποστηρίξουν τα ευρήματά τους και ως εκ τούτου χρειάζεται κόπος για να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί δράσης του λυκοπενίου.

### **3.6 Λυκοπένιο και χρόνια νοσήματα**

Οι επιδράσεις του λυκοπενίου στις χρόνιες νόσους έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές. Οι προστατευτικές του επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε νόσους όπως το οξειδωτικό στρες, τα καρδιαγγειακά, η υπέρταση, ο καρκίνος και ο διαβήτης. Ωστόσο, εξακολουθούν να μην υπάρχουν πειστικά αποτελέσματα από τις αναφερόμενες μελέτες σχετικά με το ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη των ασθενειών αυτών. Οι έρευνες παραμένουν ακόμη σε εξέλιξη. Η υπόθεση που διατυπώθηκε από τους επιστήμονες σχετικά με το οξειδωτικό στρες, τα αντιοξειδωτικά συστατικά και τα χρόνια νοσήματα φαίνεται στο σχήμα 3.



**Σχήμα 3: Λυκοπένιο και πρόληψη χρόνιων παθήσεων**



Πηγή: A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, *Advances in Food and Nutrition Research*, Volume 51, 2006, Pages 99-164

### 3.6.1 Λυκοπένιο και καρκίνος

Ο καρκίνος αποτελεί την 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου παγκοσμίως. Οι διατροφικοί παράγοντες έχειδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων όπως ο καρκίνος. Για παράδειγμα μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διάφορων τύπων καρκίνου. Στο παρελθόν έχει εκτιμηθεί ότι σχεδόν το 1/3 των θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί με τροποποίηση της διαίτας. Τα αντιοξειδωτικά (πχ καροτενοειδή) επιδρούν στην πρόληψη του καρκίνου μειώνοντας το οξειδωτικό στρες που εμπλέκεται στην ανάπτυξή του.

Η αντικαρκινική δράση του λυκοπενίου έχει αποδειχθεί σε προπλάσματα όγκων *in vitro* και *in vivo*. Τα αποτελέσματα προηγούμενων παρατηρητικών μελετών υποδεικνύουν ότι η σχέση των επιπέδων λυκοπενίου του ορού, είναι ισχυρότερη με τον καρκίνο του προστάτη. Εκτός από τον καρκίνο του προστάτη, οι ισχυρότερες ενδείξεις για αρνητική συσχέτιση αφορούν στον καρκίνο στομάχου και παχέος εντέρου. Επιπλέον υπάρχουν στοιχεία της έρευνας που αναφέρονται στον προστατευτικό ρόλο του λυκοπενίου στον καρκίνο του παγκρέατος και της στοματικής κοιλότητας. Παρόλαυτά οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν

υποστηρίχθηκαν από τις προοπτικές μελέτες για τους καρκίνους στομάχου, παχέος εντέρου και πνεύμονα. Κάποιες προηγούμενες έρευνες δεν βρήκαν συσχέτιση της δράσης του λυκοπενίου και των καρκίνων πνεύμονα και παχέος εντέρου. Μία διαφορετική ανασκόπηση της έρευνας δεν βρήκε επίσης κανένα αξιόπιστο στοιχείο σχετικά με τα επίπεδα λυκοπενίου του ορού και μείωσης του κινδύνου για καρκίνο.

Μία πρόσφατη μελέτη πρότεινε ότι υπάρχει ισχυρή προστατευτική επίδραση της πρόσληψης λυκοπενίου και των καρκίνων στομάχου και παχέος εντέρου, και χαμηλότερη επίδραση σε καρκίνους παγκρέατος και στοματικής κοιλότητας. Επιπλέον υψηλότερες συγκεντρώσεις λυκοπενίου στο πλάσμα σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο θανάτου που προκλήθηκε από καρκίνο. Η Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δεν βρήκε αξιόπιστα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη λυκοπενίου ή ντομάτας σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, παχέος εντέρου, τραχήλου της μήτρας, στομάχου, μαστού, ωοθηκών, ενδομητρίου και παγκρέατος<sup>[66]</sup>.

Το λυκοπένιο έχει σημαντικά αναστρέψει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του ανθρώπινου παχέος εντέρου, της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, της ερυθρολευχαιμίας και κυτταρικών σειρών του λεμφώματος Burkitt<sup>[68]</sup>. Μετά από έρευνες φαίνεται ότι το λυκοπένιο επάγει την απόπτωση καρκινικών κυττάρων του προστάτη σε σχέση με οποιεσδήποτε άλλες κυτταρικές σειρές που έχουν μελετηθεί ως σήμερα. Λίγες είναι οι μελέτες σε ζώα που σχετίζονται με τον χημειοπροστατευτικό ρόλο του λυκοπενίου σε διάφορους τύπους καρκίνου εκτός του προστάτη. Οι Liu et al χρησιμοποίησαν κουνάβια και τα εξέθεσαν σε καπνό του τσιγάρου. Η χορήγηση συμπληρωμάτων λυκοπενίου μείωσε τις επαγόμενες από τον καπνό μεταβολές στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό<sup>[69]</sup>. Επιπλέον οι Gitenay et al μελέτησαν αρουραίους με ανεπάρκεια σε βιταμίνη E, για να δείξουν ότι το λυκοπένιο μειώνει τους δείκτες του οξειδωτικού στρες όπως τα TBARS και αυξάνει τα επίπεδα κυτταροπροστατευτικών ενζύμων (που βοηθούν στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες) όπως η δισμουτάση του σουπεροξειδίου<sup>[67]</sup>.

Τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 11 μελετών ασθενών μαρτύρων και 10 προοπτικών, ανέφεραν μία κατά 10% έως 20% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, αλλά αυτή η επίδραση ήταν περιορισμένη, ιδίως σε επίπεδα πρόσληψης ντομάτας πάνω από 200 g/ημέρα. Οι Seren et al. πρότειναν κατά την επανεξέταση ότι η σχέση μεταξύ μειωμένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου και πρόσληψης ντομάτας-προϊόντων ντομάτας και επιπέδων λυκοπενίου στο αίμα, είναι

ισχυρότερη για τον καρκίνο του προστάτη<sup>[71]</sup>. Η FDA έχει βρει περιορισμένα αξιόπιστα αποδεικτικά στοιχεία για την σχέση πρόσληψης ντομάτας (αλλά όχι και της πρόσληψης λυκοπενίου) και τον μειωμένο κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη.

Ωστόσο, εάν υπάρχει δυνητική επίδραση του λυκοπενίου στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη, και αυτή ορίζεται από ένα όριο, μελέτες που χρησιμοποίησαν μεγάλη κατανάλωση ντομάτας ή υψηλές συγκεντρώσεις λυκοπενίου στο αίμα θα μπορούσαν να έχουν χάσει ένα τέτοιο αποτέλεσμα.

Η προστασία του DNA και των μεμβρανών από οξειδωτική βλάβη μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα στην πρόληψη των καρκίνων. Το λυκοπένιο αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του καρκίνου, ενισχύει την διαφοροποίηση των κυττάρων, διατηρεί την μεσοκυττάρια επικοινωνία, και αλληλεπιδρά με αυξητικούς παράγοντες ή επηρεάζει την καρκινογένεση με άλλους μηχανισμούς. Η προληπτική επίδραση του λυκοπενίου στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων έχει αποδειχθεί σε μελέτες με ανθρώπινες κυτταροκαλλιέργειες. Στις μελέτες αυτές, η συγκέντρωση του λυκοπενίου σε μέση κυτταροκαλλιέργεια ήταν πάνω από το φινλανδικό εύρος τιμών αναφοράς (εύρος τιμών αναφοράς για το λυκοπένιο στον ορό 0,90 mmol / L). Ωστόσο, σε προηγούμενη μελέτη *in vitro*, η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μειώθηκε κατά 20% σε συγκέντρωση 0,20 mmol / L λυκοπενίου. Οι Karppi et al. (2009), σε συγκεντρώσεις πάνω από 0,19 mmol / L λυκοπενίου στον ορό απέδειξαν μείωση του κινδύνου της ανάπτυξης των όγκων σε όλες τις περιοχές, εκτός του προστάτη.

Για τα περισσότερα θρεπτικά συστατικά, τα οφέλη για την πρόληψη των χρόνιων νόσων κυρίως επιτυγχάνονται με μία ορισμένη ποσότητα, και υψηλότερη πρόσληψη έχει μόνο μια μικρή πρόσθετη επίδραση<sup>[66]</sup>.

### **3.6.2 Λυκοπένιο και καρκίνος του προστάτη**

Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες υπέδειξαν τον προστατευτικό ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη κακοηθειών και ιδιαίτερα του καρκίνου του προστάτη. Αρχικά μιν, έχουν καθοριστεί οι αντιοξειδωτικές ικανότητες του λυκοπενίου. Ως εκ τούτου διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ασκεί αντικαρκινικό ρόλο, λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων λυκοπενίου στον ορό κάποιων ατόμων και τον πιθανό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην ανάπτυξη και την εξέλιξη καρκίνου. Από την άλλη, ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι η υψηλή διαιτητική πρόσληψη λυκοπενίου, ειδικά

από προϊόντα ντομάτας, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου προστάτη. Η παραπάνω πρόταση ωστόσο δεν υποστηρίζεται από όλες τις μελέτες<sup>[72]</sup>.

Τα υποστηρικτικά στοιχεία για τον ρόλο του λυκοπενίου προέρχονται από επιδημιολογικές και ιστολογικές μελέτες, μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους. Οι Kotake-Nasra et al. (2001) αξιολόγησαν τις επιδράσεις διάφορων καροτενοειδών (συμπεριλαμβανομένου του λυκοπενίου), στην βιωσιμότητα 3 καρκινικών κυτταρικών σειρών του ανθρώπινου προστάτη PC-3, DU145, και LNCaP. Βρέθηκε έπειτα ότι η βιωσιμότητά τους μειώθηκε σημαντικά, εξαιτίας της παρουσίας του λυκοπενίου και άλλων καροτενοειδών στα τρόφιμα<sup>[73]</sup>.

Οι Kim et al. (2002) μέτρησαν την επίδραση του λυκοπενίου στον πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων του προστάτη LNCaP σε καλλιέργεια. Το λυκοπένιο σε συγκεντρώσεις  $10^{-6}$  and  $10^{-5}$  M μείωσε σημαντικά την ανάπτυξη των LNCaP κυττάρων μετά από 48, 72, και 96 ώρες επώασης στα 24.5–42.8%. Σε μία επόμενη μελέτη, οι συγγραφείς διεύρυναν το εύρος συγκέντρωσης του εξεταζόμενου λυκοπενίου σε  $10^{-9}$  και  $10^{-7}$  M. Μία μείωση της ανάπτυξης των κυττάρων εξαρτώμενη από την δόση παρατηρήθηκε<sup>[74]</sup>.

Σε μία ανασκόπηση οι Heber και Lu (2002), επισήμαναν ότι το λυκοπένιο σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του προστάτη, παρεμβαίνοντας στην σηματοδότηση του υποδοχέα του παράγοντα ανάπτυξης και του κύκλου ανάπτυξης, χωρίς να αναφερθούν τοξικές επιδράσεις ή κυτταρική απόπτωση<sup>[75]</sup>.

Σε μία *in vivo* μελέτη, άνδρες με εγκατεστημένο αδenoκαρκίνωμα προστάτη κατανάλωσαν ζυμαρικά με σάλτσα ντομάτας που παρείχαν 30mg λυκοπενίου την ημέρα για 3 εβδομάδες. Οι βιοψία των κυττάρων ιστών προστάτη κατά την έναρξη αλλά και μετά την παρέμβαση, έδειξε σημαντική μείωση στις βλάβες του DNA<sup>[76]</sup>.

Σε μία άλλη μελέτη οι Boileau et al. <sup>[77]</sup>, το 2003 αξιολόγησαν τις επιδράσεις σκόνης ντομάτας (13 mg λυκοπένιο/ kg diet), σταγόνων λυκοπενίου (161 mg λυκοπένιο/ kg diet), και σταγόνων «ελέγχου» (0 mg λυκοπένιο/ kg diet) στον καρκίνο του προστάτη στους αρουραίους. Τα αποτελέσματα έδειξαν τελικά ότι η κατανάλωση σκόνης ντομάτας ανέστειλε την καρκινογένεση, αλλά δεν συνέβη το ίδιο με το λυκοπένιο. Με βάση την παρατήρηση αυτή οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι τα προϊόντα ντομάτας περιέχουν πρόσθετα συστατικά που τροποποιούν την καρκινογένεση στον προστάτη.

Παρά το γεγονός ότι το λυκοπένιο σε κυτταρικές καλλιέργειες και μελέτες σε ζώα φαίνεται να είναι ένα βιοενεργό συστατικό, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μιας συνεργιστικής δράσης με άλλα φυτοχημικά στην τομάτα, ειδικά γλυκοαλκαλοειδή (τοματίνη), φαινολικές ενώσεις (quercetin, kaempferol, ναριγκενίνη και χλωρογενικό οξύ), σαλικυλικά, και τα καροτενοειδή εκτός του λυκοπενίου. Ο πιθανός προληπτικός ρόλος του λυκοπενίου στη μείωση της συχνότητας χρόνιων ασθενειών (καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορες μορφές καρκίνου), έχει εξεταστεί σε ολοκληρωμένες ανασκοπήσεις της έρευνας, και το λυκοπένιο περιλαμβάνεται μεταξύ των ελπιδοφόρων χημειοπροφυλακτικών διατροφικών ουσιών<sup>[82]</sup>.

Πρόσφατα, οι πολλαπλοί τρόποι δράσης του λυκοπενίου στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη, συζητήθηκαν σε μια εξαιρετική ανασκόπηση <sup>[83]</sup>, στην οποία τονίζεται η αναστολή της φλεγμονής, η σηματοδότηση τοπικών ανδρογόνων, τα πολλαπλά επίπεδα της αντιοξειδωτικής άμυνας, και η μείωση πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη, που συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας του προστάτη.

Προοπτικές μελέτες ασθενών μαρτύρων και μετα-ανάλυση παρατηρητικών μελετών διατύπωσαν την υπόθεση ότι τα προϊόντα ντομάτας παίζουν κάποιο ρόλο στον καρκίνο προστάτη. (Kirsh et al., 2006) <sup>[78]</sup>. Το λυκοπένιο επίσης έχει δειχθεί ότι είναι παρόν στον προστάτη σε υψηλές συγκεντρώσεις. Αυτό το εύρημα στηρίζει την πρόταση ότι ασκεί επίπτωση στην βιολογία του προστάτη (Khachik et al., 2002)<sup>[79]</sup>.

Πρόσφατες μελέτες σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν συμπληρώματα λυκοπενίου, εμπλουτισμένων προϊόντων ή προϊόντων με βάση τις τομάτες για αρκετές εβδομάδες πριν από τη ριζική προστατεκτομή, έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις λυκοπενίου στον προστάτη άλλαξαν ραγδαία, ανταποκρινόμενες στην διαιτητική πρόσληψη και προκάλεσαν αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων καθώς και διαμορφώσεις στο οξειδωτικό στρες και τους βιολογικούς δείκτες του όγκου. Είναι ασαφές κατά πόσον οι αποπτωτικές επιδράσεις οφείλονται στο ίδιο το λυκοπένιο ή κάποιο παραπροϊόν του<sup>[80]</sup>.

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οι Haseen et al., παρατήρησαν μία αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης λυκοπενίου και των επιπέδων PSA σε 6 μελέτες. Το λυκοπένιο οδήγησε σε μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο (πόνος, συμπτώματα από ουροδόχο σωλήνα) χωρίς εμφανή τοξικότητα ή δυσανεξία. Παρόλαυτά και πάλι τα διαθέσιμα στοιχεία ως σήμερα είναι ανεπαρκή

ώστε να καταλήξουν σε οριστικό συμπέρασμα<sup>[81]</sup>. Μία πολύ πρόσφατη μελέτη ασθενών μαρτύρων<sup>[84]</sup> εξέτασε την σχέση λυκοπενίου-καρκίνου του προστάτη και δεν βρήκε υποστηρικτικά αποτελέσματα.

Γενικά, το λυκοπένιο δρα μέσω διαφορετικών μηχανισμών που έχουν τη δυνατότητα να καθυστερούν συνεργιστικά την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου στα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη, για τη μείωση των βλαβών του DNA, και να βελτιώνουν την άμυνα στο οξειδωτικό στρες. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν πιθανές εξηγήσεις για το ότι το λυκοπένιο μπορεί να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Η σειρά των μοριακών γεγονότων, τα οποία ξεκινούν από το ότι το λυκοπένιο βρίσκεται στις κυτταρικές μεμβράνες και οδηγούν σε ρύθμιση των γονιδίων και κυτταρικές αλλαγές, θα πρέπει να καθοριστεί σε μελλοντικές μελέτες.[83]

### **3.6.3 Λυκοπένιο και καρδιαγγειακά νοσήματα**

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στις χώρες της Δύσης. Το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ασθένειας. Ειδικότερα η οξείδωση της LDL λιποπρωτεΐνης κατέχει βασικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών παθήσεων μέσω της έναρξης της διαδικασίας σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο των φυτοχημικών στην πρόληψη ορισμένων χρόνιων ασθενειών. Το λυκοπένιο, ένα καροτενοειδές με μεγάλη αντιοξειδωτική ικανότητα, έχει δειχθεί τόσο σε επιδημιολογικές μελέτες όσο και σε συμπληρωματικές ανθρώπινες δοκιμές ότι οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και διαιτητικές μελέτες παρέμβασης δεν παρέχουν σαφείς αποδείξεις της δράσης του λυκοπενίου στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Λίγες μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν διεξαχθεί για το λυκοπένιο και την επίδραση αυτού στην ΣΝ. Ένας αριθμός μελετών έχουν δείξει *in vitro* ότι το λυκοπένιο προστατεύει την LDL από την οξείδωση και καταστέλλει την σύνθεση χοληστερόλης. Παρόλαυτά η προβλεψιμότητα *in vitro* της οξείδωσης της LDL ως δείκτη αθηροσκλήρωσης έχει αμφισβητηθεί τα τελευταία χρόνια. Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν προτείνει ότι μία διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά οδηγεί σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Τα φρούτα και τα λαχανικά θεωρούνται καλές πηγές καροτενοειδών (και λυκοπενίου) των

κύριων υπεύθυνων συστατικών για τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτών των τροφών. Ιδιαίτερα η Μεσογειακή Διατροφή καθ' όλη πλούσια σε ντομάτες, προϊόντα ντομάτας, καροτενοειδή και λυκοπένιο, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ<sup>[85]</sup>.

Στη μελέτη του Physicians' Health οι Sesso et al βρήκαν σε 499 ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) συσχέτιση μεταξύ των υψηλών συγκεντρώσεων λυκοπενίου στο πλάσμα και χαμηλού κινδύνου εμφάνισης CVD. Στην έρευνα της CARDIA/YALTA οι Hozawa et al έδειξαν ότι τα καροτενοειδή του ορού (α-καροτένιο, β-καροτένιο, ζεαξανθίνη, λουτεΐνη, β-κρυπτοξανθίνη, λυκοπένιο) σχετίστηκαν με δείκτες φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Οι Lidebjer et al σε μία μελέτη ασθενών μαρτύρων, 139 συμμετεχόντων (39 με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, 50 με σταθερή στηθάγχη και 50 υγιών), κατέδειξαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα καροτενοειδών και στις 2 ομάδες ασθενών.

Η πολυκεντρική EURAMIC μελέτη ασθενών-μαρτύρων, αξιολόγησε την σχέση μεταξύ αντιοξειδωτικού status και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM). 1389 άτομα (662 ασθενείς και 717 μάρτυρες) προσλήφθηκαν από 10 ευρωπαϊκές χώρες για να μεγιστοποιηθεί η ποικιλία στην έκθεση. Τα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενώσεων στον λιπώδη ιστό αποτελούν καλύτερο δείκτη μακροχρόνιας έκθεσης στο οξειδωτικό στρες απ' ό,τι τα επίπεδα αντιοξειδωτικών στο αίμα. Η βιοψία δειγμάτων λιπώδους ιστού που λήφθηκαν αμέσως μετά το OEM αναλύθηκαν για τα διάφορα καροτενοειδή. Μετά από προσαρμογή για ένα εύρος διατροφικών μεταβλητών (ηλικία, BMI, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, κάπνισμα, υπέρταση και ιστορικό ασθeneίας) μόνο τα επίπεδα λυκοπενίου και όχι του β-καροτενίου βρέθηκε να χαρακτηρίζονται προστατευτικά. Η μελέτη έδειξε διαφορά στον λόγο πιθανοτήτων σε άτομα που δεν κάπνιζαν ποτέ (0,33), πρώην καπνιστές (0,41) και καπνιστές (0,63) υποστηρίζοντας την αντιοξειδωτική υπόθεση. Ομοίως οι Handelman et al έδειξαν ότι καπνιστές με χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων στο αίμα καροτενοειδών έχουν υψηλότερο κίνδυνο για μεταγενέστερο OEM.

Τα χαμηλά επίπεδα λυκοπενίου του αίματος βρέθηκε να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στη μελέτη που σύγκρινε Λιθουανούς και Σουηδούς με διαφορετικά ποσοστά θανάτου από ΣΝ. Ακόμα και σε μελέτη του Ιαπωνικού πληθυσμού (11.9 έτη παρακολούθησης) οι Ito et al βρήκαν σε 3,061 άτομα (1190 άνδρες και 1871 γυναίκες) μία σχέση μεταξύ χαμηλού κινδύνου θνησιμότητας από CVD και υψηλών τιμών καροτενοειδών στο αίμα (α,β καροτενίου, λυκοπενίου, συνολικών καροτενοειδών) <sup>[85]</sup>.

Οι Paola Palozza et al<sup>[86]</sup> σε μία ανασκόπηση το 2010 συνοψίζουν αρκετές *in vitro* μελέτες στις οποίες έχειδειχθεί ότι το λυκοπένιο επηρεάζει την αθηρωματική διαδικασία. Επίσης οι ίδιοι υπέδειξαν δυνητικούς μηχανισμούς δράσης με τους οποίους το λυκοπένιο εμποδίζει τις διάφορες φάσεις σχηματισμού και ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας *in vivo*. Αναφέρεται επίσης ότι το λυκοπένιο είναι σε θέση να περιορίσει τις βλάβες του ενδοθηλίου, να ελέγχει τον μεταβολισμό των λιπιδίων, την οξείδωση της LDL χοληστερόλης και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Παρά τις ελπιδοφόρες αναφορές είναι δύσκολο τη δεδομένη στιγμή να συνδεθούν άμεσα τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα με την ανθρώπινη φυσιολογία. Αυτό οφείλεται στην υδρόφοβη φύση του λυκοπενίου που το καθιστά αδιάλυτο σε υδατικά συστήματα και ως εκ τούτου δύσκολα διαθέσιμο σε κυτταρικές καλλιέργειες. Είναι σημαντικό, οι μελλοντικές μελέτες να χρησιμοποιούν μεθόδους μεταφοράς του λυκοπενίου στα κύτταρα έτσι ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα συγκέντρωσης του *in vivo* επιτυχώς. Διαφορετικά, είναι πιθανό τα αποτελέσματα από τις κυτταροκαλλιέργειες να οφείλονται σε άλλες ενώσεις από το λυκοπένιο ή σε συγγενείς μεταβολίτες. Από την άλλη πλευρά οι μελέτες *in vivo* που ασχολούνται με την σχέση λυκοπενίου αθηροσκληρωτικής διαδικασίας εκλείπουν. Οι έρευνες που εξετάζουν και δείχνουν τον ρόλο του λυκοπενίου και/ή των εκχυλισμάτων ντομάτας είναι λίγες και δεν υποστηρίζουν όλες τις αντιοξειδωτικές τους επιδράσεις.

Επιπλέον μία μελέτη έδειξε ήπια αλλά υποχοληστερολαιμική επίδραση των συμπληρωμάτων διατροφής λυκοπενίου. Για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου του λυκοπενίου στην αθηροσκλήρωση *in vivo*, πρέπει να αυξηθούν οι καλά σχεδιασμένες κλινικές και διατροφικές παρεμβατικές μελέτες για την δράση του στις διάφορες φάσεις αθηροσκλήρωσης. Αυτές οι μελέτες πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τις συνεργιστικές επιδράσεις στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης που προέρχονται από παράγωγα λυκοπενίου και όχι από το ίδιο καθαυτό το λυκοπένιο<sup>[86]</sup>.

Οι Oh Yoen Kima et al. μελέτησαν την σχέση λυκοπενίου του ορού με τον δείκτη αρτηριακής δυσκαμψίας (baPWV) και των δεικτών οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Η μελέτη υποστήριξε την ύπαρξη μίας αναστροφής ανεξάρτητης σχέσης μεταξύ κυκλοφορούντος λυκοπενίου και baPWV. Πρόσθετα η μειωμένη οξειδωτική τροποποίηση της LDL είναι ένας από τους μηχανισμούς που πιθανόν το λυκοπένιο μειώνει την αρτηριακή σκλήρυνση<sup>[87]</sup>.

Οι Karin Ried και Peter Faklera, σε μία μετα-ανάλυση παρεμβατικών μελετών, έρευνσαν τις βάσεις δεδομένων των PubMed and Cochrane, μεταξύ του



1955 και του Σεπτεμβρίου του 2010, για να ερευνήσουν την επίδραση του λυκοπενίου στα λιπίδια του αίματος και την αρτηριακή πίεση για ελάχιστο διάστημα 2 εβδομάδων. 12 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, ερευνήθηκαν για την επίδραση του λυκοπενίου στα λιπίδια του αίματος και 4 από αυτές εξετάστηκαν για την επίδρασή του στην πίεση του αίματος. Η μετα-ανάλυση στα λιπίδια του ορού έδειξε μία μείωση στα επίπεδα χοληστερόλης και αφορούσε στην ολική χοληστερόλη (mean change  $\pm$  SE:  $-7.55 \pm 6.15$  mg/dl;  $p = 0.02$ ) και την LDL χοληστερόλη (mean change  $\pm$  SE:  $-10.35 \pm 5.64$  mg/dl,  $p = 0.0003$ ) με προσλαμβανόμενη δόση λυκοπενίου  $\geq 25$  mg καθημερινά, ενώ η υποομάδα της μετα-ανάλυσης με μικρότερη δόση δεν έδειξε σημαντική μείωση. Η παραπάνω μετα-ανάλυση έδειξε τελικά ότι το λυκοπένιο σε δόσεις  $\geq 25$  mg ανά ημέρα μειώνει την LDL χοληστερόλη στο 10% περίπου, που είναι συγκρίσιμο με χαμηλή δόση στατινών σε ασθενείς με ελαφρώς αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης. Περισσότερη έρευνα απαιτείται για να μελετηθούν και να επιβεβαιωθούν οι ευεργετικές επιδράσεις<sup>[88]</sup>.

### 3.6.4 Λυκοπένιο και υπέρταση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση ή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα που επηρεάζει περίπου το 25% του ενήλικου πληθυσμού της Βόρειας Αμερικής. Είναι μία κατάσταση που σχετίζεται συνήθως με στένωση των αρτηριών. Η υπέρταση ονομάζεται αλλιώς «σιωπηλός δολοφόνος» επειδή δεν υπάρχουν συμπτώματα ώσπου ένα άτομο να εκδηλώσει μία μοιραία επιπλοκή. Αν και η ακριβής αιτία της υπέρτασης είναι άγνωστη, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες και καταστάσεις που μπορούν να συμβάλουν στην εμφάνισή της συμπεριλαμβανομένων γενετικών παραγόντων, οικογενειακού ιστορικού, παχυσαρκίας, καθιστικής ζωής, υπερβολικής πρόσληψης αλατιού, αλκοόλ, καπνίσματος, άγχους, ηλικίας, επιπέδων ορμονών, ανωμαλιών στο νευρικό και κυκλοφορικό σύστημα, δυσλειτουργίας των νεφρών καθώς και της περιεκτικότητας σε αλάτι και νερό στο σώμα. Το οξειδωτικό στρες έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της υπέρτασης.

Οι ROS που παράγονται ενδογενώς επηρεάζουν πολλαπλούς ιστούς μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν: συστολή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στο αγγειακό σύστημα, υπερτροφική αναδιαμόρφωση στα αιμοφόρα αγγεία και το μυοκάρδιο, επαναρρόφηση αλατιού και μειωμένη σπειραματική διήθηση στον νεφρό και αύξηση της επαγωγικής δραστηριότητας του συμπαθητικού από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Το ενδιαφέρον στρέφεται στην ικανότητα φυσικών

διατροφικών συστατικών που επιδρούν στην υπέρταση. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού έχειδειχθεί ότι ασκούν κάποιο ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Το λυκοπένιο λόγω των ισχυρών αντιοξειδωτικών δυνατοτήτων του έχει επίσης μελετηθεί για τις αντίστοιχες επιδράσεις του<sup>[53]</sup>.

Σε μία μελέτη των Moriel et al., το 2002, συγκρίθηκαν 11 άτομα με ήπια υπέρταση με 11 υγιή, για υδατο-λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά και συγκεντρώσεις παραγώγων μονοξειδίου του αζώτου στο πλάσμα. Μία σημαντική μείωση του λυκοπενίου του πλάσματος παρατηρήθηκε στους υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς. Ωστόσο δεν υπήρχαν διαφορές στις συγκεντρώσεις παραγώγων μονοξειδίου του αζώτου ανάμεσα στις 2 ομάδες. Η Υπέρταση και η δυσλειτουργία της λεμφικής κυκλοφορίας είναι συνδεδεμένες με την κίρρωση του ήπατος. Όταν οι ασθενείς με κίρρωση ήπατος συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες, σημαντική μείωση του λυκοπενίου στον ορό, άλλα και άλλων καροτενοειδών και αντιοξειδωτικών, παρατηρήθηκαν στους κίρρωτικούς ασθενείς.

Η δίαιτα DASH συνιστάται για την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η δίαιτα DASH σχεδιάστηκε για να δώσει επωφελή επίπεδα φυτικών ινών, καλίου, μαγνησίου, και ασβεστίου. Ως εκ τούτου περιέχει περισσότερα φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως σε σχέση με την δίαιτα ελέγχου σε μία μελέτη, και περιέχει υψηλότερο αριθμό αντιοξειδωτικών φυτοχημικών. Όταν η δίαιτα DASH συγκρίθηκε με τη δίαιτα ελέγχου, βρέθηκε να περιέχονται σ' αυτήν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λυκοπενίου και άλλων καροτενοειδών, πολυφαινόλες, φλαβονοειδή, φλαβονόνες και φλαβάνες. Οι ευεργετικές επιδράσεις αυτών των φυτοχημικών στη διαχείριση της πίεσης του αίματος είναι πλέον αναγνωρισμένες<sup>[53]</sup>.

Επίσης, άνδρες και γυναίκες με ήπια υπερχοληστερολαιμία και με υπέρταση σταδίου 1 έλαβαν 15 mg / ημέρα αντιοξειδωτικό εκχύλισμα λυκοπενίου βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μειωμένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo<sup>[89]</sup>.

Οι Karin Ried et al (2009) διερεύνησαν την επίδραση εκχυλίσματος ντομάτας στην πίεση του αίματος, και την αποδοχή του ως μια θεραπευτική επιλογή σε έναν υπερτασικό πληθυσμό. Η μελέτη δεν παρατήρησε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης<sup>[90]</sup>.

Οι Yechiel N. Engelhard et al., αξιολόγησαν την επίδραση εκχυλίσματος τομάτας στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 1, στις λιποπρωτεΐνες του ορού, ομοκυστεΐνης πλάσματος, και στο

οξειδωτικό στρες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 144 (SE F1.1) σε 134 mm Hg (SE F2, P β .001), και η διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 87,4 (SE F1.2) σε 83,4 mm Hg (SE F1.2, P β .05). Δεν υπάρχουν μεταβολές στην πίεση του αίματος όπως αποδείχθηκε κατά τη διάρκεια περιόδων με εικονικό φάρμακο. Μια βραχυπρόθεσμη θεραπεία με αντιοξειδωτικά πλούσια σε εκχύλισμα ντομάτας μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με υπέρταση Σταδίου 1<sup>[91]</sup>.

Η πρόσφατη μετα-ανάλυση των Karin Ried et al.<sup>[88]</sup>, της επίδρασης του λυκοπενίου στην συστολική πίεση έδειξε σημαντική μείωση της (mean systolic blood pressure change  $\pm$  SE:  $-5.60 \pm 5.26$  mm Hg,  $p = 0.04$ ). Περισσότερη έρευνα απαιτείται σαφώς για να επιβεβαιωθούν οι ευεργετικές επιδράσεις του καροτενοειδούς στην αρτηριακή πίεση.

### **3.6.5 Λυκοπένιο και υγεία των οστών**

Η οστεοπόρωση είναι μια σημαντική νόσος του μεταβολισμού των οστών, που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της οστεοπόρωσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) σχετίζεται με την ασθένεια αυτή. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει μερικές ευεργετικές επιδράσεις των αντιοξειδωτικών στην υγεία των οστών. Προς το παρόν δεν υπάρχουν αποτελέσματα όμως οι κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες διερευνούν τον ρόλο του λυκοπενίου στην απώλεια της οστικής μάζας και την οστεοπόρωση. Κυτταρικές μελέτες έχουν δείξει ότι το λυκοπένιο αναστέλλει την παραγωγή ROS και το σχηματισμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών [αναστέλλει την βασική και μέσω διέγερσης από την παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH οστεοκλαστική επαναρρόφηση, και τον σχηματισμό πολυ-πύρηνων οστεοκλαστών (Rao LG, 2003)<sup>[92]</sup>] και διεγείρει την δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης [επιδρά στην δραστηριότητα του δείκτη διαφοροποίησης της αλκαλικής φωσφατάσης σε περίπτωση απουσίας ή παρουσίας της δεξαμεθαζόνης ανάλογα με το στάδιο κυτταρικής διαφοροποίησης (Kim L, 2003)<sup>[93]</sup>] στους οστεοβλάστες. Τα στοιχεία αυτά, μαζί με τις γνωστές ευεργετικές επιδράσεις των αντιοξειδωτικών στις σχετιζόμενες με την ηλικία χρόνιες νόσους, υποδεικνύουν έντονα ότι το λυκοπένιο θα

ήταν επωφελές στη μείωση του κινδύνου της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας του.

Οι Rao et al. (2007) έδειξαν στην μελέτη τους, ότι η εκτιμώμενη πρόσληψη λυκοπενίου άμεσα και ουσιαστικά σχετίζεται με τα επίπεδα λυκοπενίου στον ορό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-60 ετών. Το πιο σημαντικό από τα δεδομένα τους επίσης έδειξε ότι οι γυναίκες με υψηλότερες συγκεντρώσεις λυκοπενίου του ορού παρουσίαζαν αντίστοιχα χαμηλότερη οξειδωση πρωτεϊνών και οστική επαναρρόφηση. Η μελέτη υποδηλώνει ότι το λυκοπένιο που καταναλώθηκε μέσω της καθημερινής διατροφής των συμμετεχόντων ήταν βιοδιαθέσιμο, και μπορούσε να έχει επίπτωση στην μείωση της απαναπορρόφησης των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μείωση αυτή της οστικής απαναπορρόφησης, θα μπορούσε να οφείλεται στην ικανότητα του λυκοπενίου να μειώνει το οξειδωτικό στρες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>[94]</sup>.

Όσον αφορά στην υγεία των οστών το λυκοπένιο μπορεί να αναστείλει την επαναρρόφηση μετάλλων αναστέλλοντας τον σχηματισμό οστεοκλαστών οι οποίοι αποτελούν πηγές παραγωγής ROS. Επίσης το λυκοπένιο διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των SaOS-2 κυττάρων που εμφανίζουν ιδιότητες οστεοβλαστών. Οι Yang et al. σε μελέτη διερεύνησαν αν μεμονωμένα καροτενοειδή του ορού συνδέονται με την οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι τελευταίες παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα λυκοπενίου στον ορό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου παρόλο που η διαιτητική πρόσληψη δεν διέφερε. Μελέτες in vitro αποδεικνύουν την διέγερση των οστεοβλαστών και την αναστολή των οστεοκλαστών με το λυκοπένιο. Η μελέτη αυτή υποστηρίζεται από μία διαφορετική στην Ιταλία, όπου μειωμένες συγκεντρώσεις καροτενοειδών και ρετινόλης στον ορό παρατηρήθηκαν σε διάφορες γυναίκες με οστεοπόρωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη έρευνα σε μετεμμηνοπαυσιακές Καναδέζες γυναίκες, η κατανάλωση λυκοπενίου συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (N-τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I)<sup>[95]</sup>.

Οι Mackinnon et al. θέλησαν να καθορίσουν τις επιδράσεις μίας περιορισμένης πρόσληψης λυκοπενίου από την δίαιτα στο οξειδωτικό στρες και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με την μελέτη 23 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρείχαν δείγματα αίματος για 1 μήνα όπου περιόρισαν την πρόσληψη σε λυκοπένιο. Τα δείγματα ορού αναλύθηκαν για καροτενοειδή, οξειδωτικές παραμέτρους, θειόλες και μαλονύλ-διαλδεύδη,

αντιοξειδωτικά ένζυμα δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD), καταλάση (CAT), και γλουταθειόνη υπεροξειδάσης (GPX), καθώς και δείκτες οστικού μεταβολισμού των οστών αλκαλικής φωσφατάσης και διασυνδεδεμένο N-τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NTX). Ο διατροφικός περιορισμός οδήγησε σε σημαντική μείωση του λυκοπενίου στον ορό ( $p < 0,0001$ ), της λουτεΐνης / ζεαξανθίνης ( $p < 0,01$ ), και  $\alpha$  - /  $\beta$ -καροτενίου ( $p < 0,05$ ). Η GPX ( $p < 0,01$ ), η οξείδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών αυξήθηκε (μη σημαντικά), ενώ η CAT και SOD σημείωσαν σημαντική πτώση ( $p < 0,05$  και  $p < 0,005$ , αντίστοιχα). Οι αλλαγές αυτές συνέπεσαν με σημαντικά αυξημένο NTX ( $p < 0,05$ ). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η καθημερινή κατανάλωση λυκοπενίου μπορεί να είναι σημαντική, δεδομένου ότι δρα ως αντιοξειδωτικό για την μείωση της επαναπορρόφησης των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μπορεί συνεπώς να είναι ευεργετική στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης<sup>[96]</sup>.

Οι Shivani Sahni et al, αξιολόγησαν τη συσχέτιση πρόσληψης μεμονωμένων καροτενοειδών και την επίπτωση κατάγματος ισχίου και οστεοπορωτικού κατάγματος εκτός σπονδυλικής στήλης. Τα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη λυκοπενίου είχαν χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου ( $p = 0,01$ ) και οστεοπορωτικού κατάγματος σπονδυλικής στήλης ( $p = 0,02$ ). Βρέθηκε ότι αυτοί που καταναλώνουν  $> 4,4$  μερίδες / εβδομάδα λυκοπενίου είχαν σημαντικά λιγότερα κατάγματα. Ομοίως, η συνολική πρόσληψη καροτενοειδών (23.711 mg/ημέρα) παρουσίασε μια προστατευτική επίδραση έναντι του κινδύνου κατάγματος του ισχίου. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την εξέταση αυτών των ενώσεων και σε άλλους πληθυσμούς. Η μελλοντική έρευνα καθίσταται απαραίτητη για την εξέταση της σχέσης μεταξύ συγκεκριμένων τροφών πλούσιων σε καροτενοειδή και καταγμάτων<sup>[97]</sup>.

### **3.6.6 Λυκοπένιο και ανδρική στειρότητα**

Η ελεγχόμενη παραγωγή ROS κατέχει ένα φυσιολογικό ρόλο στην λειτουργία των σπερματοζωαρίων, όπως η υπερδραστηριότητα του ακροσώματος. Αυξημένα επίπεδα ROS έχουν βρεθεί στο σπέρμα υπογόνιμων ανδρών και οδηγούν σε κατακερματισμό του DNA. Η ελαττωματική λειτουργία του σπέρματος αποτελεί την πιο κοινή αιτία ανδρικής υπογονιμότητας και δεν έχει βρεθεί θεραπεία ως σήμερα. Αυτό οφείλεται στην ελλιπή κατανόηση της φυσιολογικής και μη λειτουργίας του σπέρματος που οδηγεί σε ανδρική υπογονιμότητα. Η υπερβολική παραγωγή των ROS από παθολογικά σπερματοζωάρια που είναι αναμιγμένα με λευκοκύτταρα έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους λίγους παράγοντες που ευθύνονται για την ιδιοπαθή ανδρική υπογονιμότητα.

Το λυκοπένιο είναι παρόν σε υψηλή συγκέντρωση στους όρχεις, τον προστάτη και τα επινεφρίδια. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα που ζουν στην περιοχή της Μεσογείου καταναλώνουν περισσότερες ντομάτες, καρπούζι και άλλα φρούτα και λαχανικά πλούσια σε λυκοπένιο και έχουν μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης στειρότητας (άνδρες και γυναίκες). Σε 50 ασθενείς που δεν εμφανίζουν προφανή αιτία υπογονιμότητας με φυσιολογικό προφίλ ορμονών και τίτλου αντισωμάτων, αλλά με ολιγοασθενοσπερμία (oligoasthenospermia) δόθηκε λυκοπένιο (LycοRed) 8 mg ημερησίως μέχρι που η ανάλυση του σπέρματος βελτιώθηκε στο βέλτιστο επίπεδο ή επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη. Ακολούθησε παρακολούθηση για ένα έτος και κατόπιν έγινε ανάλυση του σπέρματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ένα ποσοστό 36% εγκυμοσύνης με τη βελτίωση του αριθμού σπερματοζωαρίων και της λειτουργικότητας τους στο 70% και 60% αντίστοιχα. Η κινητικότητα του σπέρματος και ο δείκτης κινητικότητας βελτιώθηκε κατά 54% και 46%, ενώ στο 38% παρουσίασε βελτίωση η μορφολογία του σπέρματος. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες με την καλή συνεργασία του ασθενούς. Το συμπέρασμα είναι ότι τα συμπληρώματα λυκοπενίου έχουν συγκεκριμένο ρόλο στη διαχείριση της ιδιοπαθούς ολιγοασθενοσπερμίας.<sup>[98]</sup>

Οι μεμβράνες των σπερματοζωαρίων των θηλαστικών είναι πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Αυτά είναι ευαίσθητα στις βλάβες που προκαλούνται από το οξυγόνο μέσω της λιπιδικής υπεροξειδωσής. Το οξειδωτικό στρες με υπερβολική παραγωγή ROS μπορεί να διαδραματίσει έναν ρόλο στην αιτιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας. Μια προοπτική μελέτη έδειξε ότι οι άνδρες με υψηλότερη παραγωγή ROS είχαν επτά φορές χαμηλότερες πιθανότητες για την πραγματοποίηση μιας εγκυμοσύνης από τους άνδρες με χαμηλά επίπεδα ROS. Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πρωτοπλάσματος του σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες είναι χαμηλότερη από εκείνη των γόνιμων ανδρών. Σε άνδρες με χαμηλότερη παραγωγή σπέρματος, τα σπερματοζωάρια παράγουν υψηλότερα επίπεδα ROS σε σύγκριση με γόνιμα άτομα. Οι Armstrong et al έδειξαν ότι τα επίπεδα του ATP στα σπερματοζωάρια μειώνονται μετά τη θεραπεία με ROS σε ένα πειραματικό μοντέλο και αυτό σχετίστηκε με την κακή εμπρός κινητικότητα. Οι ROS υποθετικά προκαλούν επιπτώσεις στην λειτουργία του σπέρματος μέσω της υπεροξειδωσής των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην μεμβράνη του σπερματικού κυττάρου. Με βάση τα παραπάνω η αντιοξειδωτική θεραπεία μπορεί να αναλάβει δυνητικό ρόλο έναντι των ROS που επάγουν την στειρότητα στους άνδρες. Οι Klebanov et al σύγκριναν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου σε τρία διαφορετικά οξειδωτικά

συστήματα και επιβεβαίωσαν το ρόλο του ως ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό για την προστασία της λιπιδικής υπεροξειδωσης.

Η ανεπάρκεια λυκοπενίου μπορεί επίσης να σχετίζεται με ανοσογονιμότητα. Οι Palan et al έδειξαν ένα σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο λυκοπενίου στο πρωτόπλασμα του σπέρματος των ανοσογόνιμων ανδρών σε σύγκριση με γόνιμα άτομα, και διατύπωσαν ένα ρόλο για τα διαιτητικά αντιοξειδωτικά στη διαχείριση της στειρότητας. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε με την υπόθεση ότι τα από του στόματος συμπληρώματα αντιοξειδωτικών θα βελτιώσουν το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με ιδιοπαθή στειρότητα. Δεδομένου ότι το λυκοπένιο έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό, και λόγω έλλειψης κλινικών μελετών με από του στόματος θεραπεία με λυκοπένιο, η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης. Τα αποτελέσματα δείχνουν μία σημαντική βελτίωση τόσο της συγκέντρωσης και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Αυτή η μελέτη καταδεικνύει έναν πιθανό ρόλο της θεραπείας από το στόμα με λυκοπένιο, στη βελτίωση της γονιμότητας των ανδρών<sup>[99]</sup>.

Αν και μερικές επιδημιολογικές ενδείξεις είναι διαθέσιμες, μια άμεση επιστημονική κατανόηση του πώς το λυκοπένιο βελτιώνει την χαμηλή σπερματική ποιότητα στον άνθρωπο λείπει. Ωστόσο υπάρχουν κάποια ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία της ικανότητας του λυκοπενίου ότι προστατεύει το σπέρμα από τοξικότητα σε πειραματόζωα. Στην εν λόγω μελέτη, η θεραπεία αρουραίων με ενδοπεριτοναϊκή σισπλατίνη είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, κινητικότητα σπέρματος και την αύξηση της μη φυσιολογικής μορφολογίας σπέρματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, αρουραίοι που έλαβαν επίσης λυκοπένιο, μετά την σισπλατίνη παρουσίασαν σημαντική εξομάλυνση όλων των ανωτέρω μεταβλητών. Παρατηρήθηκε επίσης μία μείωση των επιπέδων των δραστικών προϊόντων οξειδωσης (μαλονδϋαλδεύδης) που παράγονται στους όρχεις της ομάδα θεραπείας με λυκοπένιο. Εξήχθη το συμπέρασμα ότι η ανοσοενισχυτική ιδιότητα του λυκοπενίου είναι προστατευτική ενάντια στην τοξικότητα του σπέρματος που επάγεται μέσω της σισπλαστίνης. Στην μελέτη διαπιστώθηκε η παρουσία του λυκοπενίου στο ανθρώπινο σπέρμα και έδειξε ότι τα επίπεδα του μπορεί να αυξηθούν σημαντικά ακόμη και μετά από βραχυπρόθεσμη διαιτητική παρέμβαση, με φυσική πηγή λυκοπενίου. Επιπλέον, η αύξηση των επιπέδων λυκοπενίου στο σπέρμα φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με την αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του στο αίμα<sup>[100]</sup>.

Οι Atessahin et al για να διερευνήσουν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο του λυκοπενίου στην επαγόμενη τοξικότητα του σπέρματος από αδριαμυκίνη (ADR)-χρησιμοποίησαν ποσοτικές, βιοχημικές και ιστοπαθολογικές προσεγγίσεις. Η μελέτη αυτή δείχνει σαφώς ότι η θεραπεία με ADR μειώνει αισθητά την λειτουργία των όρχεων και ότι η προληπτική θεραπεία με λυκοπένιο μπορεί να εμποδίσει αυτή την τοξικότητα<sup>[101]</sup>.

Ο στόχος της μελέτης των Libman et al ήταν να περιγράψει τις επιδράσεις του λυκοπενίου στην κινητικότητα του ανθρώπινου σπέρματος και τις βλάβες στο DNA *in vitro*. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η προ-επώαση των σπερματοζωαρίων με λυκοπένιο προσφέρει προστασία κατά των βλαβών DNA που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες. Τα στοιχεία αυτά υπογραμμίζουν επίσης προστατευτικά αποτελέσματα του λυκοπενίου στην κινητικότητα του σπέρματος και το σπέρμα της ακεραιότητας του DNA<sup>[102]</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη (Mohanty et al., 2001), 50 υπογόνιμοι άρρενες εθελοντές μεταξύ των ηλικιών από 21-50 ετών προσλήφθηκαν. Τα υποκείμενα είχαν φυσιολογικό προφίλ αντισωμάτων χωρίς κανένα ιστορικό λήψης θεραπείας για την αντιμετώπιση στειρότητας ή αποφρακτικής αζωο-σπερμίας. Κατανάλωσαν ημερήσια δόση των 8 mg λυκοπενίου σε μορφή κάψουλας. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι που η ανάλυση σπέρματος έδειξε βέλτιστα επίπεδα ή μέχρι που επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη των συντρόφων τους. Μετά από μια 12-μηνών συνέχεια, αναφέρθηκε ότι η θεραπεία με λυκοπένιο οδήγησε σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του λυκοπενίου στον ορό. Σημαντικές βελτιώσεις στην κινητικότητα του σπέρματος, τον δείκτη κινητικότητας του σπέρματος, τη μορφολογία του σπέρματος, και τη λειτουργική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων παρατηρήθηκαν. Οι σύντροφοι των 18 από τα 50 άτομα είχαν επιτυχείς εγκυμοσύνες, αντιπροσωπεύοντας ένα ποσοστό επιτυχίας 36%. Άλλες μελέτες είναι τώρα σε εξέλιξη και τα αποτελέσματά τους θα προωθήσουν περαιτέρω τη γνώση για τον ευεργετικό ρόλο του λυκοπενίου στην ανδρική υπογονιμότητα<sup>[53]</sup>.

### **3.6.7 Λυκοπένιο και διαβήτης**

Το λυκοπένιο είναι στενά συνδεδεμένο με μεταβολικές επιπλοκές και ιδιαίτερα με τον διαβήτη. Η συγκέντρωση λυκοπενίου του ορού είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον διαβήτη τύπου 2 και διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Αυτό αποδεικνύεται από τον Coyne et al.<sup>[103]</sup> ότι η γλυκόζη πλάσματος και η συγκέντρωση



ινσουλίνης νηστείας μειώθηκαν σημαντικά με την αύξηση λυκοπενίου του ορού. Εκτός αυτού, οι Polidori et al.<sup>[104]</sup> διαπίστωσαν ότι οι συγκεντρώσεις λυκοπενίου πλάσματος ήταν πολύ χαμηλότερες σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων λυκοπενίου. Στον άνθρωπο το διαιτητικό λυκοπένιο σχετίστηκε άμεσα με την συγκέντρωση στον ορό μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων<sup>[105]</sup>. Πέρα από αυτό υπάρχει ενδιαφέρον σχετικά με το λυκοπένιο της δίαιτας και τροποποίησης των σωματομεδινών (IGF). Οι Riso et al.<sup>[106]</sup> αξιολόγησαν την επίδραση του λυκοπενίου μετά από λήψη ποτού τομάτας που παρείχαν μικρές ποσότητες λυκοπενίου και άλλων καροτενοειδών στα επίπεδα του IGF-1 στον ορό. Τα συμπληρώματα λυκοπενίου περιορίζαν την συγκέντρωση των σωματομεδινών. Παρόλαυτά οι Wang et al.<sup>[107]</sup> δεν βρήκαν πολλά αποδεικτικά στοιχεία για την σχέση λυκοπενίου πλάσματος και κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 σε μεσήλικες και μεγαλύτερες γυναίκες μετά από στατιστική προσαρμογή (μοντελοποίηση) πολλαπλών παραγόντων κινδύνου.

### **3.6.8 Λυκοπένιο και νευροεκφυλιστικές νόσοι**

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες (NDD) αποτελούν μία ομάδα νόσων με διαφορετική κλινική εικόνα, αιτιολογία και σημασία. Τα NDD περιλαμβάνουν ασθένειες των κινητήριων νευρώνων, όπως η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS), διαταραχές της παρεγκεφαλίδας, τη νόσο του Parkinson (PD), τη νόσο του Huntington (HD), τη νόσο του Alzheimer (AD) και τη σχιζοφρένεια. Πολυάριθμες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες αναφέρουν πολλούς παράγοντες κινδύνου όπως η προχωρημένη ηλικία, οι γενετικές ανωμαλίες, οι ανωμαλίες των αντιοξειδωτικών ενζύμων, οι ανωμαλίες του κυτταροσκελετού, η αυτοανοσία, οι ανεπάρκειες μετάλλων, το οξειδωτικό stress, η υπέρταση και άλλες αγγειακές διαταραχές. Η συσσώρευση οξειδωτικών βλαβών στους νευρώνες μπορεί να αυξάνει άμεσα ή έμμεσα την επίπτωση των NDD όπως AD, ALS και εγκεφαλικού επεισοδίου σε πληθυσμούς ηλικιωμένων. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στα αντιοξειδωτικά, όπως καροτενοειδή, και ιδίως το λυκοπένιο, που αποτελεί ένα αντιοξειδωτικό μεγάλης ισχύος<sup>[108]</sup>.

Λόγω του υψηλού επιπέδου κατανάλωσης και χρησιμοποίησης οξυγόνου, της υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα και της χαμηλής αντιοξειδωτικής ικανότητας ο εγκέφαλος αποτελεί ευάλωτο όργανο στις οξειδωτικές βλάβες. Μολονότι ο ρόλος

των αντιοξειδωτικών βιταμινών σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών για το λυκοπένιο είναι διαθέσιμος. Το λυκοπένιο έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και είναι παρόν στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Σημαντική μείωση των επιπέδων λυκοπενίου αναφέρθηκε στη νόσο του Parkinson και της άνοιας. Στην μελέτη της Austrian Stroke Prevention, χαμηλά επίπεδα λυκοπενίου του ορού και α-τοκοφερόλης σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για μικροαγγειοπάθεια. Επίσης θεωρήθηκε ότι παρέχει προστασία έναντι της ALS. Όταν ένας πληθυσμός των ηλικιωμένων ατόμων εξετάστηκαν για την λειτουργική ικανότητα όπως είναι η ικανότητα να εκτελούν εργασίες αυτοεξυπηρέτησης, μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λυκοπενίου στο αίμα και της λειτουργικής ικανότητας παρατηρήθηκε. Με βάση τη σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και των νευροεκφυλιστικών νόσων και των ισχυρών αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων του λυκοπενίου είναι λογικό να αναμένονται και περαιτέρω μελέτες παρέμβασης που θα πραγματοποιηθούν στο μέλλον ώστε να διερευνηθεί ο ευεργετικός του ρόλος<sup>[48]</sup>.

### **3.6.9 Λυκοπένιο και άλλα νοσήματα**

Η συχνότητα εμφάνισης εμφυσήματος, μια διαταραχή των πνευμόνων, αναφέρεται ότι είναι υψηλή σε ορισμένες χώρες του κόσμου. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε τον προστατευτικό ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη του εμφυσήματος σε ποντίκια. Αναμφίβολα, η μελλοντική έρευνα θα διερευνήσει επίσης το ρόλο του λυκοπενίου σε άλλες ανθρώπινες ασθένειες όπως ο διαβήτης, οι οφθαλμικές παθήσεις και το δέρμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι περιοδοντικές νόσοι και οι φλεγμονώδεις παθήσεις. Η αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου αποτελούν επίσης το άνοιγμα νέων εφαρμογών στον τομέα της φαρμακευτικής και τη διατροφο-φαρμακευτικής<sup>[48]</sup>.

### **3.7 Επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης λυκοπενίου**

Οι άνθρωποι δεν μπορούν να συνθέσουν λυκοπένιο, γι' αυτό εκείνο παρέχεται μέσω της τροφής. Η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης λυκοπενίου σε διάφορους πληθυσμούς του κόσμου καθίσταται δύσκολη λόγω της ποικιλίας των επιπέδων συγκέντρωσης αυτού στα διάφορα τρόφιμα. Παρόλαυτά αναφορές στην βιβλιογραφία έχουν υποδείξει ένα μέσο όρο στα επίπεδα καθημερινής πρόσληψης λυκοπενίου (πίνακας 11). Διαφορετικές μελέτες έχουν δείξει έναν μέσο όρο πρόσληψης για τους

κατοίκους της Βόρειας Αμερικής στα 5,3 mg/ημέρα. Το 50% του πληθυσμού ωστόσο καταναλώνει περίπου 1,86 mg/ημέρα ή και λιγότερο.

Αν και υπάρχει ανάγκη για πιο ακριβείς εκτιμήσεις της πρόσληψης του λυκοπενίου από διάφορους πληθυσμούς, η γενικότερη φιλοσοφία των επιστημόνων είναι ότι ο μέσος όρος των επιπέδων πρόσληψης στη Βόρεια Αμερική είναι χαμηλότερος από τα επίπεδα που απαιτούνται για την εκδήλωση των ευεργετικών βιολογικών επιδράσεων του. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να υπάρξει ανάγκη ένα άτομο να ενσωματώσει στην καθημερινότητά του τις διατροφικές πηγές του λυκοπενίου, όπως είναι τα προϊόντα τομάτας, ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής και τρόπου ζωής. Τα συμπληρώματα λυκοπενίου κατέχουν επίσης έναν ρόλο συμβάλλοντας στην πρόσληψη ευεργετικών επιπέδων.

Μέχρι πρόσφατα οι διατροφολόγοι δεν αναγνώριζαν την σημασία του λυκοπενίου, καθώς δεν αποτελεί πρόδρομη μορφή της βιταμίνης Α. Σαν αποτέλεσμα επί του παρόντος δεν θεωρείται «απαραίτητο» θρεπτικό συστατικό και δεν έχουν καθοριστεί γι' αυτό RDI (προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη) και RNI (συνιστώμενη θρεπτική πρόσληψη) τιμές.

**Πίνακας 11: Επίπεδα πρόσληψης λυκοπενίου**

<b>Χώρα</b>	<b>Μέσος όρος ημερήσιας πρόσληψης (mg)</b>
<b>ΗΠΑ</b>	<b>16.15</b>
	<b>5.93</b>
	<b>5.20</b>
	<b>3.70</b>
<b>Καναδάς</b>	<b>25.20</b>
<b>Γερμανία</b>	<b>1.30</b>
<b>Ηνωμένο Βασίλειο</b>	<b>1.10</b>
<b>Φιλανδία</b>	<b>0.70</b>

Πηγή: A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, Advances in Food and Nutrition Research, Volume 51, 2006, Pages 99-164

Ωστόσο, με την αναγνώριση του ρόλου του λυκοπενίου στην υγεία του ανθρώπου, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον σήμερα από τους διατροφολόγους και άλλους επαγγελματίες υγείας να κάνουν "υποδείξεις" που βασίζονται σε επιστημονικές γνώσεις σχετικά με τα ημερήσια επίπεδα πρόσληψης. Η κύρια υπόθεση σχετικά με το ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη του καρκίνου και άλλων χρόνιων ασθενειών, είναι ότι θα πρέπει να απορροφηθεί από τον οργανισμό μέσω της διατροφής και να είναι παρόν στις περιοχές δράσης του. Οι πληροφορίες σχετικά με την απορρόφηση και τις *in vivo* αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου, είναι απαραίτητες για τη διατύπωση διατροφικών οδηγιών.

Τα επίπεδα λυκοπενίου ορού και πλάσματος χρησιμοποιούνται εκτενώς για την αξιολόγηση της απορρόφησης του λυκοπενίου από τις διαιτητικές πηγές και την αξιολόγηση της βιολογικής σημασίας του. Τα επίπεδα λυκοπενίου του λιπώδους ιστού έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί και θεωρείται ότι παρέχουν μία πιο ακριβή εικόνα της περιεκτικότητας του σώματος σε λυκοπένιο. Ωστόσο λόγω της παρεμβατικής φύσης της συλλογής δειγμάτων λιπώδους ιστού, τα επίπεδα του κυκλοφορικού συστήματος εξακολουθούν να θεωρούνται πρότυπα για την αξιολόγηση της απορρόφησης του. Εκτός από τα επίπεδα λυκοπενίου στον ορό / πλάσμα, η μέτρηση των βιολογικών δεικτών οξειδωτικού στρες επίσης χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της βιολογικής δραστηριότητας του. Το σκεπτικό είναι ότι με την παρουσία του αντιοξειδωτικού λυκοπενίου, οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες θα είναι χαμηλότεροι.

Δεδομένου ότι το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιων ασθενειών, τα χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες θεωρείται ότι συνάδουν με χαμηλότερο κίνδυνο. Παρά το γεγονός ότι τα προτεινόμενα επίπεδα των 7-8 mg του λυκοπενίου ημερησίως στηρίζονται σε πρόσφατες μελέτες, η πλειοψηφία άλλων μελετών αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι χρησιμοποιούν ένα ενιαίο επίπεδο πρόσληψης των 15, 30 ή 75 mg για να μελετήσουν τις επιδράσεις του καροτενοειδούς στον καρκίνο του προστάτη και σε άλλες ασθένειες. Υπό τις συνθήκες αυτές, η καλύτερη εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης λυκοπενίου βασίζεται στα επίπεδα συγκέντρωσης ορού / πλάσματος και βιοδεικτών της οξείδωσης<sup>[53]</sup>.

Η πτυχή της ασφάλειας των βιοδραστικών ενώσεων στα προϊόντα έχει λάβει πολλή προσοχή από τους επιστήμονες τροφίμων για να αποφευχθούν τυχόν παρενέργειες. Είτε είναι συνθετικό το λυκοπένιο ή από φυσικές πηγές φαίνεται να είναι ασφαλές (Generally Recognized as Safe, GRAS), όταν χρησιμοποιείται ως

πρόσθετο τροφίμων. Μελέτες τοξικότητας έχουν δείξει ότι η χρήση συνθετικού λυκοπενίου σε αρουραίους και κουνέλια προκαλεί μια άμεση τοξικότητα στην ανάπτυξη σε υψηλές δόσεις 2 ή 3 g / kg / ημέρα. Ως εκ τούτου, ασφαλέστερα παρατηρούνται τα επίπεδα για το λυκοπένιο από την τροφή μέχρι 75 mg / ημέρα. Ωστόσο, μόνο το 7-10% του λυκοπενίου απορροφάται και το 50% απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων και των ούρων ενώ το υπόλοιπο παραμένει στο σώμα<sup>[109]</sup>.

## **Συμπεράσματα:**

Το λυκοπένιο είναι ένα αντιοξειδωτικό καροτενοειδούς φύσεως που έχει προσεγγίσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων τα τελευταία χρόνια. Παρόλο που οι *in vitro* αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου είναι γνωστές για χρόνια, ο ρόλος του στην προαγωγή της υγείας τώρα αρχίζει να ερευνάται. Οι έρευνες έχουν αρχίσει να μελετούν την βιοδιαθεσιμότητα, τις *in vivo* αντιοξειδωτικές ιδιότητες και απέδειξαν ότι απορροφάται από τα τρόφιμα που το περιέχουν, κα διατηρεί τις αντιοξειδωτικές ικανότητες του όπως φαίνεται από τα μειωμένα επίπεδα οξείδωσης λιπών, πρωτεϊνών και DNA.

Μέχρι πρόσφατα τα περισσότερα επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο του λυκοπενίου στηρίζονται σε επιδημιολογικές μελέτες. Ωστόσο πιο πρόσφατα διάφορες κλινικές και διατροφικές παρεμβατικές μελέτες αρχίζουν να λαμβάνουν χώρα είναι αναμενόμενο ότι τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αλλά και μελλοντικών αντίστοιχων θα βελτιώσουν την γνώση των επιστημόνων για το λυκοπένιο και την θέση του στην πρόληψη, ίσως ακόμα και τη θεραπεία ορισμένων παθήσεων. Εξίσου σημαντικό είναι ότι αυτές οι μελέτες θα βοηθήσουν στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης του λυκοπενίου.

Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως ένα σημαντικός παράγοντας πρόκλησης χρόνιων νοσημάτων. Η οξείδωση των λιπών και της LDL σχετίζονται με ανάπτυξη CVD. Ομοίως η οξείδωση του DNA σχετίζεται με κίνδυνο για καρκίνο. Το λυκοπένιο όπως ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό μπορεί να επιδράσει στην μείωση του

κινδύνου των χρόνιων παθήσεων. Αρχικά το ενδιαφέρον είχε εστιάσει στον ρόλο του λυκοπενίου στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη αλλά τώρα ερευνάται ο πιθανός του ρόλος σε ασθένειες όπως τα CVD, η οστεοπόρωση, η υπέρταση, η ανδρική στειρότητα, ο διαβήτης, η φλεγμονή.

Παρόλο που αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου αποτελούν τον κύριο μηχανισμό που έχει μελετηθεί, η έρευνα αρχίζει να εμφανίζει και άλλους βιολογικούς ρόλους όπως η διέγερση του ανοσοποιητικού ή μεταβολικές ρυθμίσεις. Αυτοί οι μηχανισμοί χρήζουν περαιτέρω μελέτης. Επίσης κάποιες ευεργετικές συνέπειες μπορεί να οφείλονται σε μεταβολικά παράγωγα ή σε συνδυασμένη δράση με άλλες ενώσεις αλλά οι σχετικές πληροφορίες είναι ελάχιστες.

Η περαιτέρω κατανόηση των κλινικών πτυχών του λυκοπενίου, των μηχανισμών δράσης του έναντι των χρόνιων παθήσεων, της βιοδιαθεσιμότητάς του, η συνιστώμενη πρόσληψη, η αλληλεπίδραση με άλλα συστατικά και η δραστηριότητα των μεταβολιτών του είναι αναγκαία λόγω της έλλειψης πειστικών αποτελεσμάτων σχετικά με το ρόλο του στην υγεία του ανθρώπου. Παρόλα αυτά βάση των τρέχουσων ερευνών θα ήταν συνετό να συγκαταλέγονται οι πηγές του λυκοπενίου ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής.

## Βιβλιογραφία:

- 1) Christopher M. Deaton and David J. Marlin, (2003), Exercise-associated oxidative stress, *Clinical Techniques in Equine Practice*, Volume 2, Issue 3, Pages 278-291
- 2) Arthur K. Balin and R. G. Allen, (2004), Oxidative Stress and Aging, *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Pages 470-474
- 3) Ashok Agarwal, Sajal Gupta and Rakesh K Sharma, (2005), Role of oxidative stress in female reproduction, Review, *Reproductive Biology and Endocrinolog* , 3:28 doi:10.1186/1477-7827-3-28
- 4) Ε. Γιαννακοπούλου, (2009), Οξειδωτικό στρες, Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί-Κλινική σημασία, *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 26(1):23-35
- 5) Marian Valko, Dieter Leibfritz, Jan Moncola, Mark T.D. Cronin, Milan Mazura, Joshua Telser, (2007), Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39, 44–84
- 6) n-Zhong Fang, Sheng Yang and Guoy Wu, (2002), Free radicals, antioxidants, and nutrition, *Nutrition*, Volume 18, Issue 10, Pages 872-879
- 7) Svend J.Knak Jensen, (2003), Oxidative stress and free radicals, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* , Volumes 666-667, Pages 387-392
- 8) M. Valko, C.J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic and M. Mazur, (2006), Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chemico-Biological Interactions*, Volume 160, Issue 1, Pages 1-40
- 9) Rahman and S. K. Biswas, (2006), OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS | Antioxidants, Enzymatic, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, Pages 258-266
- 10) Gunter Wolf, (2000), Free Radical Production and Angiotensin, *Current Hypertension Reports*, 2:167–173
- 11) J.J. HAGEMAN, A. BAST and N.P.E. VERMEULEN, (1992), Monitoring of oxidative free radical damage in vivo: analytical aspects, A Review, *Chem..Biol. Interactions*, 82:243-293
- 12) Loeckie L. de Zwart, John H. N. Meerman,, Jan N. M. Commandeur, and Nico P. E. Vermeulen, (1998), Biomarkers of free radical damage :



- Applications in experimental animals and in humans, *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 26, Issues 1-2, Pages 202-226
- 13) Aline Salvi, Pierre-Alain Carrupt, Jean-Paul Tillement and Bernard Test, (2001), Structural damage to proteins caused by free radicals: assessment, protection by antioxidants, and influence of protein binding, *Biochemical Pharmacology*, Volume 61, Issue 10, Pages 1237-1242
  - 14) Arthur P. Grollman, Dmitry O. Zharkov, (2004), DNA Oxidation, *Encyclopedia of Biological Chemistry*
  - 15) ROBERTO MORELLI, SAMANTHA RUSSO-VOLPE, NOVELLA BRUNO, AND ROBERTO LO SCALZO, (2003), Fenton-Dependent Damage to Carbohydrates: Free Radical Scavenging Activity of Some Simple Sugars, *J. Agric. Food Chem.* 51, 7418-7425
  - 16) Lucia Migliorea, Fabio Coppedè, (2009), Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging, *Mutation Research* **674** 73–84
  - 17) Costas Tentolouris, Christodoulos Stefanadis, Dimitris Tousoulis , Ioannis Andreou , Charalambos Antoniades, (2008), Review Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: Therapeutic implications for cardiovascular disease, *Atherosclerosis* **201** 236–247
  - 18) Nalini Santanam, Sampath Parthasarathy, PhD, Nadya Khan-Merchant, MPH, Meera Penumetcha, RD, (2001), *Oxidative stress in cardiovascular disease*, *Journal of Nuclear Cardiology*, Volume 8, Number 3;379-89
  - 19) Sean P. Didion, Sophocles Chrissobolis, and Frank M. Faraci, Oxidative Stress in Hypertension, *Aging Medicine: Oxidative Stress in Aging: From Model Systems to Human Diseases* Edited by: S. Miwa, K.B. Beckman, and F.L. Muller © Humana Press, Totowa, NJ
  - 20) Irfan Rahman, Oxidative Stress, (2001), Chromatin Remodeling and Gene Transcription in Inflammation and Chronic Lung Diseases, *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 36, No. 1, pp. 95-109
  - 21) Jan Galle, (2010), Oxidative stress in chronic renal failure, *nephrol Dial Transplant*, **16** : 2135-2137
  - 22) Boguslaw Lipinski, (2001), Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus, *Journal of Diabetes and its complications*, **15**, 213-210

- 23) Jeff Unger, Reducing Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Primary Care Call to Action, *Insulin*, 176-184
- 24) Naoki Fujita, Shinichiro Horiike, Ryosuke Sugimoto, Hideaki Tanaka, Motoh Iwasa, Yoshinao Kobayashi, Koji Hasegawa, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Yukihiro Adachi, Masahiko Kaito, (2007), Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients, *Free Radical Biology & Medicine*, **42** 353–362
- 25) Nosratola D. Vaziria, (2004), Oxidative stress in uremia: Nature, mechanisms, and potential consequences, *Seminars in Nephrology*, Volume 24, Issue 5, Pages 469-473
- 26) Nina Vasavad and Rajiv Agarwal, (2005), Role of oxidative stress in diabetic nephropathy, *Advances in Chronic Kidney Disease*, Volume 12, Issue 2, Pages 146-154
- 27) Simone Reuter, Subash C. Gupta, Madan M. Chaturvedi and Bharat B. Aggarwal, (2010), Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?, *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 49, Issue 11, Pages 1603-1616
- 28) Marian Valko, Dieter Leibfritz, Jan Moncol, Mark T.D. Cronin, Milan Mazua and Joshua Telser, (2007), Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Volume 39, Issue 1, Pages 44-84
- 29) A. Papi, M. Chicca, A. Panditb and G. Caramori, (2006), OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS | Antioxidants, Nonenzymatic, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, Pages 266-271
- 30) I. F. F. Benzie, and J. J. Strain, (2005), ANTIOXIDANTS | Diet and Antioxidant Defense, *Encyclopedia of Human Nutrition (Second Edition)*, Pages 117-131
- 31) Robert A. Jacob, F.A.C.N., (1995), The integrated antioxidant system, *Nutrition Research*, Volume 15, Issue 5, Pages 755-766
- 32) E.X.Ντουνούση, Α. Τσελέπης, Κ.Χ.Σιαμόπουλος, (2009), Οξειδωτικό στρες, μηχανισμοί δράσης και ο ρόλος του στη χρόνια νεφρική νόσο, *Ελληνική Νεφρολογία*, 21(1) 34-45
- 33) Robert E. Keith, (1999), Antioxidants and health, *Extension publications*

- 34) DEJIAN HUANG, BOXIN OU, AND RONALD L. PRIOR, (2005), The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays A Review, *J. Agric. Food Chem.*, 53, 1841-1856
- 35) Włodzimierz Grajek, Anna Olejnik and Anna Sip, (2005), Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods A Review, *Acta Biochimica Polonica*, Vol. 52 No. 3, 665–671
- 36) T. I. Mbata, Antioxidant Nutrients: Beneficial or Harmful, *Internet Journal of Food Safety*, V (7): 29-33
- 37) E. Vasilopoulou, K. Georga, M. Bjoerkov Joergensen, A. Naska and A. Trichopoulou, The Antioxidant Properties of Greek Foods and the Flavonoid Content of the Mediterranean Menu, *Curr. Med. Chem. – Immun., Endoc. & Metab. Agents*, 2005, 5, 33-45 33
- 38) Rosalie Marion Bliss, (2006), Data on Food Antioxidants Aid Research, United States Department of Agriculture Agricultural Research Service,
- 39) Δ.ΜΠΙΟΣΚΟΥ, (2004), Χημεία Τροφίμων, εκδ. Γαργατάνη, Θεσσαλονίκη
- 40) Jordi Oliver, Andreu Palou, (2000), Chromatographic determination of carotenoids in foods A Review, *Journal of Chromatography A*, 881 (2000) 543–555
- 41) Cheryl L. Rock, (1997), Carotenoids: Biology and Treatment, *Phannncol. Ther.* Vol. 75, No. 3, pp. 185-197, 1997
- 42) B. K. Ishida and G. E. Bartley, (2004), CAROTENOID Chemistry, Sources and Physiology, *Encyclopedia of Human Nutrition (Second Edition)*, Pages 330-339
- 43) Alan A. Woodall, Simon Wai-Ming Lee, Roland J. Weesie, Malcolm J. Jackson, George Britton, (1997), Oxidation of carotenoids by free radicals: relationship between structure and reactivity, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* Volume 1336, Issue 1, Pages 33-42
- 44) Patricia Y. Niizu, Delia B. Rodriguez-Amaya, (2005), New data on the carotenoid composition of raw salad vegetables, *Journal of Food Composition and Analysis* 18 739–749
- 45) M. Graça Dias, M. Filomena G.F.C. Camões and Luísa Oliveira, (2009), Carotenoids in traditional Portuguese fruits and vegetables, *Food Chemistry*, Volume 113, Issue 3, Pages 808-815

- 46) Norman I. Krinsky, Elizabeth J. Johnson, (2005), Carotenoid actions and their relation to health and disease, *Molecular Aspects of Medicine* 26 459–516
- 47) NORMAN I. KRINSKY, The Antioxidant and Biological Properties of the Carotenoids, *ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*
- 48) A.V. Rao and L.G. Rao, (2007), Carotenoids and human health, *Pharmacological Research*, Volume 55, Issue 3, Pages 207-216
- 49) Delia B. Rodriguez-Amaya, (2001), A GUIDE TO CAROTENOID ANALYSIS IN FOODS, International Life Sciences Institute,
- 50) Peter M. Bramley, (2000), Is lycopene beneficial to human health?, *Phytochemistry*, Volume 54, Issue 3, 1 June 2000, Pages 233-236
- 51) Juliana A. Egydio, Ângela M. Moraes, Paulo T.V. Rosa, (2010), Supercritical fluid extraction of lycopene from tomato juice and characterization of its antioxidation activity, *J. of Supercritical Fluids* 54 159–164
- 52) Andrea Lugasi Lajos Bíró, Judit Hóvárie, Katalin V. Sági, Sára Brandt and Éva Barna, (2003), Lycopene content of foods and lycopene intake in two groups of the Hungarian population, *Nutrition Research*, Volume 23, Issue 8, Pages 1035-1044
- 53) A.V. Rao, M.R. Ray, L.G. Rao, (2006), Lycopene, *Advances in Food and Nutrition Research*, Volume 51, 2006, Pages 99-164
- 54) Betty Jane Burri, Thuan Nguyen and Terry R. Neidlinger, (2010), Absorption estimates improve the validity of the relationship between dietary and serum lycopene, *Nutrition*, Volume 26, Issue 1, Pages 82-89
- 55) Karin Ried, Peter Fakler, (2011), Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials A Review, *Maturitas*, Volume 68, Issue 4, Pages 299-310
- 56) R. Charoensiria, R. Kongkachuichai, S. Suknicoma, P. Sungpuag, (2009), Beta-carotene, lycopene, and alpha-tocopherol contents of selected Thai fruits, *Food Chemistry*, Volume 113, Issue 1, Pages 202-207
- 57) Dane Bicanic, Jan Swarts, Svjetlana Luterotti, Giangaetano Pietraperzia, Otto Dóka, and Hans de Rooi, (2004), Direct Quantification of Lycopene in Products Derived from Thermally Processed Tomatoes: Optothermal Window as a Selective, Sensitive, and Accurate Analytical Method without the Need for Preparatory Steps, *Anal. Chem.*, 76 (17), pp 5203–5207

- 58) FUNCTIONAL CLAIMS OF ARTICLE 13 LYCOPENE IN TOMATO JUICES REFERENCES AND SCIENTIFIC EVIDENCES, (2006), *A.I.J.N*
- 59) Thomas W.-M. Boileau, Amy C. Boileau and John W. Erdman, (2002) Bioavailability of all-trans and cis-Isomers of Lycopene, *Exp. Biol. Med.*;227:914-919
- 60) CHARLOTTE M. ALIEN, ANNE M. SMITH, STEVEN K. CLINTON and STEVEN J. SCHWARTZ, (2002), Tomato Consumption Increases Lycopene Isomer Concentrations in Breast Milk and Plasma of Lactating Women, *Journal of the American Dietetic Association* Volume 102, Issue 9, Pages 1257-126
- 61) Subramaniam Pennathur, Dhiman Maitra, Jaeman Byun , Inga Sliskovic, Ibrahim Abdulhamid, Ghassan M. Saed, Michael P. Diamond, Husam M. Abu-Soud, (2010), Potent antioxidative activity of lycopene: A potential role in scavenging hypochlorous acid, *Free Radical Biology & Medicine* 49 205–213
- 62) M. Srinivasan, N. Devipriya, K.B. Kalpana, Venugopal P. Menon, (2009), Lycopene: An antioxidant and radioprotector against radiation-induced cellular damages in cultured human lymphocytes, *Toxicology* 262 43–49
- 63) Adetayo O. Omoni and Rotimi E. Aluko, (2005), The anticarcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review, *Trends in Food Science & Technology* 16 344–350
- 64) Mein JR, Lian F, Wang XD, (2008), Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention., *Nutr Rev.* 66(12):667-83.
- 65) John W. Erdman Jr., Nikki A. Ford, Brian L. Lindshield, (2009), Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function?, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 483 229–235
- 66) JOUNI KARPI, SUDHIR KURL, TARJA NURMI, TIINA H. RISSANEN, EERO PUKKALA, AND KRISTIINA NYSSONEN, (2009), Serum Lycopene and the Risk of Cancer: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study, *Annals of Epidemiology*, Volume 19, Issue 7, Pages 512-518
- 67) Richard B. van Breemen and Natasa Pajkovic, (2008), Multitargeted therapy of cancer by lycopene, *Cancer Letters*, Volume 269, Issue 2, Pages 339-351

- 68) H. Salman, M. Bergman, M. Djaldetti, H. Bessler, (2007), Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines, *Biomed Pharmacother.* 61 366–369.
- 69) C. Liu, R.M. Russell, X.D. Wang, (2006), Lycopene supplementation prevents smoke-induced changes in p53, p53 phosphorylation, cell proliferation, and apoptosis in the gastric mucosa of ferrets, *J. Nutr.* 136 106–111.
- 70) D. Gitanay, B. Lyan, M. Rambeau, A. Mazur, E. Rock, (2007), Comparison of lycopene and tomato effects on biomarkers of oxidative stress in vitamin E deficient rats, *Eur. J. Nutr.* 46 468–475.
- 71) Seren S, Lieberman R, Bayraktar UD, Heath E, Sahin K, Andic F, et al. (2008) Lycopene in cancer prevention and treatment. *Am J Ther.*;15:66–81
- 72) Edward Giovannucci, (2005), Tomato Products, Lycopene, and Prostate Cancer: A Review of the Epidemiological Literature, *J. Nutr.* vol. 135 no. 8 2030S-2031S
- 73) E. Kotake-Nasra, M. Kushiro, H. Zhang, T. Sugawara, K. Miyashita and A. Nagao, (2001), Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells, *J. Nutr.* 131 pp. 3303–3306
- 74) L. Kim, A.V. Rao and L.G. Rao, (2002), Effect of lycopene on prostate LNCaP cancer cells in culture, *J. Med. Food* 5 pp. 181–187
- 75) D. Heber and Q.-L. Lu, (2002), Overview of mechanisms of action of lycopene, *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 227 pp. 920–923.
- 76) P. Bowen, L. Chen, M. Stacewicz-Sapuntzakis, C. Duncan, R. Sharifi, L. Ghosh, H.S. Kim, K. Christov-Tzelkov and R. van Breemen, (2002), Tomato sauce supplementation and prostate cancer: Lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis, *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 227 pp. 886–893
- 77) T. Boileau, Z. Liao, S. Kim, S. Lemeshow, J. Erdman and S. Clinton, (2003), Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets, *J. Natl. Cancer Inst.* 95 pp. 1578–1586
- 78) V.A. Kirsh, S.T. Mayne, U. Peters, N. Chatterjee, M.F. Leitzmann, L.B. Dixon, D.A. Urban, E.D. Crawford and R.B. Hayes, (2006), A prospective

- study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer, *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* 15 pp. 92–98
- 79) F. Khachik, L. Carvalho, P.S. Bernstein, G.J. Muir, D.Y. Zhao and N.B. Katz, (2002), Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health, *Exp. Biol. Med.* 227 pp. 845–851
- 80) Sanjay Gupta, (2007), Prostate cancer chemoprevention: Current status and future prospects, *Toxicology and Applied Pharmacology* 224, Issue 3, Pages 369-376
- 81) Haseen F, Cantwell MM, O'Sullivan JM, Murray LJ., (2009), Is there a benefit from lycopene supplementation in men with prostate cancer? A systematic review., *Prostate Cancer Prostatic Dis.*12(4):325-32.
- 82) Maria Stacewicz-Sapuntzakis, and Phyllis E. Bowen, (2005), Role of lycopene and tomato products in prostate health, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* Volume 1740, Issue 2, Pages 202-205
- 83) K. Wertz, U. Siler and R. Goralczyk, (2004), Lycopene: modes of action to promote prostate health, *Arch. Biochem. Biophys.* 430 pp. 127–134
- 84) Kristal AR, Till CA, Platz EA, Song X, King IB, Neuhaus ML, Ambrosone CB, Thompson IM Jr., (2011), Serum Lycopene Concentration and Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*
- 85) Riccioni G, Mancini B, Di Ilio E, Bucciarelli T, D'Orazio N., (2008), Protective effect of lycopene in cardiovascular disease, *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*;12(3):183-90.
- 86) Paola Palozza , Nadia Parrone, Rossella E. Simone, Assunta Catalano, (2010), Lycopene in atherosclerosis prevention: An integrated scheme of the potential mechanisms of action from cell culture studies A Review, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 504 (2010) 26–33
- 87) Oh Yoen Kima, Hyun Yang Yoea, Hyae Jin Kima, Ju Yeon Parka, Ji Young Kima, Sang-Hak Leec, Jin Hee Leef, Kang Pyo Leef, Yangsoo Jangb., Jong Ho Lee, (2010), Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness, *Atherosclerosis* 208 581–586

- 88) Karin Ried, and Peter Fakler, Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials Review, *Maturitas*
- 89) Barbara. L. Dillingham, and A. Venket Rao, (2009), Biologically Active Lycopene in Human Health, *IntJNM* 4(1)
- 90) Karin Ried, Oliver R Frank and Nigel P Stocks, (2009), Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: a randomised controlled trial, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9:22
- 91) Yechiel N. Engelhard, Benny Gazer, and Esther Paran, Beer Sheva, Israel, (2006), Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: A double-blind, placebo-controlled pilot study, *Am Heart J*;151:100.e1-100.e6.
- 92) Rao LG, Krishnadev N, Banasikowska K, Rao AV., (2003), Lycopene I--effect on osteoclasts: lycopene inhibits basal and parathyroid hormone-stimulated osteoclast formation and mineral resorption mediated by reactive oxygen species in rat bone marrow cultures, *J Med Food*. 6(2):69-78
- 93) Kim L, Rao AV, Rao LG., (2003), Lycopene II--effect on osteoblasts: the carotenoid lycopene stimulates cell proliferation and alkaline phosphatase activity of SaOS-2 cells, *J Med Food*. 6(2):79-86.
- 94) L. G. Rao & E. S. Mackinnon & R. G. Josse & T. M. Murray & A. Strauss & A. V. Rao, (2007), Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women, *Osteoporos Int* 18:109–115
- 95) Zhifang Yang, Zhumin Zhang, Kristina L. Penniston, Neil Binkley, and Sherry A. Tanumihardjo, (2008), Serum Carotenoid Concentrations in Postmenopausal Women from the United States with and without Osteoporosis, *Int J Vitam Nutr Res*. 78(3): 105–111
- 96) Mackinnon ES, Venket Rao A, Rao LG., (2011), Dietary restriction of lycopene for a period of one month resulted in significantly increased biomarkers of oxidative stress and bone resorption in postmenopausal women., *J Nutr Health Aging*. 15(2):133-8.
- 97) Shivani Sahni, Marian T. Hannan, Jeffrey Blumberg, L. Adrienne Cupples, Douglas P. Kiel, and Katherine L. Tucker, (2009), Protective Effect of Total Carotenoid and Lycopene Intake on the Risk of Hip Fracture: A 17-Year



- Follow-Up From the Framingham Osteoporosis Study, *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* Volume 24,
- 98) NK Mohanty, Sujit Kumar, AK Jha, RP Arora, (2001), Management of idiopathic oligoasthenospermia with lycopene, *Indian J Urol*, Volume : 18, Issue : 1, Page : 57-61
- 99) Narmada P. Gupta & Rajeev Kumar, (2002), Lycopene therapy in idiopathic male infertility – a preliminary report, *International Urology and Nephrology* 34: 369–372
- 100) Anuj Goyal, Mridula Chopra, Bashir A. Lwaleed, Brian Birch and Alan J. Cooper, (2006), The effects of dietary lycopene supplementation on human seminal plasma, *JOURNAL COMPILATION BJU INTERNATIONAL* 99, 1 456 – 1460
- 101) Ahmet Atessahin, Gaffari Türk, İzzet Karahan, Seval Yılmaz, Ali Osman Çeribas and Özgür Bulmus, (2006), Lycopene prevents adriamycin-induced testicular toxicity in rats, *Fertility and Sterility*, Vol. 85, Suppl 1
- 102) J. Libman, M. San Gabriel, A. Zini. Urology, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada; McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada, (2008), LYCOPENE ATTENUATES OXIDATIVE SPERM DNA DAMAGE IN VITRO, Abstracts Vol. 90, Suppl 1, September
- 103) Terry Coyne, Torukiri I Ibiebele, Peter D Baade, Annette Dobson, Christine McClintock, Sophie Dunn, Dymphna Leonard, and Jonathan Shaw, (2005), Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia, *Am J Clin Nutr*;82:685–93
- 104) M.C. Polidori, P. Mecocci, W. Stahl, B. Parente, R. CecchettiA., CherubiniP., CaoH., SiesU., Senin, (2000), Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with Type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev* 16: 15±19
- 105) Katriina Ylönen, Georg Alftan, Leif Groop, Carola Saloranta, Antti Aro, Suvi M Virtanen, and the Botnia Research Group, (2003), Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study, *Am J Clin Nutr*;77:1434–41
- 106) Patrizia Riso, Antonella Brusamolino, Antonia Martinetti, and Marisa Porrini, (2006), Effect of a Tomato Drink Intervention on Insulin-Like

- Growth Factor (IGF)-1 Serum Levels in Healthy Subjects, *NUTRITION AND CANCER*, 55(2), 157–162
- 107) Lu Wang, Simin Liu, Aruna D. Pradhan, JoAnn E. Manson, Julie E. Buring<sup>1</sup>, J. Michael Gaziano, and Howard D. Sesso, (2006), Plasma Lycopene, Other Carotenoids, and the Risk of Type 2 Diabetes in Women, *Am J Epidemiol*;164:576–585
- 108) Rao, A.V. Balachandran, B., *Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Diseases*, Nutritional Neuroscience, Volume 5, Number 5
- 109) Kin-Weng Kong, Hock-Eng Khoo, K. Nagendra Prasad, Amin Ismail, Chin-Ping Tan and Nor Fadilah Raja, (2010), Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene, Review, *Molecules*, 15, 959-987
- 110) Darko Dimitrovskia, Dane Bicanicb, Svjetlana Luterottid, Charlotte van Twiske, Josephus Gerardus Buijnstersf and Otto Dókag, (2010), The concentration of trans-lycopene in postharvest watermelon: An evaluation of analytical data obtained by direct methods, *Postharvest Biology and Technology*, Volume 58, Issue 1, Pages 21-28

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ**

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

*[Περιεκτικότητα τροφίμων σε λυκοπένιο]*