

**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**ΘΕΜΑ : Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε ΚΑΙ ΤΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΤΗΝ  
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**



**Γιαννή Βανέσσα**

**Καταραχιά Ευαγγελία**

**Παπασπύρου Νίκη**

**Υπεύθυνος καθηγητής: Φραγκιαδάκης Γεώργιος**

**Σητεία 2013**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη E είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που αποθηκεύεται σε πολλούς ιστούς, με κυριότερο το λιπώδη ιστό. Περιλαμβάνει οκτώ χημικές ενώσεις, που ομαδοποιούνται σε δύο κατηγορίες: τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες. Η κύρια λειτουργία της είναι η διατήρηση της ακεραιότητας των μεμβρανών. Ακόμα, έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Πλούσιες πηγές βιταμίνης E είναι τα φυτικά έλαια, οι σπόροι δημητριακών, οι ξηροί καρποί και τα πράσινα φυτά. Η ανεπάρκειά της είναι σπάνια και παρατηρείται όταν δεν καταναλώνεται φυτικό λίπος ή όταν τηγανίζεται, οπότε καταστρέφεται με την υψηλή θερμοκρασία και δεν μπορεί να απορροφηθεί. Σοβαρή ανεπάρκεια προκαλεί νευρολογικά συμπτώματα, διαταραχή ισορροπίας και συντονισμού (αταξία), πάθηση αισθητήριων νεύρων (περιφερική νευροπάθεια), μυϊκή αδυναμία (μυοπάθεια), βλάβη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια), ευερεθιστότητα, αναιμία, οιδήματα, αιμολυτική αναιμία και βρογχοπνευμονική δυσπλασία σε πρόωρα νεογνά.

Στην παρούσα πτυχιακή μελέτη ασχοληθήκαμε με τη βιταμίνη E και τα συμπληρώματά της στην πρόληψη και τη θεραπεία χρόνιων νοσημάτων. Υπάρχουν πολλές έρευνες, οι οποίες αποδεικνύουν ότι η βιταμίνη E μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην πρόληψη και τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών. Η βιταμίνη E φάνηκε να σχετίζεται αρνητικά με τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το θάνατο από καρδιακή νόσο και την καρωτιδική αθηροσκλήρωση. Αρκετές έρευνες έδειξαν την προστατευτική δράση της βιταμίνης E σε παθήσεις της όρασης, όπως στην εκφύλιση ωχράς κηλίδας, στον καταρράκτη και στο γλαύκωμα. Ακόμα, υπήρξαν έρευνες που έδειξαν ότι η βιταμίνη E μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη, αλλά και στη θεραπεία της νεφρικής νόσου, να καθυστερήσει την εξέλιξη της νεφρικής ίνωσης. Η βιταμίνη E και τα συμπληρώματά της έχουν προστατευτική δράση στην εμφάνιση αρκετών μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του προστάτη, του πνεύμονα, του ανώτερου γαστρεντερικού, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος και του μαστού. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη E μπορεί να έχει ευεργετική δράση έναντι του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς μπορεί να μειώσει τη γλυκόζη του πλάσματος, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και να επηρεάσει την απόκριση των β-κυττάρων στη γλυκόζη. Τέλος, υπήρξαν μελέτες που υποστήριξαν ότι η βιταμίνη E και τα συμπληρώματά της μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της άνοιας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των ερευνών ήταν αντικρουόμενα.

## ABSTRACT

Vitamin E is a fat-soluble vitamin that is stored in many tissues, but most notably in adipose tissue. It contains eight different compounds that can be grouped into two categories: tocopherols and tocotrienols. Its primary function is to maintain the integrity of the membranes but it also has strong antioxidant properties. Vegetable oils, cereal grains, nuts and green vegetables are excellent sources of Vitamin E. Its deficiency is rare and occurs when vegetable fat is not consumed at all or when it is fried; resulting in its being damaged by high temperatures and thus it cannot be absorbed. Severe deficiency of Vitamin E causes neurological symptoms, loss of balance and coordination (ataxia), sensory nerve disorder (peripheral neuropathy), muscular weakness (myopathy), retinal damage (retinitis pigmentosa), irritability, anemia, edema, hemolytic anemia and bronchopulmonary dysplasia to premature newborns.

In this particular thesis, we examined vitamin E and its supplements in preventing and treating chronic diseases. There are many studies that demonstrate that vitamin E may have a beneficial effect in the prevention and treatment of certain diseases. Vitamin E appeared to be negatively associated with coronary heart disease, myocardial infarction, death from heart disease and the carotid atherosclerosis. Moreover, several studies have shown that vitamin E has a protective effect against vision disorders, such as macular degeneration, cataract and glaucoma. Furthermore, there were studies that indicated that vitamin E can be helpful towards the prevention and treatment of kidney disease and it may delay the progression of renal fibrosis. In addition, vitamin E and its supplements have a protective activity against the occurrence of several forms of cancer, including prostate, lung, upper gastrointestinal tract, pancreatic, colon, and breast cancer. There are also some findings which claim that vitamin E may also have a beneficial effect against diabetes, since it can reduce plasma glucose and glycosylated hemoglobin and it can affect the beta-cell response to glucose. Finally, there were studies that suggested that vitamin E and its supplements can slow the progression of dementia. However, the results of these surveys were conflicting.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

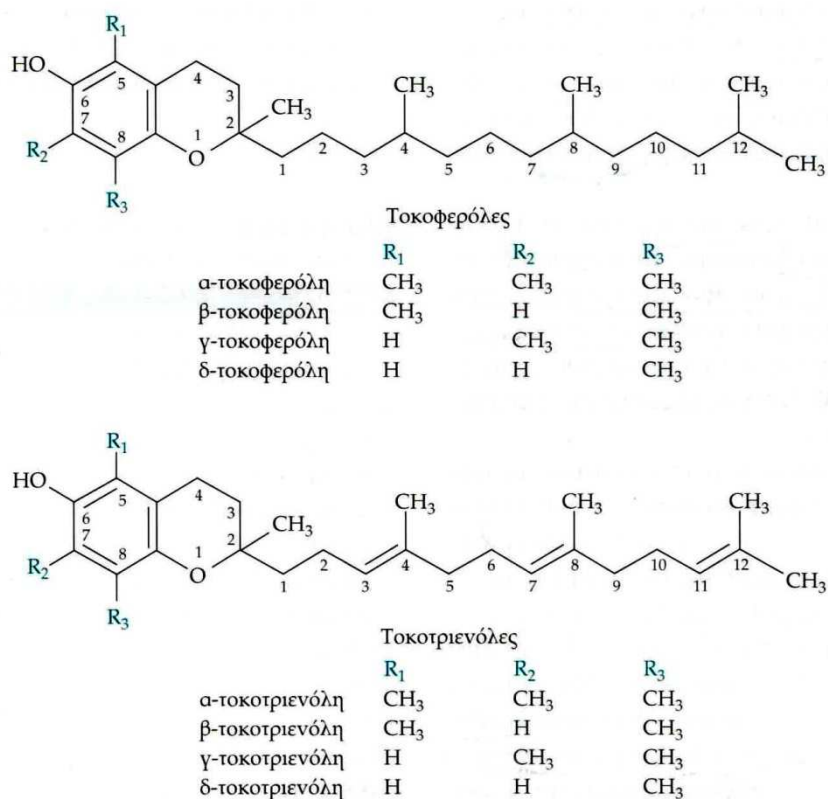
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	σελ.2
<b>ABSTRACT</b> .....	σελ.3
<b>1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	
1.1 Τι είναι η Βιταμίνη Ε.....	σελ.5
1.2 Λειτουργίες Βιταμίνης Ε.....	σελ.6
1.3 Απορρόφηση-μεταφορά, αποθήκευση και απέκκριση.....	σελ.13
1.4 Πηγές Βιταμίνης Ε.....	σελ.16
1.5 Συμπληρώματα Βιταμίνης Ε.....	σελ.18
<b>2. ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΕΙΣ</b>	
2.1 Μέση εκτιμώμενη απαίτηση-Συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη- Επαρκής πρόσληψη- Ανώτατη πρόσληψη.....	σελ.19
2.2 Ανεπάρκεια Βιταμίνης Ε.....	σελ.23
2.3 Τοξικότητα.....	σελ.38
<b>3. ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε</b>	
3.1 Παθήσεις της όρασης.....	σελ.40
3.2 Πρόληψη καρκίνου.....	σελ.52
3.3 Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.....	σελ.61
3.4 Θεραπεία καρδιαγγειακής νόσου.....	σελ.80
3.5 Θεραπεία νεφρικής νόσου.....	σελ.91
3.6 Θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη.....	σελ.107
3.7 Πρόληψη-θεραπεία άνοιας.....	σελ.126
<b>4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>	
4.1 Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.....	σελ.135
4.2 Η σιμβαστατίνη και η νιασίνη.....	σελ.140
4.3 Χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.....	σελ.146
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	σελ 158

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Τι είναι η βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που στο σύμπλεγμα της ανήκουν οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες. Οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες έχουν στο μόριό τους μια φαινολική λειτουργική ομάδα σε έναν χρωμονολικό δακτύλιο, ο οποίος μερικές φορές αναφέρεται ως η κεφαλή του μορίου. Οι τοκοφερόλες έχουν κορεσμένες πλευρικές αλυσίδες με 16 άτομα άνθρακα, ενώ οι τοκοτριενόλες έχουν ακόρεστες πλευρικές αλυσίδες με 16 άτομα άνθρακα. Οι τοκοφερόλες διακρίνονται στην α-,β-,γ-και δ-τοκοφερόλη και οι τοκοτριενόλες στην α-,β-,γ- και δ-τοκοτριενόλη. Αυτά τα συστατικά της κάθε ομάδας διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό και τη θέση των μεθυλικών ομάδων στο χρωμονολικό δακτύλιο. Βιολογική δράση εμφανίζει μόνο η α-τοκοφερόλη. Οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες που βρίσκονται στα φυτά έχουν στερεοχημεία του τύπου RRR.(Gropper, Smith&Groff, 2008)

Παρακάτω δίνεται σχήμα με τη δομή των τοκοφερολών και των



τοκοτριενολών.

Εικόνα 1.1 Σχήμα και δομή τοκοφερολών και τοκοτριενολών. (Gropper, Smith & Groff, 2008)

Η α-τοκοφερόλη έχει τρία χειραλικά κέντρα στις θέσεις 2',4' και 8' στα οποία βρίσκονται μεθυλικές ομάδες στη διαμόρφωση R. Επομένως, η σωστή ονομασία της α-τοκοφερόλης σύμφωνα με τον IUPAC είναι 2R,4R,8R-α-τοκοφερόλη ή αλλιώς RRR-α-τοκοφερόλη. Συνήθως, η α-τοκοφερόλη συνοδεύεται από μικρές ποσότητες β-,γ- και δ-τοκοφερόλης. Ακόμα, υπάρχουν συνθετικές ή ημισυνθετικές τοκοφερόλες, που είναι πάντα μίγματα διαφόρων στερεοϊσομερών. Η συχνότερη μορφή συνθετικής βιταμίνης είναι η ολο-rac-α-τοκοφερόλη, η οποία είναι μίγμα οκτώ στερεοϊσομερών και έχει 12% περιεκτικότητα σε RRR-α-τοκοφερόλη.(Biesalski & Grimm, 2008)

Σύμφωνα με την IUPAC, με τον όρο βιταμίνη E συμπεριλαμβάνονται όλες οι τοκοφερόλες και όλες οι τοκοτριενόλες, που έχουν τη βιολογική δραστηριότητα με την RRR-α-τοκοφερόλη. Όμως, όλες οι φυσικές τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες έχουν χαμηλότερη βιολογική δράση από την RRR-α-τοκοφερόλη και αντιστοιχεί στο 50% της δραστηριότητάς της. Η ολο-rac-α-τοκοφερόλη αντιστοιχεί στο 74% της δραστηριότητας της RRR-α-τοκοφερόλης και η οξική ολο-rac-α-τοκοφερόλη, η οποία χρησιμοποιείται συχνά σε φάρμακα και για μεγαλύτερη σταθερότητα είναι στερεοποιημένη, στο 67%.( Biesalski & Grimm, 2008)

Οι πίνακες θρεπτικών στοιχείων χρησιμοποιούν κυρίως τα ισοδύναμα τοκοφερόλης ώστε να εκφράζεται η διαφορετική δραστηριότητα της βιταμίνης E. Η RRR-α-τοκοφερόλη αντιστοιχεί στο 100%. Για τον προσδιορισμό της βιταμίνης E σε φάρμακα ή σε αμιγή παρασκευάσματα χρησιμοποιούνται οι μονάδες (IU) ή USP(United States Pharmacopeia). (Biesalski & Grimm, 2008)

## 1.2 Λειτουργίες Βιταμίνης E

Η α-τοκοφερόλη στα ζωικά κύτταρα αποτελεί σημαντικό συστατικό σε όλες τις βιολογικές μεμβράνες. Η κυριότερη λειτουργία της βιταμίνης E είναι στο να διατηρεί την ακεραιότητα των μεμβρανών και αυτό συμπεριλαμβάνει και τη φυσική σταθερότητα στα σωματικά κύτταρα. Ο μηχανισμός της βιταμίνης E προστατεύει την καταστροφή των μεμβρανών και προλαμβάνει την οξείδωση ή υπεροξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων, που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες και συγκεκριμένα στα φωσφολιποειδή. Περιέχουν περισσότερα ακόρεστα λιπαρά οξέα τα φωσφολιποειδή των μιτοχονδριακών μεμβρανών και του ενδοπλασματικού δικτύου σε σχέση με τη κυτταροπλασματική μεμβράνη. Έτσι οι μεμβράνες αυτές όταν παρουσιάζεται έλλειψη της βιταμίνης E

παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για οξείδωση από ό,τι έχουν οι μεμβράνες που περιβάλλουν το κύτταρο.(Gropper,Smith & Groff 2008)

Όμως και οι κυτταρικές μεμβράνες είναι ευάλωτες στην οξείδωση. Οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος και τα ερυθροκύτταρα είναι ιστοί με κυτταρικές μεμβράνες ιδιαίτερα ευπαθείς στην οξείδωση. Για παράδειγμα, οι μεμβράνες των ερυθροκυττάρων έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου. Η βιταμίνη Ε εκφράζεται ως αντιοξειδωτικό θρεπτικό συστατικό γιατί προλαμβάνει την οξείδωση. Ακολούθως θα γίνει παρουσίαση του αντιοξειδωτικού ρόλου της βιταμίνης Ε και θα αναφέρουμε μια σύντομη περιγραφή της παραγωγής ριζών υπεροξειδίου του άνθρακα και των ριζών άνθρακα.(Gropper,Smith & Groff 2008)

#### Αντιοξειδωτικός ρόλος

Η βιταμίνη Ε ως οξειδωτικό μέσο μπορεί να σταματήσει τις αντιδράσεις που εμπλέκονται με τις ελεύθερες ρίζες και να καταστρέψει το μονήρες μοριακό οξυγόνο. Στη συνέχεια θα αναφέρουμε ξεχωριστά τις λειτουργίες της βιταμίνης Ε σε κάθε διάσταση. (Gropper,Smith & Groff 2008 )

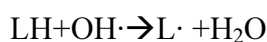
#### Ελεύθερες ρίζες και ο τερματισμός τους

Η δομή της βιταμίνης Ε (συγκεκριμένα ο φαινολικός δακτύλιος) προσφέρει στις ελεύθερες ρίζες ιόντα υδρογόνου. Η βιταμίνη Ε έχει πολλές διαφορετικές μορφές. Η πιο αποτελεσματική της μορφή στο να προσφέρει άτομα υδρογόνου είναι α-τοκοφερόλη σε σύγκριση με τις β-,γ- και δ-τοκοφερόλη. Από την α-τοκοφερόλη τα ιόντα υδρογόνου αντιδρούν και προκαλούν τον αποτελεσματικό τερματισμό των ελευθέρων ριζών προτού καταστρέψουν τις μεμβράνες των κυττάρων και άλλα συστατικά του κυττάρου. (Gropper,Smith & Groff ,2008)

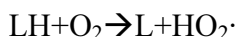
Η παραγωγή των ελευθέρων ριζών γίνεται με έκθεση σε ίχνη μετάλλων ή με έκθεση σε υπεριώδες φως ή σε διάφορες διαδικασίες του σώματος, για παράδειγμα ενζυμικές αντιδράσεις. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να δώσουν την έναρξη στις αντιδράσεις και να τερματιστούν από τη βιταμίνη Ε. Οι αντιδράσεις χωρίζονται σε τρία στάδια: έναρξη, μετάδοση, δηλαδή συνεχόμενη παραγωγή και τερματισμός. Η βιταμίνη Ε λαμβάνει μέρος στο τελευταίο στάδιο. Η περιγραφή των τριών αυτών φάσεων και οι αντιδράσεις που γίνονται σε κάθε ένα από αυτές θα παρουσιαστούν παρακάτω. Με τη βοήθεια ενός

εκκινητή πραγματοποιείται η εκκίνηση. Για παράδειγμα, οι ρίζες υδροξυλίου(OH·) προσλαμβάνουν πολύ γρήγορα από το περίγυρό τους ηλεκτρόνια και είναι ιδιαίτερα δραστικές. Συνήθως ηλεκτρόνια από γειτονικά οργανικά μόρια προσλαμβάνονται από τη δραστική υδροξυλική ρίζα. Παρατηρείται βλάβη της μεμβράνης όταν το οργανικό μόριο είναι ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ και το συναντάμε στο φωσφολιποειδικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης. Το κύριο φαινόμενο κατά την οξειδωτική κυτταρική βλάβη είναι η οξείδωση των λιποειδών της μεμβράνης. Πρωταρχικοί στόχοι για απόσπαση πρωτονίων από τις ελεύθερες ρίζες είναι από τις ομάδες μεθυλίου(-CH<sub>2</sub>-) τα άτομα υδρογόνου, που βρίσκονται μεταξύ των διπλών δεσμών στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα(-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-). (Gropper,Smith & Groff 2008 )

- Η αντίδραση ανάμεσα σε μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου και σε ένα λιποειδές(LH) έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας λιποειδικής ρίζας άνθρακα(L·) και νερού:

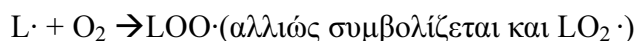


- Το μοριακό οξυγόνο εναλλακτικά μπορεί να αντιδράσει με το λιποειδές(LH), με αποτέλεσμα την παραγωγή λιποειδικής ρίζας άνθρακα και υδροϋπεροξειδικής ρίζας HO<sub>2</sub>·:



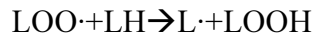
Αφού γίνει ο σχηματισμός των λιποειδών ριζών άνθρακα, με τη βοήθεια αντιδράσεων μετάδοσης, έχουν την δυνατότητα να αντιδράσουν για το σχηματισμό και άλλων ριζών.

- Σε μια αντίδραση μετάδοσης το μοριακό οξυγόνο μπορεί να αντιδράσει με τις λιποειδικές ρίζες άνθρακα, σχηματίζοντας λιποϋπεροξειδικές ρίζες, LOO·:

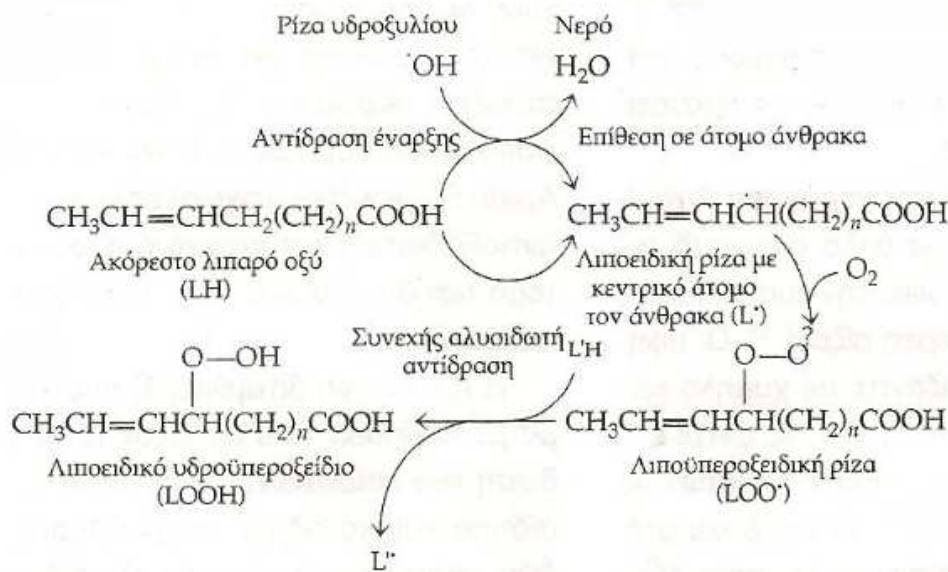


Οι λιποϋπεροξειδικές ρίζες (LOO) αφαιρούν από άλλες οργανικές ενώσεις ένα άτομο υδρογόνου, συμπεριλαμβανομένων των περισσοτέρων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων των λιποπρωτεϊνών ή των μεμβρανών, πυροδοτώντας μια αλυσιδωτή αντίδραση με τη ρίζα L·.





Για να μειωθεί ελάχιστα η κυτταρική καταστροφή, θα πρέπει να τερματιστούν οι αλυσιδωτές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν τη ρίζα  $\text{L}\cdot$ . Από ένα προστατευτικό πολύπλοκο σύστημα εξαρτάται η πρόληψη της καταστροφής από τις ρίζες του οξυγόνου και η βιταμίνη E είναι μέρος της. (Gropper, Smith & Groff 2008)

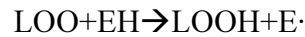


Εικόνα 1.2 : Οι αντιδράσεις έναρξης και οι αλυσιδωτές αντιδράσεις που προκαλεί η επίθεση μιας ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου σε ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ. (Gropper, Smith & Groff 2008 )

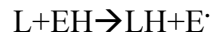
Η βιταμίνη E που συναντάται κοντά ή μέσα στις μεμβράνες των κυττάρων μπορεί να αντιδράσει με τις ρίζες υπεροξειδίου ( $\text{LOO}\cdot$ ) πριν αυτές αλληλεπιδράσουν με τις μεμβράνες των κυττάρων ή άλλα συστατικά που βρίσκονται στις μεμβράνες. Γι' αυτό και η βιταμίνη E ολοκληρώνει τις αλυσιδωτές αντιδράσεις μετάδοσης, αλλά είναι λιγότερο αποδοτική στον τερματισμό της υπεροξειδάσης που παράγει τις ρίζες αλκοξειδίου ( $\text{RO}\cdot$ ) ή τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου ( $\text{OH}\cdot$ ). (Gropper, Smith & Groff 2008 )

Η βιταμίνη E (EH, ανηγμένη μορφή) λόγω της δεξιότητας του συστήματος του χρωμανολικού δακτυλίου να σταθεροποιεί ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και της επίδρασης του φαινολικού υδρογόνου στον άνθρακα 6 της υδροξυλικής ομάδας, μπορεί να δώσει ένα

άτομο υδρογόνου για την αναγωγή των μη λιποειδικών ριζών υπεροξειδίου, έτσι όπως φαίνεται στη αντίδραση:



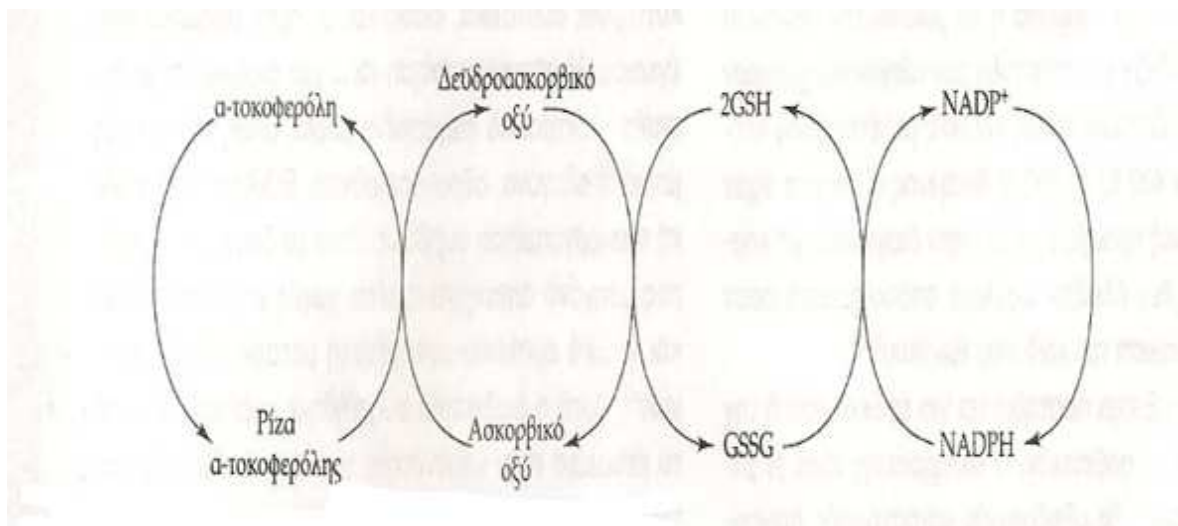
Επιπρόσθετα, για την αντίδραση των ριζών άνθρακα δίνει ένα μόριο υδρογόνου:



Την οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης E εκπροσωπεί η E<sup>·</sup>. Η διαδικασία αυτή κάποιες φορές αποδίδεται και ως <<εκκαθάριση ελευθέρων ριζών>>. Όταν δυο ρίζες ελεύθερες συνταιριάζουν για το σχηματισμό ενός μορίου, το οποίο δεν αποτελεί ελεύθερη ρίζα και δεν έχει την ικανότητα να συνεχίσει την αντίδραση, τότε έχουμε την ολοκλήρωση των αντιδράσεων. (Gropper, Smith & Groff 2008)

Η βιταμίνη E<sup>·</sup> λόγω της οξείδωσης που έχει στο στάδιο της ολοκλήρωσης θα πρέπει να αναγεννηθεί για να τη χρησιμοποιήσουμε ξανά. Η βιταμίνη C, η ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), το NADPH, το διϋδρολιποϊκό οξύ και η ουμπικινόνη χρειάζονται για την αναγέννησή της. (Gropper, Smith & Groff 2008)

Η βιταμίνη E αποτελεί μόνο ένα κομμάτι της προστασίας της εναντίον της οξειδωτικής καταστροφής των ιστών. (Gropper, Smith & Groff 2008 )



Εικόνα 1.3: Η αναγέννηση της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλης) (Gropper, Smith & Groff 2008 )

Επιπρόσθετες ουσίες, κομμάτι του προστατευτικού συστήματος, είναι η γλουταθειόνη, η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή και ένζυμα που χρειάζονται για τη δράση

τους μια ποικιλία από συστατικά, όπως σίδηρο, χαλκό, σελήνιο, ψευδάργυρο και μαγνήσιο. Γι' αυτό το λόγο εξαρτώνται μεταξύ τους η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα ανόργανα συστατικά και τα καροτενοειδή για να φέρουν σε πέρας τις απαραίτητες λειτουργίες τους στο οργανισμό. Η βιταμίνη E με τη βιταμίνη C συνεργάζονται για την αναστολή της οξειδωσης. (Gropper,Smith & Groff 2008 )

Η βιταμίνη E, ως αντιοξειδωτική ουσία, καθυστερεί το τάγγισμα των λιπών στις τροφές και στο πεπτικό σύστημα. Όταν στη δίαιτα υπάρχουν λίπη, υπάρχει η δυνατότητα να καταστρέψουν τη βιταμίνη E της δίαιτας και του πεπτικού σωλήνα σε περίπτωση ταγγίσματος. Έτσι η ποσοτική σχέση μεταξύ του είδους και της ποσότητας των λιπών της διατροφής και της βιταμίνης E έχει ιδιαίτερη σημασία, εφόσον, όσο αυξημένη είναι η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπών, τόσο αυξημένες θα πρέπει να είναι και οι απαιτήσεις σε βιταμίνη E. (Παπανικολάου 2005).

Έρευνες που έγιναν, στις οποίες χορήγησαν βιταμίνη E είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά, έδειξαν ότι προκαλεί μείωση στην ευπάθεια της βιταμίνης E στην οξείδωση από τις ελεύθερες ρίζες. Η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης E συσχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και στα δυο φύλα. Η χορήγηση συμπληρωμάτων με 800IU βιταμίνης E, 1g βιταμίνης C και 24 mg β-καροτένιου σε άτομα που εμφάνιζαν καρδιαγγειακές παθήσεις μείωσε αρκετά την ευπάθεια της LDL στην οξείδωση. Η α-τοκοφερόλη (800IU) βρέθηκε ότι έχει την ικανότητα και από μόνη της να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση ενός συνδυασμού ασκορβικού οξέος(1gr.),α-τοκοφερόλης(800IU) και β-καροτένιου(30mg) όσον αφορά την ελαχιστοποίηση της οξείδωσης της LDL. Σε μια άλλη ομάδα ατόμων με συμπτωματική καρδιακή νόσο, όταν τους δοθήκαν συμπληρώματα με 400IU ή 800IU(268 ή 567 mg) τοκοφερόλης, μείωσε το ρυθμό των μη μοιραίων καρδιακών προσβολών. Όλα αυτές οι ανακαλύψεις μπορούν να εφαρμοστούν και στη πρόληψη της αθηροσκλήρωσης. (Gropper,Smith & Groff 2008)

Η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται όταν μαζεύονται κύτταρα πλούσια σε λίπος στο εσωτερικό των αρτηριών. Για παράδειγμα, οι ελεύθερες ρίζες που προκαλούν τη οξείδωση της αποπρωτεΐνης B100 στην LDL, προβιβάζει την εκκαθάριση της οξειδωμένης LDL η οποία προσλαμβάνεται μέσω του ειδικού υποδοχέα των μακροφάγων. (Gropper,Smith & Groff 2008 )

Πιστεύεται ότι τα μακροφάγα τα οποία αναπτύσσονται σε αφρώδη κύτταρα προσλαμβάνουν με ευκολία την οξειδωμένη LDL απ' ό,τι τη μη οξειδωμένη μορφή της. Με τη συνεχή συγκέντρωση, εξελίσσονται συσσωματώματα λίπους που δείχνουν τα αρχικά στάδια για εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης. Η LDL οξειδωμένη έχει την ικανότητα να αυξήσει τη συγκέντρωση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, να προκαλέσει αύξηση της τοξικότητας των κυττάρων των ενδοθηλιακών κυττάρων και να μειώσει την κινητικότητα των μακροφάγων μέσα στις αρτηρίες. (Groppe,Smith & Groff 2008)

Όλοι αυτοί οι παράγοντες συντελούν στην εμφάνιση της αθηρογένεσης. Οπότε η βιταμίνη E γίνεται εμπόδιο στην ανάπτυξη αθηρωματικών αλλοιώσεων, λόγω της δυνατότητάς της στον περιορισμό ή στην πρόληψη της οξείδωσης της LDL. Παρ' όλα αυτά σε άλλες έρευνες στις οποίες ασθενείς που είτε είχαν κάποια καρδιακή νόσο είτε είχαν πάθει καρδιακή προσβολή όταν τους χορηγήθηκαν 300gr βιταμίνης E, τα αποτελέσματα δεν είχαν κάποιο όφελος στη μείωση του κινδύνου για θάνατο. (Groppe,Smith & Groff 2008 )

Η βιταμίνη E προτείνεται και για την πρόληψη ή θεραπεία άλλων ασθενειών και μια από αυτές είναι ο καταρράκτης, που ένα μέρος του οφείλεται στο αποτέλεσμα της οξειδωτικής καταστροφής πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές συγκεντρώνονται και επικάθονται στους οπτικούς φακούς δημιουργώντας έτσι νεφέλωμα ή θολερότητα φακών. Για την εμφάνιση του καταρράκτη φαίνεται ότι συμμετέχουν το οξυγόνο και οι ρίζες οξυγόνου. (Groppe,Smith & Groff 2008)

Επιπλέον σε ασθενείς με παθήσεις που έχουν σχέση με αυξημένη υπεροξειδάση των λιποειδών, συνιστάται η χορήγηση της βιταμίνης E. Για παράδειγμα, μέσω της παραγωγής των ελευθέρων ριζών, η τοξικότητα που προέρχεται από σίδηρο τυπικά έχει ως αποτέλεσμα την υπεροξειδωση των λιποειδών και κατά συνέπεια προκαλεί ζημιά σε διάφορα όργανα του οργανισμού, όπως στο ήπαρ. Αυξημένη υπεροξειδάση παρουσιάζεται σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. (Groppe,Smith & Groff 2008)

Σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη η παροχή συμπληρώματος βιταμίνης E και συγκεκριμένα σε ποσότητα 900mg α-τοκοφερόλης, καλυτέρευσε τη μεταβολική ρύθμιση και ελάττωσε την οξειδωτική βλάβη. Πιστεύεται ότι η βιταμίνη E μπορεί να καλυτερεύει τη δομή της πλασματικής μεμβράνης και τις ενέργειες που χρειάζονται για το μεταβολισμό και τη μεταφορά της γλυκόζης. Η βιταμίνη αυτή με το να επαυξάνει τη διαθεσιμότητα της ανηγμένης γλουταθειόνης και να ελαττώνει την

υπεροξειδωση των λιποειδών, συντελεί στο να διατηρεί τη ρευστικότητα της η κυτταρική μεμβράνη και αυτή με τη σειρά της βοηθά στη βελτίωση της λειτουργίας μεταφοράς γλυκόζης και έτσι την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης. (Groppe,Smith & Groff 2008)

Υπάρχουν δείγματα ότι η βιταμίνη E παρουσιάζει κάποιο προστατευτικό ρόλο στην ακεραιότητα των ερυθροκυττάρων. Πολύ σημαντική είναι στην περίπτωση της εμφάνισης της αιμολυτικής αναιμίας των πρόωρων νεογνών, όπου η βιταμίνη E συντέλεσε στη διόρθωσή της. Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί το γεγονός ότι το μητρικό γάλα έχει 2 με 4 φορές περισσότερη βιταμίνη E σε σύγκριση με το αγελαδινό γάλα, γι' αυτό και η αιμολυτική αναιμία όταν εμφανίζεται στα φυσιολογικά νεογνά υπάρχει μια πλήρης ανάνηψη, εφόσον τρέφονταν με μητρικό γάλα. (Groppe,Smith & Groff 2008)

Η α-τοκοφερόλη εμφανίζεται αναγκαία για την κυτταρική αναπνοή, ιδίως για την καρδιά και τους σκελετικούς μύες και για το λόγο αυτό η έλλειψή της μπορεί να προκαλέσει στα ζώα μυϊκή δυστροφία.( Παπανικολάου 2005)

Επίσης οι τοκοφερόλες συσχετίζονται με τη βιοσύνθεση του DNA, αφού βοηθούν στη ρύθμιση της ενσωμάτωσης των πυριμιδινών εσωτερικά στη δομή του νουκλεϊνικού οξέος.( Παπανικολάου 2005)

Τέλος, η βιταμίνη E βοηθά στον τρόπο λειτουργίας και στην υφή της μυϊκής ίνας. Αυτό το συμπέρασμα έβγαλαν από παθολογικές καταστάσεις εκφύλισης και βλάβης μυών, όπως για παράδειγμα στην κυστική ίνωση που είχαν ασθενείς με μειωμένη βιταμίνη E στο πλάσμα. (Πλέσσα 1998).

### **1.3. Απορρόφηση-μεταφορά, αποθήκευση και απέκκριση**

Για τη σωστή απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών είναι απαραίτητη η παρουσία της χολής και των λιπών. Η απορρόφηση της βιταμίνης E με τη μορφή ελεύθερων αλκοολών γίνεται στη νήστιδα, όπου το 20-30% της ολικής πρόσληψης της βιταμίνης E διέρχεται μέσω του εντερικού τοιχώματος στη λέμφο. Τόσο τα χολικά άλατα όσο και το παγκρεατικό υγρό είναι χρήσιμα για το σχηματισμό μικκυλίων, τα οποία επιτρέπουν στη βιταμίνη να διαχέεται διά μέσου της υδάτινης στοιβάδας και της μεμβράνης του εντεροκυττάρου. Η πέψη και η απορρόφηση των λιπών ταυτόχρονα με τη βιταμίνη E

βελτιώνουν την απορρόφηση της βιταμίνης, αν και η ποσότητα του λίπους που απαιτείται για να βελτιώσει την απορρόφηση δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί.( Παπανικολάου 2005, Gropper, Smith ,Groff 2008)

Από τη στιγμή που θα απορροφηθεί η βιταμίνη E συνδέεται με τα χυλομικρά και μεταφέρεται στο αίμα μέσω της λέμφου. Κατά τη μεταφορά η τοκοφερόλη στα χυλομικρά βρίσκεται σε ισορροπία με την τοκοφερόλη που βρίσκεται στις άλλες λιποπρωτεΐνες του πλάσματος και πιο συγκεκριμένα μεγαλύτερες ποσότητες περιέχονται στην HDL και την LDL. Οι απορροφημένες τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες μεταφέρονται με τα υπολείμματα των χυλομικρών για να γίνει πάλι έκκριση πίσω στο αίμα και στη συνέχεια μεταφορά σε άλλους ιστούς. (Παπανικολάου 2005, Gropper, Smith, Groff 2008 )

Με τη βοήθεια της μεταφορικής πρωτεΐνης της α-τοκοφερόλης (αTTP), η οποία παράγεται στο ήπαρ, μεταφέρεται η τοκοφερόλη στις VLDL, οι οποίες επιτρέπουν την κατανομή της βιταμίνης στους διάφορους ιστούς. Σε περίπτωση γονιδιακής βλάβης υπάρχει έλλειψη ή απουσία της αTTP, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται σύνδρομο έλλειψης της βιταμίνης E. (Gropper, Smith, Groff 2008)

Με τη βοήθεια κυρίως της LDL η τοκοφερόλη κατανέμεται στους ιστούς. Ίσως αυτός είναι και ο λόγος που η τοκοφερόλη παίζει κάποιο ρόλο στην προστασία της LDL από την οξειδωση. Οι τοκοφερόλες προσλαμβάνονται από τα κύτταρα καθώς οι λιποπρωτεΐνες προσλαμβάνονται από τους ιστούς. (Gropper, Smith, Groff 2008)

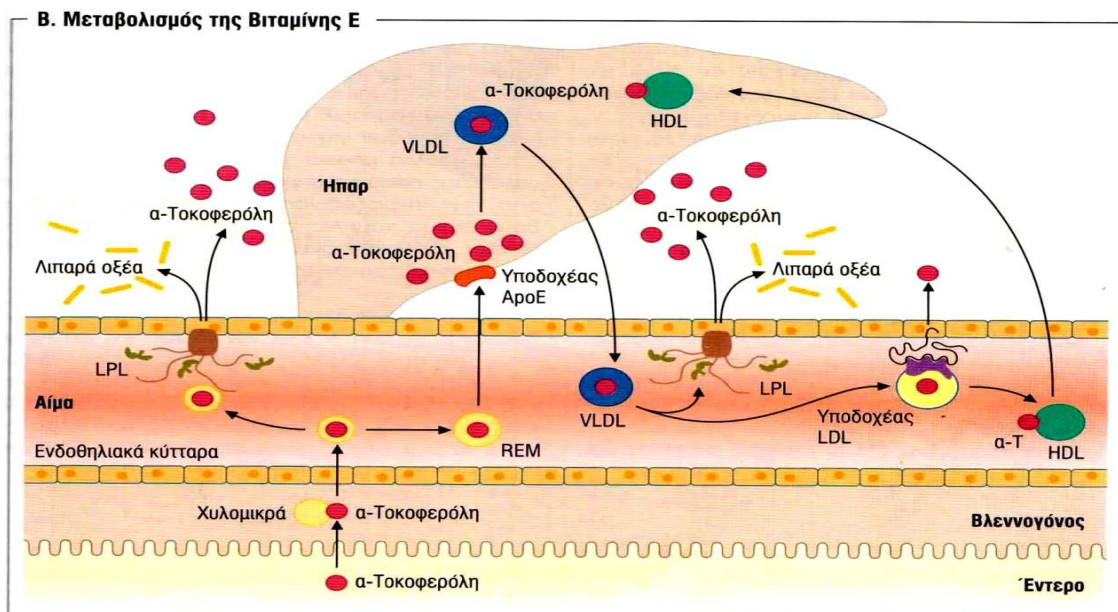
Έτσι η πρόσληψη της βιταμίνης μπορεί να γίνει είτε με πρόσληψη, η οποία γίνεται από τον υποδοχέα των LDL είτε μέσω της υδρόλυσης των χυλομικρών και των VLDL από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση. Επίσης μπορεί να γίνει μέσω της μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών, μια διαδικασία που γίνεται από την HDL ή και τέλος μέσω άλλων μηχανισμών. Η μεταφορά της βιταμίνης E από τις λιποπρωτεΐνες στις μεμβράνες διευκολύνεται από μια πρωτεΐνη μεταφοράς των φωσφολιπιδίων .( Gropper, Smith, Groff 2008 )

Η βιταμίνη E στο εσωτερικό του κυττάρου και συγκεκριμένα στο κυτταρόπλασμα, αλλά και σε άλλα μέρη του κυττάρου συνδέεται σε ειδικές πρωτεΐνες για να μεταφερθεί. Η βιταμίνη E βρίσκεται κυρίως στις κυτταρικές μεμβράνες, όπως η κυτταροπλασματική μεμβράνη και οι μιτοχονδριακές και μικροσωμικές μεμβράνες. (Gropper, Smith, Groff 2008)

Στο σώμα η βιταμίνη E συνήθως αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και τους μύες. Στο λιπώδη ιστό είναι συγκεντρωμένο το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης, ενώ στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στην καρδιά, στους μύς, στο σπλήνα, στα επινεφρίδια και στον εγκέφαλο βρίσκεται σε μικρότερες ποσότητες. Η βιταμίνη E εναποτίθεται στο λίπος των ιστών και μεταβολίζεται μαζί με το λίπος. (Παπανικολάου 2005, Gropper, Smith, Groff 2008 )

Η ποσότητα της βιταμίνης που προσλαμβάνεται αυξάνει γραμμικά την συγκέντρωση της βιταμίνης E που είναι αποθηκευμένη στο λιπώδη ιστό, ενώ οι υπόλοιποι ιστοί είτε διατηρούν σταθερή την συγκέντρωση είτε αυξάνουν τα επίπεδα της αποθηκευμένης βιταμίνης σε πολύ μικρό βαθμό. Σε περίπτωση χαμηλής πρόσληψης η απομάκρυνση της τοκοφερόλης από το λιπώδη ιστό γίνεται πιο αργά, ενώ από το ήπαρ και το πλάσμα γίνεται πολύ πιο γρήγορα. Τέλος, στην καρδιά και στους μύς η εξάντληση γίνεται με έναν ενδιάμεσο ρυθμό. ( Gropper, Smith, Groff 2008)

Τέλος, η απέκκριση γίνεται κυρίως από τα κόπρανα αν και μικρές ποσότητες της βρίσκονται και στα ούρα. Αυτό συμβαίνει γιατί πολλές μορφές της βιταμίνης που απορροφούνται δεν χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό και γενικά η ποσότητα της βιταμίνης που απορροφάται είναι σχετικά μικρή.( Παπανικολάου 2005, Gropper, Smith, Groff 2008).



Εικόνα 1.4 : Μεταβολισμός βιταμίνης E. (Gropper, Smith & Groff, ,2008)

#### 1.4 Πηγές βιταμίνης E

Η βιταμίνη E υπάρχει σε ζωικά και φυτικά τρόφιμα. Όσον αφορά τα φυτικά τρόφιμα, βρίσκεται κυρίως στα φυτικά έλαια. Πλούσιες πηγές α-τοκοφερόλης θεωρούνται το κραιβέλαιο, το ελαιόλαδο, το ηλιέλαιο και το έλαιο βαμβακόσπορου. Τα έλαια σόγιας και καλαμποκιού περιέχουν κάποιες ποσότητες α-τοκοφερόλης, αλλά υψηλότερες ποσότητες γ-τοκοφερόλης. Άλλα τρόφιμα που αποτελούν σημαντικές πηγές βιταμίνης E είναι εκείνα που παρασκευάζονται από φυτικά έλαια, όπως η μαγιονέζα, η μαργαρίνη και διάφορα dressing για σαλάτες. Ακόμη, τρόφιμα που παρασκευάζονται από ξηρούς καρπούς, όπως το φυστικοβούτυρο, είναι πλούσια σε βιταμίνη E. Τα δημητριακά ολικής άλεσης, τα όσπρια και ορισμένα φρούτα και λαχανικά είναι, επίσης, καλές πηγές της βιταμίνης E. Η α-τοκοφερόλη βρίσκεται κυρίως στα φύλλα και στα πράσινα μέρη των φυτών (χλωροπλάστες). Αυτά τα τμήματα των φυτών περιέχουν μικρές ποσότητες γ-τοκοφερόλης, ενώ οι γ-,δ- και β-τοκοφερόλες βρίσκονται κυρίως στα τμήματα των φυτών που δεν περιέχουν χλωροπλάστες. Οι τοκοτριενόλες βρίσκονται στα όσπρια και στους σπόρους των δημητριακών, όπως το σιτάρι, το κριθάρι, το ρύζι και η βρώμη. Κύρια πηγή τοκοτριενολών αποτελούν το πίτουρο και το έλαιο από φύτρο σιταριού. (Gropper, Smith & Groff, 2008)

Τα ζωικά τρόφιμα παρέχουν στον άνθρωπο μικρότερη ποσότητα βιταμίνης E συγκριτικά με τα φυτικά τρόφιμα. Στα ζωικά τρόφιμα η α-τοκοφερόλη βρίσκεται συγκεντρωμένη στο λιπώδη ιστό των ζώων. Αυτό συνεπάγεται ότι τα κρέατα με υψηλή περιεκτικότητα λίπους περιέχουν κάποια ποσότητα βιταμίνης. (Gropper, Smith & Groff, 2008)

Συνήθως τα άτομα που έχουν μειωμένη πρόσληψη λίπους από το διαιτολόγιό τους έχουν ταυτόχρονα και μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης E. (Gropper, Smith & Groff, 2008)

Οι περισσότεροι πίνακες τροφίμων αναγράφουν την περιεκτικότητα της βιταμίνης E σε ισοδύναμα α-τοκοφερόλης. (Gropper, Smith & Groff, 2008)

Παρακάτω δίνεται πίνακας που αναφέρει την περιεκτικότητα διαφόρων τροφίμων σε α-τοκοφερόλη.



Πίνακας 1.1 Περιεκτικότητα τροφίμων σε α-τοκοφερόλη

Τρόφιμο	Mg ανά μερίδα	Εκατοστιαία ημερήσια αξία (DV)*
Έλαιο από φύτρο σιταριού, 1 κουταλιά της σούπας	20,3	100
Ηλιόσποροι ,1 ουγγιά**	7,4	37
Αμύγδαλα ξερά,ψημένα,1 ουγγιά	6,8	34
Ηλιέλαιο, 1 κουταλιά της σούπας	5,6	28
Φουντούκια,ξερά,ψημένα, 1 ουγγιά	4,3	22
Φυστικοβούτυρο, 2 κουταλιές της σούπας	2,9	15
Φιστικά, ξερά,ψημένα, 1 ουγγιά	2,2	11
Αραβοσιτέλαιο,1 κουταλιά της σούπας	1,9	10
Σπανάκι βραστό, μισή κούπα	1,9	10
Μπρόκολο, ψιλοκομμένο, βραστό, μισή κούπα	1,2	6
Σογιέλαιο,1 κουταλιά της σούπας	1,1	6
Ακτινίδιο, 1 μέτριο	1,1	6

Μάγκο κομμένο σε φέτες, μισή κούπα	0,7	4
Ντομάτα ωμή , 1 μέτρια	0,7	4
Σπανάκι ωμό, 1 κούπα	0,7	4

Πηγή: National institutes of health,2011

\*Τα DV αναπτύχθηκαν από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ώστε να μπορούν οι καταναλωτές να αξιολογούν την περιεκτικότητα διαφόρων τροφίμων σε ορισμένα θρεπτικά συστατικά. Όσον αφορά τη βιταμίνη E το DV αντιστοιχεί σε 30 IU, δηλαδή περίπου 20 mg φυσικής α-τοκοφερόλης. Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων δεν απαιτεί στις ετικέτες τροφίμων να υπάρχει η περιεκτικότητα σε βιταμίνη E, εκτός αν κάποιο τρόφιμο έχει εμπλουτιστεί με τη βιταμίνη. Τα τρόφιμα που περιέχουν 20% ή και περισσότερο του DV θεωρούνται πλούσιες πηγές βιταμίνης. ( National institutes of health, 2011)

\*\* Μια ουγγιά (1 oz) ισούται με 28, 35 γραμμάρια.

### 1.5. Συμπληρώματα βιταμίνης E

Επειδή οι ποσότητες βιταμινών που χρειάζεται ο οργανισμός είναι πολύ μικρές, μια ισορροπημένη και σωστή διατροφή προσφέρει περισσότερες απ' ό,τι χρειάζεται. Υπάρχει όμως περίπτωση η συμπληρωματική χορήγηση να είναι απαραίτητη για ασθενείς με ελλείψεις βιταμινών ή με μεταβολικές διαταραχές που έχουν άμεση σχέση με τις βιταμίνες. Άλλα άτομα, για τα οποία ενδείκνυται η χορήγηση συμπληρωμάτων, είναι αυτά που έχουν αυξημένες ανάγκες ή αυξημένες απώλειες, όπως πρόωρα βρέφη, ασθενείς, τραυματίες και ίσως ακόμα έγκυες γυναίκες και ηλικιωμένοι. (Nestle,1987)

Μόνο τα συμπληρώματα της βιταμίνης E παρέχουν  $\geq 100IU$  των θρεπτικών συστατικών. Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα από το RDAs. Μια έρευνα που διεξήχθη από το 1999 έως το 2000 από τον Οργανισμό Εθνικής Υγείας και Διατροφής (NHANES) διαπίστωσε ότι το 11, 3% των ενηλίκων λάμβαναν συμπληρώματα της βιταμίνης E, που περιείχαν τουλάχιστον 400IU. (Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E)

Η φυσική α-τοκοφερόλη υπάρχει σε μια στερεοϊσομερή μορφή, ενώ η συνθετική μορφή της περιέχει ίσες ποσότητες από οκτώ στερεοϊσομερή, από τα οποία μόνο τα τέσσερα από αυτά διατηρούν οι ιστοί και ορός.(Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E)

Τα συμπληρώματα συνήθως παρέχουν μόνο την α-τοκοφερόλη, βέβαια υπάρχουν διαθέσιμα προϊόντα που περιέχουν και άλλες τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες. Οι άνθρωποι χρειάζονται περίπου 50% περισσότερο IU συνθετικής άλφα τοκοφερόλης από τα συμπληρώματα διατροφής και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα για να αποκτήσουν την ίδια ποσότητα θρεπτικών συστατικών από τη φυσική μορφή. (Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E).

Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E συνιστάται σε άτομα που παρουσιάζουν κακή απορρόφηση των λιπών. Τα συμπληρώματά της μπορούν να έχουν ευεργετικές ιδιότητες σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στις παθήσεις της όρασης, στην πρόληψη του καρκίνου, της άνοιας, των καρδιαγγειακών παθήσεων και τέλος στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη και της νεφρικής νόσου.(Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E)

Οι υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης E ίσως να έχουν αρνητικές επιδράσεις στην υγεία των ανθρώπων. Κάποιοι ερευνητές στην προσπάθειά τους να βγάλουν συμπέρασμα συνδύασαν τα αποτελέσματα πολλών μελετών. Συγκεκριμένα ανέλυσαν στοιχεία από 19 κλινικές δοκιμές της βιταμίνης E και βρήκαν υψηλότερο ποσοστό θανάτου σε μελέτες, όπου οι ασθενείς καταλάωναν περισσότερα από 400 IU συμπληρώματα ανά ημέρα. Βέβαια σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες υπήρχε ένας συνδυασμός υψηλής δόσης βιταμίνης E και βήτα-καροτίνης, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα. Επίσης υπήρχαν και κάποιες μελέτες στις οποίες οι άνθρωποι που πήραν μέρος είχαν χρόνιες παθήσεις, όπως καρδιαγγειακή νόσο ή νόσο του Αλτσχάιμερ. Έτσι, δεν είναι σαφές ότι τα ευρήματα αυτά θα ισχύουν για τους υγιείς ανθρώπους. (The Nutrition Source, Vitamin E and Health)

## **2. ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΕΙΣ**

### **2.1 Μέση εκτιμώμενη απαίτηση-Συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη- Επαρκής πρόσληψη- Ανώτατη πρόσληψη**

Ο όρος DRI περιλαμβάνει ένα σύνολο τιμών αναφοράς, που χρησιμοποιείται για το σχεδιασμό και την αξιολόγηση της πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών από υγιείς ανθρώπους. Οι όροι που περιλαμβάνει είναι οι εξής:

- Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη ( RDA) : Είναι η μέση ημερήσια πρόσληψη, που θεωρείται επαρκής για να καλύπτει τις απαιτήσεις σχεδόν όλων (97-98%) των υγιών ατόμων.
- Μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) : Είναι η ημερήσια πρόσληψη, που υπολογίζεται ότι καλύπτει τα μισά υγιή άτομα σε ένα στάδιο της ζωής και σε μια ομάδα φύλου. Σε αυτό το επίπεδο πρόσληψης το άλλο μισό μιας συγκεκριμένης ομάδας δεν καλύπτει τις ανάγκες του με αυτή την πρόσληψη.
- Επαρκής πρόσληψη (AI) : Χρησιμοποιείται όταν τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την ανάπτυξη του RDA και αντιπροσωπεύει το επίπεδο πρόσληψης που διασφαλίζει τη διατροφική επάρκεια.
- Ανώτατο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL): Είναι η μέγιστη ημερήσια πρόσληψη, η οποία είναι απίθανο να προκαλέσει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. (Institute of medicine, 2000, National Institutes of health, 2013)

Οι συστάσεις για τη βιταμίνη Ε αφορούν την α-τοκοφερόλη, η οποία είναι η μόνη μορφή της που διατηρείται στο πλάσμα. Οι συστάσεις βασίζονται σε δοκιμές που δείχνουν ποιο επίπεδο πρόσληψης παρέχει επαρκή προστασία των ερυθροκυττάρων όταν εκτίθενται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου, μια ελεύθερη ρίζα. Υπάρχει αρκετή αβεβαιότητα γι' αυτά τα στοιχεία και απαιτείται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστεί η πρόσληψη βιταμίνης Ε και με άλλους βιοδείκτες. (National Institutes of health, 2013)

Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη Ε στα τρόφιμα και τα συμπληρώματα διατροφής αναγράφεται στις ετικέτες σε διεθνείς μονάδες (IUs), όπου μετράται η βιολογική δραστηριότητα και όχι η ποσότητα. Οι φυσικές πηγές της βιταμίνης Ε είναι η d- α-τοκοφερόλη, ενώ η συνθετική της μορφή είναι dl-α-τοκοφερόλη. Για τη μετατροπή σε IU ακολουθούνται οι εξής κανόνες:

- Για την μετατροπή από mg σε IU: 1 mg α-τοκοφερόλης είναι ισοδύναμο με 1,49 IU της φυσική μορφής ή 2,22 IU της συνθετικής μορφής.
- Για τη μετατροπή από IU σε mg: 1 IU άλφα-τοκοφερόλης είναι ισοδύναμο με 0,67 mg της φυσικής μορφής ή 0,45 mg της συνθετικής μορφής. (National Institutes of health, 2013)

Οι τιμές του RDA και του EAR είναι σε χιλιοστόγραμμα και παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες. Επειδή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ανάπτυξη του RDA στα

βρέφη οι τιμές δημιουργήθηκαν με βάση την ποσότητα της βιταμίνης E που καταναλώνεται από υγιή μωρά που θηλάζουν. (National Institutes of health, 2013)

Πίνακας 2.1: Τιμές του RDA για τη βιταμίνη E σε mg και σε IU.

Ηλικία	Άντρες	Γυναίκες	Εγκυμοσύνη	Θηλασμός
0-6 μηνών *	4 mg (6 IU)	4 mg (6 IU)		
7-12 μηνών *	5 mg (7.5 IU)	5 mg (7.5 IU)		
1-3 ετών	6 mg (9 IU)	6 mg (9 IU)		
4-8 ετών	7 mg (10.4 IU)	7 mg (10.4 IU)		
9-13 ετών	11 mg (16.4 IU)	11 mg (16.4 IU)		
14 -18 ετών	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)	19 mg (28.4 IU)
19-30 ετών	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)	19 mg (28.4 IU)
31-50 ετών	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)	19 mg (28.4 IU)
51- 70 ετών	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)		
>70 ετών	15 mg (22.4 IU)	15 mg (22.4 IU)		

\*Ασφαλής πρόσληψη (AI) (Institute of medicine , 2000, National Institutes of health, 2013)

Πίνακας 2.2: Τιμές του EAR σε mg/ ημέρα.

Ηλικία	Άντρες	Γυναίκες	Εγκυμοσύνη	Θηλασμός
1-3 ετών	5 mg	5 mg		
4-8 ετών	6 mg	6 mg		
9-13 ετών	9 mg	9 mg		
14- 18 ετών	12 mg	12 mg	12 mg	16 mg
19-30 ετών	12 mg	12 mg	12 mg	16 mg
31-50 ετών	12 mg	12 mg	12 mg	16 mg
51- 70 ετών	12 mg	12 mg		
>70 ετών	12 mg	12 mg		

(Institute of medicine, 2000 )

Όσον αφορά το ανώτερο ανεκτό όριο (UL) σε βρέφη 0-12 μηνών δεν έχει προσδιοριστεί, λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με τις ανεπιθύμητες παρενέργειες που έχει η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E και λόγω ανησυχιών σχετικά με την ικανότητα των βρεφών να διαχειριστούν το πλεόνασμά της. Για να αποτραπεί η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης, θα πρέπει να προσλαμβάνεται μόνο μέσα από την τροφή ή τη formula. (Institute of medicine, 2000 )

Στα παιδιά και τους εφήβους δεν υπάρχουν αναφορές για εμφάνιση τοξικότητας. Το ίδιο ισχύει και σε εγκυμονούσες και θηλάζουσες γυναίκες. (Institute of medicine, 2000)

Πίνακας 2.3: Τιμές του UL για τη βιταμίνη E.

Ηλικία	Άντρες	Γυναίκες	Εγκυμοσύνη	Θηλασμός
1-3 ετών	200 mg	200 mg		
4-8 ετών	300 mg	300 mg		
9-13 ετών	600 mg	600 mg		
14- 18 ετών	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg
19-30 ετών	800 mg	800 mg	1,000 mg	1,000 mg
31-50 ετών	12 mg	12 mg	1,000 mg	1,000 mg
51- 70 ετών	12 mg	12 mg		
>70 ετών	12 mg	12 mg		

(Institute of medicine, 2000 )

## 2.2 Ανεπάρκεια βιταμίνης E

Άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα έλλειψης της βιταμίνης E, είναι συνήθως άτομα με:

1. σοβαρό υποσιτισμό
2. με γενετικές ανωμαλίες που επηρεάζουν την πρωτεΐνη μεταφοράς α-τοκοφερόλης
3. σε σύνδρομα δυσαπορρόφησης, για παράδειγμα ανικανότητα απορρόφησης λίπους και
4. διαταραχές του ηπατοχολικού συστήματος, όπως η χρόνια χολόσταση (Gropper,Smith & Groff 2008 )

Σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης μπορεί να προκαλέσει:

- νευρολογικά συμπτώματα
- διαταραχή ισορροπίας και συντονισμού (αταξία)

- μυϊκό πόνο των σκελετικών μυών
- πάθηση αισθητήριων νεύρων (περιφερική νευροπάθεια)
- μυϊκή αδυναμία (μυοπάθεια)
- βλάβη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια)
- αιμολυτική αναιμία (Traber et al. 2006)

Όταν υπάρχει έλλειψη της βιταμίνης στους ενήλικες, η συγκέντρωση της ολικής α-τοκοφερόλης στο πλάσμα μειώνεται σε  $<5\text{mg/mL}$  ή  $<0,8\text{ mg/g}$ . (Gropper,Smith & Groff 2008).

Αν και η ανεπάρκεια της βιταμίνης E είναι σπάνια, η οριακή πρόσληψη της βιταμίνης E είναι σχετικά κοινή. Παραδείγματος χάριν στις ΗΠΑ η μελέτη NHANES III εξέτασε την πρόσληψη και τα επίπεδα στο αίμα της α-τοκοφερόλης σε 16.295 ενήλικες (ηλικίας άνω των 18). Το 27% των Καυκάσιων (λευκών), το 41% των Αφροαμερικανών, το 28% των Μεξικο-Αμερικανών και το 32% των άλλων συμμετεχόντων βρέθηκαν να έχουν στο αίμα α-τοκοφερόλη λιγότερο από  $20\text{ }\mu\text{g/Lt}$ . Η βιβλιογραφία δείχνει αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο κάτω από αυτό το επίπεδο (Ford & Sowell 1999).

Τα δεδομένα της NHANES 1999-2000 δείχνουν ότι η μέση πρόσληψη α-τοκοφερόλης είναι 6,3 και 7,8 mg/ημέρα για γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα, αντί 15 mg/ημέρα (RDA). Το 90% των Αμερικανών δεν πληρούν τις διατροφικές συστάσεις βιταμίνης E (Maras et al. 2004, Ahuja,Goldman & Moshfegh 2004 )

Η σοβαρή και χρόνια ανεπάρκεια της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) συνδέεται με ένα χαρακτηριστικό νευρολογικό σύνδρομο με τυπικά "κλινικές" νευροπαθολογικές, και ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. Η αναπλήρωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης E σε ανθρώπινα υποκείμενα με α-τοκοφερόλη τυπικά σταματά την πρόοδο των νευρικών σημείων και των συμπτωμάτων και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αντικειμενική βελτίωση. Οι ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι παρέχουν ένα αντικειμενικό μέτρο της νευρικής και οπτικής λειτουργίας και η βελτίωση ορισμένων από αυτών των μέτρων έχει αναφερθεί μετά από κορεσμό της βιταμίνης E σε ανθρώπους. Μελετήθηκε η χορήγηση διαίτας σε αρουραίους που περιείχε  $36\text{ mg / kg}$  α-τοκοφερόλη για 20 εβδομάδες, αφού λάμβαναν διαίτα ανεπαρκή σε βιταμίνη E για 38 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στην ανάπτυξη και



σε μια σειρά από ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε νευρικές και οπτικές λειτουργίες. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την εγκυρότητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης E σε αρουραίους ως μοντέλο της ανεπάρκειας της βιταμίνης E στον άνθρωπο. ( Hayton et al. 2006)

Αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E (AVED) είναι μια σπάνια νευροεκφυλιστική κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα συντονισμού των εκούσιων κινήσεων (αταξία) και νόσο του περιφερικού νευρικού συστήματος (περιφερική νευροπάθεια). Η AVED είναι μια προοδευτική διαταραχή που μπορεί να επηρεάσει πολλά διαφορετικά συστήματα του σώματος (πολυσυστηματική διαταραχή). (Ataxia with Vitamin E Deficiency)

Το αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευάλωτο σε έλλειψη βιταμίνης E. Για παράδειγμα, τα παιδιά που έχουν σοβαρή ανεπάρκεια από τη γέννησή τους αναπτύσσουν γρήγορα νευρολογικά συμπτώματα. Αντίθετα, τα άτομα που αναπτύσσουν δυσαπορρόφηση στην ενήλικη ζωή μπορεί να μην αναπτύξουν νευρολογικά συμπτώματα για 10-20 χρόνια. Συμπτωματική ανεπάρκεια σε υγιή άτομα που καταναλώνουν δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη E ποτέ δεν έχει αναφερθεί (Traber,Bowman & Russell 2006)

Τα περισσότερα άτομα με αταξία και ανεπάρκεια βιταμίνης E (AVED) βρίσκονται στην εφηβεία. Κοινά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν:

- 1.προοδευτική αταξία
- 2.αδεξιότητα των χεριών
- 3.απώλεια της ιδιοδεκτικότητας (κυρίως από τους κραδασμούς και την κοινή λογική θέση)
- 4.απώλεια αντανακλαστικών
- 5.θετικό σημείο Romberg
6. μειωμένη οπτική οξύτητα και
- 7.θετικό σημάδι Babinski ( Schuelke, 2010)

Το φαινότυπο της νόσου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των οικογενειών με διαφορετικές μεταλλάξεις. Η ηλικία εμφάνισης και η πορεία της νόσου είναι πιο

ομοιόμορφη εντός μιας οικογένειας, αλλά τα συμπτώματα και η σοβαρότητα της νόσου μπορεί να διαφέρει ακόμα και μεταξύ αδελφών. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια για το AVED. Το κύριο κριτήριο για τη διάγνωση είναι η αταξία του Friedreich (νευρολογικό φαινότυπο) και η μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης E στο πλάσμα (α-τοκοφερόλη). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μοριακή ανάλυση των TTPA, το γονίδιο που κωδικοποιεί την α-τοκοφερόλη πρωτεΐνη μεταφοράς και το μόνο γονίδιο που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με AVED, επιτρέπει την επιβεβαίωση της διάγνωσης. (Schuelke, 2010)

Η θεραπεία εκλογής για την AVED είναι η διά βίου υψηλή δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης E. Μερικά συμπτώματα (π.χ., αταξία και πνευματική επιδείνωση) μπορούν να αντιστραφούν, εάν η θεραπεία αρχίσει από νωρίς. Σε ηλικιωμένα άτομα, η εξέλιξη της νόσου μπορεί να σταματήσει, η αστάθεια όμως παραμένει. Με θεραπεία, η συγκέντρωση της βιταμίνης E στο πλάσμα μπορεί να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Δεν έχουν διεξαχθεί θεραπευτικές μελέτες σε μια μεγάλη ομάδα για να αξιολογήσουν τα αποτελέσματα και να καθορίσουν τη βέλτιστη δόση. Το αναφερόμενο εύρος για δόσεις βιταμίνης E είναι από 800 mg έως 1500 mg (ή 40 mg / kg βάρους σώματος σε παιδιά). (Schuelke, 2010)

Η υπολειπόμενη νευροεκφυλιστική νόσος χαρακτηρίζεται συχνά από κλινικά συμπτώματα με εντυπωσιακή ομοιότητα με εκείνα της αταξίας Friedreich. Πρόσφατα απέδειξαν ότι η AVED προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της α-τοκοφερόλης πρωτεΐνης μεταφοράς (α-TTP). Τώρα έχουν εντοπίσει συνολικά 13 μεταλλάξεις σε 27 οικογένειες. Τέσσερις μεταλλάξεις βρέθηκαν σε  $inx2$  ανεξάρτητες οικογένειες: 744delA, η οποία είναι η κύρια μετάλλαξη στη Βόρεια Αφρική και 513insTT, 486delT και R134X, σε οικογένειες από Ευρώπη. Στα κλινικά αρχεία των 43 ασθενειών με τεκμηριωμένη μετάλλαξη στο α-TTP γονίδιο αποκάλυψε διαφορές από την αταξία Friedreich: μυοκαρδιοπάθεια βρέθηκαν μόνο στο 19% των περιπτώσεων, ενώ η ταλάντευση κεφαλιού βρέθηκε στο 28% των περιπτώσεων και παράλυση στο 13%. Η μελέτη αυτή αποτελεί τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με μεταλλάξεις που αναφέρθηκαν και επισημαίνουν την ανάγκη για ταχεία διαφορική διάγνωση από την αταξία Friedreich, προκειμένου να ξεκινήσει θεραπευτική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E πριν αναπτυχθούν ανεπανόρθωτες βλάβες. (Cavalier et al., 1998)

Η αβηταλιποπρωτεΐναιμία, είναι μια γενετική νόσος που παρουσιάζεται σπάνια, στην οποία υπάρχει ανεπάρκεια της βιταμίνης E, λόγω έλλειψης της μικροσωμικής μεταφορικής

πρωτεΐνης που είναι αναγκαία για την έκκριση ή συνάθροιση λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β. (Groppe,Smith & Groff, 2008)

Έχει θεωρηθεί ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για την αναιμία που συχνά συμβαίνει 4 έως 6 εβδομάδες μετά τον πρόωρο τοκετό και η διαιτητική συμπλήρωση με βιταμίνη Ε συνιστάται συχνά.( Bell & Filer 1981)

Η αναιμία ανταποκρίνεται στην τοκοφερόλη με αύξηση της αιμοσφαιρίνης και πτώση των δικτυοερυθροκυττάρων. Θεραπεία των πρόωρων βρεφών από τη γέννηση με συμπληρώματα βιταμίνης Ε μειώνει τη σοβαρότητα της αναιμίας και αποτρέπει την έντονη δικτυοερυθροκυττάρωση που παρατηρείται συνήθως σε βρέφη με χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση.(Oski & Barness 1968).

Ωστόσο, η κριτική ανάλυση αποκαλύπτει ότι οι δημοσιευμένες ελεγχόμενες μελέτες των συμπληρωμάτων της βιταμίνης Ε δεν συμφωνούν σχετικά με το μέγεθος ή ακόμα και την ύπαρξη αυτής της προστατευτικής δράσης κατά της αναιμίας. Η ανάλυση των πρακτικών που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη σίτιση υποδηλώνει ότι η διαιτητική αναλογία αλφα-τοκοφερόλης με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι γενικά επαρκής για την πρόληψη εκδήλωσης της ανεπάρκειας της βιταμίνης Ε χωρίς συμπλήρωμα. Προς το παρόν, φαίνεται να μην υπάρχει μια ξεκάθαρη ανάγκη για τη συμπλήρωση της συνήθους διατροφικής πρόσληψης του πρόωρου βρέφους με βιταμίνη Ε. ( Bell & Filer 1981)

Άτομα με νόσο του Crohn, κυστική ίνωση ή αδυναμία να εκκρίνουν χολή από το ήπαρ εντός του πεπτικού σωλήνα ή έχουν χρόνια διάρροια, μερικές φορές χρειάζονται υδατοδιαλυτές μορφές της βιταμίνης Ε, όπως η tocopheryl polyethylene glycol 1000 (Traber 1999)

Μελετήθηκε σε ασθενείς με κυστική ίνωση (CF) και παγκρεατική ανεπάρκεια ο ρόλος της βιταμίνης Ε στην ανθρώπινη διατροφή. Η κατάσταση της βιταμίνης Ε αξιολογήθηκε με μέτρηση της συγκέντρωσης α-τοκοφερόλης στο πλάσμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε 52 ασθενείς με ΚΙ και παγκρεατική στεατόρροια είχαν ανεπάρκεια της βιταμίνης. Η τοκοφερόλη στο πλάσμα είχε σημαντική μείωση και συσχετίζεται με δείκτες εντερικής δυσαπορρόφησης, όπως η συγκέντρωση ορού του καροτένιου και το ποσοστό της απορρόφησης του διαιτητικού λίπους. Συμπλήρωμα βιταμίνης Ε, 5-10 φορές περισσότερη από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε μια υδατο-αναμίξιμη μορφή αύξησε τη συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης στο πλάσμα στο φυσιολογικό σε 19 ασθενείς με κυστική ίνωση. Μελέτες για τις επιπτώσεις της

ανεπάρκειας της βιταμίνης E επικεντρώθηκαν σε πιθανές αιματολογικές αλλαγές. Μια βελτιωμένη τεχνική αναπτύχθηκε για τη μέτρηση της αιμόλυσης ερυθροκυττάρων *in vitro* σε παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου. Ενώ, οι αναστολές ερυθροκυττάρων σε άτομα ελέγχου έδειξαν αντοχή σε αιμόλυση κατά τη διάρκεια μιας 3ωρης επώασης, όλα τα δείγματα με ανεπάρκεια από α-τοκοφερόλη σε ασθενείς με κυστική ίνωση, έδειξαν ανώμαλη οξειδωτική ευαισθησία, που αποδεικνύεται 5% μεγαλύτερη από την απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης.(Farell 1977)

Η δυνατότητα της αιμόλυσης *in vivo* εκτιμήθηκε με μέτρηση της επιβίωσης της σε  $^{51}\text{Cr}$  ερυθροκύτταρα σε 19 ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης E. Μία μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής  $^{51}\text{Cr}$  ερυθροκυττάρων ημιζωής βρέθηκε σε αυτή την ομάδα. Η μέτρηση της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων πριν και μετά τη χορήγηση συμπληρωμάτων σε 6 ασθενείς με βιταμίνη E έδειξαν ότι η σύντομη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων θα μπορούσε να διορθωθεί στο φυσιολογικό με αυτή την αγωγή. Άλλοι αιματολογικοί δείκτες σε ανεπαρκή άτομα, ωστόσο, ήταν φυσιολογικοί και δεν άλλαξαν με τα συμπληρώματα βιταμίνης E. (Farell 1977)

Το συμπέρασμα είναι ότι η κυστική ίνωση σχετίζεται αμεταβλήτως με ανεπάρκεια της βιταμίνης E, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει μειωμένη γαστρική οξύτητα παγκρέατος (αχυλία) και δεν λαμβάνει συμπληρωματικές δόσεις της τοκοφερόλης. Ταυτόχρονες αιματολογικές επιδράσεις, όπως η ήπια αιμόλυση, όχι όμως αναιμία, συμβαίνουν και μπορεί να αντιστραφούν με χορήγηση βιταμίνης E. Σε ασθενείς με κυστική ίνωση θα πρέπει να δοθούν ημερήσιες δόσεις μιας υδατο-αναμίξιμης μορφής της βιταμίνης E για να διορθωθεί η έλλειψή της.(Farell 1977)

Σε μια άλλη έρευνα μέτρησαν τη συγκέντρωση του ορού της βιταμίνης E και υπολόγισαν την αναλογία του ορού της βιταμίνης E προς στο σύνολο του ορού των λιπιδίων σε σαράντα δύο ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (PBC) (Ομάδα A), δεκαπέντε ασθενείς με άλλες μορφές της χρόνιας ηπατικής νόσου (Ομάδα B) και είκοσι πέντε υγιή ενήλικα άτομα της ομάδας ελέγχου (ομάδα Γ). Αν και η μέση συγκέντρωση ορού βιταμίνης E δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων, η αναλογία των λιπιδίων ορού /βιταμίνης E ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα A από τις ομάδες B και Γ. Η ανεπάρκεια βιταμίνης E, όπως ορίζεται από τη αναλογία της βιταμίνης E/ορό λιπιδίων που είναι κάτω από 0,8 mg / g, ήταν παρούσα σε επτά (17%) ασθενείς της ομάδας A και ενός (7%) ασθενή στη ομάδα B. Ο ορός χολογλυκίνης και η χολερυθρίνη

ήταν σημαντικά υψηλότερη και η μέση διάρκεια της συμπτωματικής πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ήταν σημαντικά αυξημένη (6,6 έναντι 2,3 έτη) σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Α. Η μελέτη μας δείχνει ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε μπορεί να συμβεί σε ενήλικες με σοβαρή, παρατεταμένη χολοστατική ηπατική νόσο. (Sokol et al. 1985)

Η βιταμίνη Ε σε 146 ενήλικες με χρόνια ηπατική νόσο αξιολογήθηκε με εκτίμηση τόσο της συγκέντρωσης του ορού της βιταμίνης Ε όσο και της αναλογίας ορού βιταμίνης Ε/ορού χοληστερόλης. Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης Ε παρουσιάστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με πρωτογενή χολική κίρρωση και άλλες μορφές χρόνιας χολοστατικής ηπατικής νόσου. Όταν μια συγκέντρωση ορού της βιταμίνης Ε  $12.3 \mu\text{mol} / \text{l}$  ελήφθη ως το κατώτερο όριο του φυσιολογικού, 44% των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και 32% με άλλες χρόνιες χολοστατικές ηπατικές νόσους είχαν μια μειωμένη συγκέντρωση, υποδεικνύοντας μία βιοχημική ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε. Εάν στην αναλογία ορού βιταμίνης Ε / ολικής χοληστερόλης,  $2.35 \mu\text{mol} / \text{mmol}$  ελήφθη ως το κατώτερο όριο του φυσιολογικού, τότε το 64% και το 43% των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και άλλες χρόνιες χολοστατικές ηπατικές νόσους, αντίστοιχα, είχαν μια βιοχημική ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε. Από τους ασθενείς με χρόνια χολόσταση και μια συγκέντρωση ορού χολερυθρίνης μεγαλύτερη από  $100 \mu\text{mol} / \text{l}$ , το 91% είχε μειωμένη βιταμίνη Ε / χοληστερόλης. Δώδεκα ασθενείς με πρωτογενή χολική κίρρωση και σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης Ε (ορό βιταμίνης Ε μικρότερη από  $5,0 \mu\text{mol} / \text{l}$  και αναλογία βιταμίνης Ε / χοληστερόλης μικρότερη από  $1,0 \mu\text{mol} / \text{mmol}$ ) υπεβλήθησαν σε εκτεταμένη νευρολογική έρευνα. Πέντε είχαν μια ήπια μικτή αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια, η οποία δεν ήταν, ωστόσο, χαρακτηριστικό του νευρολογικού συνδρόμου που σχετίζεται με ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε. Σε ασθενείς με σοβαρή βιοχημική ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε (λιγότερο από  $5 \mu\text{mol} / \text{l}$  και λιγότερο από  $1 \mu\text{mol} / \text{mmol}$  χοληστερίνης συνολικά), η χορήγηση μεγάλων δόσεων βιταμίνης Ε από το στόμα αύξησε μόνο τη συγκέντρωση ορού εντός του φυσιολογικού εύρους σε έναν ασθενή. Στους άλλους ακόμη και η εβδομαδιαία παρεντερική χορήγηση πάνω από 3 μήνες δεν διόρθωσε την ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή βιοχημική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση ορού βιταμίνης Ε και βιταμίνης Ε / ολικής χοληστερόλης είχαν αποκατασταθεί κανονικά από το στόμα ή από ενδομυϊκά συμπληρώματα της βιταμίνης. (Jeffrey et al. 1987)

Προκειμένου να μελετηθεί η συχνότητα της βιοχημικής ανεπάρκειας βιταμίνης Ε σε χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα, μετρήσανε τη βιταμίνη Ε του πλάσματος και τα ολικά

λιπίδια του αίματος σε 44 ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα και σε άλλους 83 υγιείς ασθενείς. Η μέση συγκέντρωση της βιταμίνης E στο πλάσμα και η μέση αναλογία βιταμίνης E / ολικών λιπιδίων στο αίμα, που είναι ένας πιο ευαίσθητος δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης E, ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε χρόνια παγκρεατίτιδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Χαμηλός δείκτης βιταμίνη E / συνολικός λιπιδίων βρέθηκε στο 75% των ασθενών με παγκρεατίτιδα. Εντός της ομάδας της χρόνιας παγκρεατίτιδας, η συγκέντρωση βιταμίνης E του πλάσματος και η αναλογία βιταμίνης E / ολικών λιπιδίων ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε εκείνους με στεατόρροια (23 ασθενείς με παγκρεατική στεατόρροια) σε σχέση με εκείνους χωρίς (21 ασθενείς με μη παγκρεατική στεατόρροια). 91% των ατόμων με παγκρεατική στεατόρροια είχε χαμηλή αναλογία βιταμίνης E / λιπιδίων. Ωστόσο, οι ασθενείς χωρίς παγκρεατική στεατόρροια είχαν επίσης χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης E και χαμηλότερη αναλογία βιταμίνης E / ολικών λιπιδίων όταν συγκρίθηκαν με τους ελέγχους. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι βιοχημική ανεπάρκεια βιταμίνης E είναι κοινή σε χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεατόρροια και ότι άλλοι παράγοντες εκτός από τη δυσασπορόφηση λίπους μπορεί να είναι υπεύθυνοι για την ανεπάρκεια βιταμίνης E σε μη παγκρεατική στεατόρροια. (Kalvaria et al. 1986).

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να καθοριστεί η επικράτηση της έλλειψης της βιταμίνης E σε ενήλικες με χρόνια χολοστατική ηπατική νόσο και για την ποσοτικοποίηση της σύνδεσης μεταξύ της ψυχοκινητικής απόδοσής τους και την κατάσταση της βιταμίνης E. Σε 42 γυναίκες ασθενείς με πρωτοπαθή biliary κίρρωση, το 43,5% πληρούσε δύο τυποποιημένα κριτήρια για την ανεπάρκεια της βιταμίνης E. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης E είχαν χειρότερες επιδόσεις από ό,τι υγιείς ασθενείς σε έξι από τις οκτώ νευροψυχολογικές δοκιμασίες της ψυχοκινητικής ικανότητας. Σε ασθενείς με επάρκεια της βιταμίνης E δεν διέφεραν σημαντικά από τα φυσιολογικά άτομα ελέγχου. Οι συγκεντρώσεις ορού βιταμίνης E ήταν σημαντικά μειωμένες στην ομάδα που είχε χαρακτηριστεί ως ψυχοκινητική με προβλήματα, από δύο ανεξάρτητους νευροψυχολόγους, ενώ απέτυχε να γίνει διάκριση μεταξύ των δύο αυτών ομάδων με τη μετρήση της βλάβης του ήπατος. Ασθενείς με μειωμένο ορό βιταμίνης E παρουσίασαν κλινικές νευρολογικές ανωμαλίες. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης E μπορεί, εν μέρει, να αποτελεί τη βάση για νευρολογικές και ψυχοκινητικές διαταραχές που βρέθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια χολοστατική ηπατική νόσο. (Arria et al. 1990)

Η παρούσα μελέτη περιγράφει την επίδραση της χορήγησης οο-τοκοφερόλης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε, σε μία ποικιλία κλινικών καταστάσεων που θα αναμένεται να συνδέονται με δυσαπορρόφηση ή υποσιτισμό. Έντεκα ασθενείς με χαμηλά επίπεδα τοκοφερόλης στο πλάσμα επιλέχθηκαν για τη μελέτη. Σε οκτώ από τα 11 άτομα υπήρχε ένα καλά καθορισμένο αίτιο για κακή απορρόφηση και η απέκκριση των λιπαρών κοπράνων ήταν ανώμαλη. Πιθανό φαίνεται ότι, σε αυτά τα άτομα, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Ε στο πλάσμα μπορεί να οφείλονται σε δυσαπορρόφηση, αφού είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη. Στα υπόλοιπα τρία άτομα στα οποία υπήρχε ένα ιστορικό για φτωχή διαιτητική πρόσληψη, η ανεπάρκεια μπορεί να ήταν διαιτητικής προέλευσης. Οι ανωμαλίες του επιπέδου της βιταμίνης Ε στο πλάσμα, η δοκιμή αιμόλυσης και η απέκκριση της κρεατίνης εμφανίστηκαν μαζί σε αυτά τα θέματα, και έτσι φαίνεται ότι αυτά είναι όλα αλληλένδετες πτυχές της ανεπάρκειας της βιταμίνης Ε, όπως αναφέρονται και σε ζώα. Η κρεατονουρία της ανεπάρκειας της βιταμίνης Ε πιθανώς αντανακλά την έλλειψη μιας δράσης της βιταμίνης για μεταβολισμό των γραμμωτών μυών, με αποτέλεσμα είτε μειωμένη συγκράτηση της κρεατίνης των μυών ή μειωμένη πρόσληψη κρεατίνης από το αίμα. Όποιος μηχανισμός είναι υπεύθυνος, η ταχεία αντιστροφή της κρεατονουρίας, καθιστά δυνατή την αποκατάσταση της μυϊκής μάζας ακολουθούμενη με θεραπεία με βιταμίνη Ε, αν και αυτό θα μπορούσε να είναι μόνον εμφανής μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Αναιμία που σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης Ε έχει περιγραφεί σε ζώα και στον άνθρωπο, αλλά δυο άτομα είχαν αναιμία, το ένα εκ των οποίων είχε ενεργή πνευμονική φυματίωση. Μια κανονική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης δεν αποκλείει την πιθανότητα να αντισταθμίζει μια αιμολυτική κατάσταση και σε μια άλλη μελέτη η βελτίωση της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων συσχετίστηκε με συμπληρώματα της βιταμίνης σε υποκείμενα με ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι στην ανθρώπινη ασθένεια που προκαλείται από ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε παρουσιάζεται και συνδέεται με αλλαγές παρόμοιες με αυτές που βρέθηκαν μετά από τη διαιτητική στέρηση της βιταμίνης Ε σε ζώα και ότι τα συμπληρώματα μπορεί να αντιστρέψουν αυτές τις διαπιστώσεις. Τέλος χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Ε στο πλάσμα, μη φυσιολογική αιμόλυση των ερυθρών κυττάρων από το υπεροξειδίο του υδρογόνου και η κρεατονουρία μπορούν όλα να αντιστραφούν με χορήγηση μιας τοκοφερόλης. Η επιθυμία της θεραπείας με βιταμίνη Ε σε τέτοια θέματα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. (Losowsky & Leonard 1967)

Η ανεπάρκεια βιταμίνης E είναι μία πολύ γνωστή αιτία της διατροφικής μυοπάθειας (ασθένεια λευκών μυών) ακόμα και σε μια ποικιλία ζώων. Η διαταραχή αυτή παρατηρείται πιο συχνά σε χοίρους, βοοειδή και πρόβατα, και χαρακτηρίζεται από νέκρωση του καρδιακού και σκελετικού μυός και αποτιτάνωση, που μερικές φορές παρατηρούνται λίγο μετά τη γέννηση. Σε πολλές περιπτώσεις, υπάρχει μια σαφής αλληλεπίδραση μεταξύ της ανεπάρκειας της βιταμίνης E και του σεληνίου στην παθογένεση του συνδρόμου αυτού. (Bowen 2003)

Μια 27χρονη γυναίκα που είχε υποστεί εκτεταμένη μικρή εκτομή του παχέος εντέρου σε ηλικία 14 μηνών εμφάνισε κυφωσκολίωση, οφθαλμική παράλυση, αδυναμία οπτικής όρασης, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, προοδευτική αταξία, μυϊκή αδυναμία, απουσία δονήσεων, απώλεια αντανεκλαστικών και μακροκυτταρική αναιμία. Η κατάστασή της έμοιαζε με την ασθένεια Bassen-Kornzweig, αλλά η ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών ήταν φυσιολογική. Ήπια δυσασπορρόφηση του λίπους, γαλακτική οξέωση και σοβαρή ανεπάρκεια των βιταμινών A και E και καροτένιο είχαν τεκμηριωθεί. Τα επίπεδα του ορού B12 και φολικό οξύ ήταν φυσιολογικά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ανεπάρκειας της βιταμίνης A και E για να ανυψώσει τα επίπεδα του ορού στα κανονικά πλαίσια, υπήρχε βελτίωση των οπτικών πεδίων και της οπτικής οξύτητας σε αμυδρό φως, γαλακτική οξέωση και όγκο των κόκκινων κυττάρων. Η εξέλιξη των συμπτωμάτων σταμάτησε κατά τη διάρκεια της θεραπείας αντικατάστασης βιταμίνης και ο βηματισμός της βελτιώθηκε. Αυτό το σύνδρομο είναι το αντίστοιχο της έλλειψης βιταμίνης E σε πειραματόζωα. (Bertonì et al. 1984)

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης E από τη γέννηση ή την παιδική ηλικία έχει πρόσφατα βρεθεί ότι αυξάνει το άγχος στα τρωκτικά. Η παρούσα μελέτη έγινε για να διερευνηθεί η επίδραση της διαιτητικής ανεπάρκειας της βιταμίνης E στο άγχος σε ενήλικες αρουραίους σε σύγκριση με νεαρούς αρουραίους. Αρσενικοί αρουραίοι με ηλικία από 3 έως 10 εβδομάδων, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και τράφηκαν με δίαιτα ελλειπή σε βιταμίνη E για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της συμπεριφοράς αποκάλυψαν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης E αύξησε το άγχος τόσο στους νεαρούς όσο και στους ενήλικες αρουραίους. Οι συγκεντρώσεις της α-τοκοφερόλης στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο μειώθηκαν σημαντικά λόγω έλλειψης βιταμίνης E και στις 2 ηλικιακές ομάδες. Οι συγκεντρώσεις της κορτικοστερόνης στο πλάσμα ήταν υψηλότερες στους αρουραίους με ανεπάρκεια της βιταμίνης E σε απόκριση του στρες για τεστ συμπεριφοράς. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η διαιτητική ανεπάρκεια της βιταμίνης



Ε προκαλεί άγχος τόσο σε ενήλικες αρουραίους όσο και σε νεαρούς αρουραίους. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μια αυξημένη συγκέντρωση της κορτικοστερόνης στο πλάσμα. (Terada 2011)

Έχει βρεθεί να προκαλεί βλάβη στην ασβεστοποίηση των οστών η έλλειψη της βιταμίνης Ε. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις της έλλειψης της βιταμίνης Ε και τα συμπληρώματά της στη παραθυρεοειδή ορμόνη, δηλαδή την ορμόνη που εμπλέκεται στη ρύθμιση των οστών, θηλυκοί αρουραίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: η (1) έπαιρνε κανονική τροφή αρουραίου(RC), η (2) είχε ανεπάρκεια βιταμίνης Ε (VED), η (3)είχε έλλειψη βιταμίνης Ε και έπαιρνε 60 mg / kg α-τοκοτριενόλη (ATT) και η (4) είχε έλλειψη βιταμίνης Ε και έπαιρνε 60 mg / kg (αλφα-τοκοφερόλη (ATF)). Η θεραπεία διεξήχθη για 3 μήνες. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε προκάλεσε υπασβεστιαμία κατά τον πρώτο μήνα της περιόδου θεραπείας, αύξησε το επίπεδο παραθυρεοειδούς ορμόνης στο δεύτερο μήνα και μείωσε την οστική περιεκτικότητα ασβεστίου στο 4ο οσφυϊκό οστό κατά το τέλος της θεραπείας. Τα συμπληρώματα της βιταμίνης Ε(ATT και ATF) απέτυχαν να βελτιώσουν αυτές τις συνθήκες. Ο δείκτης σχηματισμού οστού, οστεοκαλσίνη, και ο δείκτης επαναρρόφησης οστού, δεοξυπυριδινολίνη, δεν άλλαξαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Συμπερασματικά η ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε προκάλεσε διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου των οστών με επακόλουθο δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και σπονδυλική οστική απώλεια. Αντικατάσταση της βιταμίνης Ε με καθαρό ATF ή καθαρό ATT μόνο απέτυχε να διορθώσει τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν.(Norazlina,Chua & Ima-Nirwana 2004)

Η πρόσληψη της δεοξυ-D-γλυκόζης (2-DOG) ελέγχθηκε σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλαστών με την παρουσία και απουσία της βιταμίνης Ε. Η προσθήκη των 10 μg / ml βιταμίνης Ε στην καλλιέργεια μείωσε σημαντικά την απορρόφηση της 2-DOG. Η μείωση της προσλήψεως 2-DOG ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς την αύξηση της συγκεντρώσεως 2-DOG. Η παρουσία της βιταμίνης Ε μείωσε κατά 71% το μέσο κυτταρικό επίπεδο των υπεροξειδίων των λιπιδίων και προκάλεσε μια μικρή, αλλά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης. Αυτά τα τελευταία αποτελέσματα μπορεί να δικαιολογούν τη μείωση της προσλήψεως 2-DOG που παρατηρήθηκε λόγω παρουσίας της βιταμίνης Ε. (Couturier et al. 1990)

Η βιταμίνη Ε είναι ένα σημαντικό συστατικό της άμυνας του πνεύμονα έναντι της οξειδωτικής βλάβης. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να προσδιορίσει α) εάν το

σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στους ενήλικες (ARDS), συνδέεται με μια μείωση του επιπέδου της βιταμίνης E στο πλάσμα, που συνδέεται με μία ενίσχυση της λιποϋπεροξειδωσης στο πλάσμα, και β) εάν η ανεπάρκεια της βιταμίνης E οφείλεται λόγω υποσιτισμού ή μειωμένης κατανάλωσης. Η βιταμίνη E, τα λιποϋπεροξειδία (LP), το σύνολο των λιπιδίων και τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο πλάσμα μετρήθηκαν σε 12 ασθενείς με ARDS. Κατά την έναρξη του ARDS (T0), η μείωση του επιπέδου της βιταμίνης E στο πλάσμα ήταν σημαντική έναντι της ομάδας ελέγχου (σε υγιή άτομα που αναπνέουν αέρα δωματίου). Μία σημαντική αύξηση στα λιποϋπεροξειδία (LP) ταυτόχρονα παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Κατά την έναρξη του ARDS (T0), τα λιποϋπεροξειδία ήταν αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της βιταμίνης E στο πλάσμα. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης E συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα των συνολικών λιπιδίων του πλάσματος και της χοληστερόλης πλάσματος. Έτσι, η βιταμίνη E / συνολικός δείκτης λιπίδια ήταν πάντα πάνω από την αποδεκτή οριακή τιμή για την αναλογία αυτή (0,8 mg / g). (Richard et al. 1990)

Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος, η οποία ξεκινάει, τουλάχιστον εν μέρει, με την αλληλεπίδραση των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Ο πιθανός ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ασθένεια θα μπορούσε να προληφθεί με αντιοξειδωτικά, και ιδιαίτερα από τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες, όπως το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και την α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E). Ωστόσο, οι πρόσφατες μεγάλες κλινικές δοκιμές γενικά δεν υποστηρίζουν την ιδέα ότι αυτές οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορεί να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αρτηριοσκλήρωσης. Εάν οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορούν να αποτρέψουν ή να επιβραδύνουν την πρόωμη αθηροσκλήρωση μπορεί να είναι ένα θέμα που δεν μπορεί εύκολα δοκιμαστεί σε ανθρώπους, λόγω της παρατεταμένης ασυμπτωματικής περιόδου της νόσου. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα της αθηροσκλήρωσης μπορεί να παρέχουν υποστήριξη για τέτοιες κλινικές δοκιμές, αλλά παρεμποδίζονται από το γεγονός ότι τα περισσότερα θηλαστικά μπορούν να συνθέσουν βιταμίνη C, γεγονός που καθιστά δύσκολο να καταστρέφουν τη βιταμίνη. Για να αξιολογηθεί ο ρόλος της συνδυασμένης ελλείψεως των βιταμινών C και E στα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, τέσσερις συνδυασμοί των συμπληρωμάτων βιταμίνης (Χαμηλή C / Χαμηλή E, Χαμηλή C / Υψηλή E, Υψηλή C / Χαμηλή E, Υψηλή C / Υψηλή E) μελετηθήκαν σε ποντικούς επιρρεπείς στην αθηροσκλήρωση, με ανεπάρκεια της απολιποπρωτεΐνης E (apoE) και να μην είναι σε θέση να συνθέσουν τη δική τους βιταμίνη C. Το αποτέλεσμα μιας πιο σοβαρής εξάντλησης της

βιταμίνης C αξιολογήθηκε μόνη της σε ένα δεύτερο πείραμα με ποντικούς που φέρουν το SVCT2, που είναι ο μεταφορέας της βιταμίνης C. Μετά από 8 εβδομάδες σε δίαιτα με υψηλά λιπαρά (16% χοιρινό λίπος, 0,2% χοληστερόλη), αθηροσκλήρωση αναπτύχθηκε στην αορτική περιοχή των κόλπων των ποντικών σε όλες τις ομάδες διαίτας. Κάθε δίαιτα ελλειπής σε βιταμίνη μείωσε σημαντικά το περιεχόμενο της αντίστοιχης βιταμίνης στο ήπαρ και στον εγκέφαλο. Συνδυασμένη ανεπάρκεια και των δύο βιταμινών αύξησε την υπεροξειδωση λιπιδίων, διπλασιάστηκε το μέγεθος των πλακών και αυξήθηκε το περιεχόμενο της πλάκας των μακροφάγων κατά 2-3 φορές σε άνδρες, παρόλο που μόνο το περιεχόμενο της πλάκας των μακροφάγων αυξήθηκε στα θηλυκά. Μια πιο σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης C σε ποντίκια με ελαττωματική κυτταρική πρόσληψη της βιταμίνης C αύξησε τόσο το οξειδωτικό στρες όσο και την αθηροσκλήρωση σε ποντίκια apoE σε σύγκριση με νεογνά σε δίαιτα κορεσμένη σε βιταμίνη C, και πάλι πολύ πιο ξεκάθαρα σε αρσενικά. Συμπερασματικά, τα παρόντα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο μέτριος συνδυασμός της έλλειψης της βιταμίνης C και E και μια σοβαρή κυτταρική ανεπάρκεια της βιταμίνης C από μόνη της επιταχύνει την πρόωμη αθηροσκλήρωση σε αρσενικά apoE-ποντίκια. Υποστηρίζουν την ιδέα ότι το οξειδωτικό στρες επιταχύνει την αθηροσκλήρωση καθώς ορίζεται ο βαθμός στον οποίο οι εν λόγω βιταμίνες πρέπει να εξαντληθούν για να παρατηρηθεί μια επίδραση στην αθηροσκλήρωση. Μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι ελλείψεις στο βαθμό που υπήρχαν σε αυτές τις μελέτες (15-28% του φυσιολογικού) είναι ασυνήθιστες για τους ανθρώπους. Από την άλλη πλευρά, είναι πιθανόν ότι μακροπρόθεσμα, αλλά λιγότερη σοβαρή εξάντληση θα μπορούσε να έχει παρόμοιες επιπτώσεις στην ανθρώπινη αθηροσκλήρωση. (Babaev et al. 2010)

Έχουν χρησιμοποιήσει ένα μοντέλο διαιτητικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε χρόνια οξειδωτικό στρες για την αξιολόγηση των απαντήσεων που προκαλούν προσαρμογές για την ενίσχυση των κυτταρικών αμυντικών συστημάτων. Αρουραίοι τράφηκαν με μια δίαιτα ελλειπή σε βιταμίνη E και το σελήνιο (Se) για 7 εβδομάδες, λόγω απογαλακτισμού, οδηγώντας τα ζώα σε έλλειψη και των 2 συστατικών (-E-Se). Σε απουσία ενός δότη ηλεκτρονίου, οι μεμβράνες πλάσματος από το ήπαρ σε αυτούς τους αρουραίους ήταν πιο ευαίσθητες σε υπεροξειδωση λιπιδίων, μολονότι περιείχαν 40% μεγαλύτερες ποσότητες ουμπικινόνης από τις μεμβράνες του πλάσματος από αρουραίους που κατανάλωναν δίαιτες με επαρκή βιταμίνη E και Se (+E+Se). Η επώαση των μεμβρανών πλάσματος με NADPH κατέληξε στην προστασία έναντι της υπεροξειδωσης και αυτό το αποτέλεσμα ήταν περισσότερο έντονο σε -E-Se μεμβρανών. Η ανεπάρκεια συνοδεύτηκε από μια διπλή

αύξηση της οξειδοαναγωγικής δραστηριότητας που συνδέεται με trans μεμβράνη πλάσματος μεταφοράς ηλεκτρονίων, όπως η ουμπικινόνη-αναγωγή και η ασκορβική ελεύθερη ρίζα αναγωγή. Η χρώση με ένα πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι ήπατος χοίρου κυτοχρώματος b5 αναγωγής, η οποία ενεργεί ως μία ουμπικινόνη αναγωγή στη μεμβράνη πλάσματος, παρουσίασε αυξημένη έκφραση του ενζύμου σε μεμβράνες των -E-Se αρουραίων. Η δραστηριότητα της μικρής DT-διαφοράση μετρήθηκε σε + E μεμβράνες πλάσματος, αλλά η δραστηριότητα αυτή αυξήθηκε δραματικά σε-E-Se μεμβράνες πλάσματος. Καμία τέτοια αύξηση δεν βρέθηκε στο κυτταρόπλασμα του ήπατος, το οποίο περιείχε αυξημένη δραστηριότητα του ασβεστίου-ανεξάρτητη A2 φωσφολιπάση. Έτσι η ουμπικινοεξαρτώμενη αντιοξειδωτική προστασία της σε +E+Se σε μεμβράνες πλάσματος βασίζεται κυρίως στο NADH-κυτόχρωμα b5 αναγωγή, ενώ η πρόσθετη προστασία σε -E-Se μεμβράνες πλάσματος υποστηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων ουμπικινόνης, αυξημένη έκφραση του κυτοχρώματος b5 αναγωγής, και μετατόπιση της διαλυτής DT-διαφοράσης στη μεμβράνη του πλάσματος. Τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν ότι, εν απουσία της βιταμίνης E και Se, η ενίσχυση της ουμπικινο-εξαρτημένης των αναγωγικών συστημάτων μπορεί να εκπληρώσει την αντιοξειδωτική προστασία μεμβρανών.(Navarro 1998)

Προεκλαμψία επίσης γνωστή ως υπέρταση κύησης ή τοξαιμία εμφανίζεται μεταξύ 5-15% του συνόλου των κύσεων και είναι ένα σημαντικό αίτιο της μαιευτικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα ακριβή αίτια της υπέρτασης κύησης είναι άγνωστα. Μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών που αναφέρονται είναι η αυξημένη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικά, μια ανώμαλη ανοσολογική αντίδραση, και η ανισορροπία στην παραγωγή της θρομβοξάνης και προστακυκλίνης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης E μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση των προϊόντων υπεροξειδωσης λιπιδίων, τα οποία, με τη σειρά τους, μπορεί να επάγουν αγγειοσυστολή. Η μελέτη αυτή εξέτασε οποιαδήποτε ένδειξη για αυξημένη κυτταρική υπεροξειδωση λιπιδίων και τη συσσώρευση της μηλονοδιαλδεύδης (MDA, ένα τελικό προϊόν της υπεροξειδωσης των λιπιδίων) στην υπέρταση κύησης και οποιαδήποτε σχέση μεταξύ της αυξημένης MDA και των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης E με υπέρταση σε έγκυες γυναίκες. EDTA-αίμα συλλέχθηκε από έγκυες γυναίκες κατά τη στιγμή του τοκετού. Η βιταμίνη E πλάσματος προσδιορίστηκε με HPLC(υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης). Η MDA από την αντιδραστικότητα του θειοβαρβιτουρικού οξέος. Άτομα με διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP)  $\geq 90$  mm Hg θεωρήθηκαν υπέρτατικοί (HT) και με  $<90$  mm Hg με φυσιολογική αρτηριακή πίεση

(NT). Δεδομένα από 49 γυναίκες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και από 11 υπερτασικές γυναίκες έδειξαν ότι οι υπερτασικές είχαν σημαντικά χαμηλότερη βιταμίνη E και αυξημένα επίπεδα MDA σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Οι ηλικίες και ηλικίες κύησης των γυναικών ήταν παρόμοιες. Ανάμεσα σε όλες τις γυναίκες, υπήρχε μια σημαντική θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων DBP και MDA και μια σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης E και DBP, καθώς και μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ MDA και επιπέδων βιταμίνης Έτσι, το πλάσμα των υπερτασικών γυναικών είχε σημαντικά χαμηλότερη βιταμίνη E και υψηλότερα επίπεδα MDA, και η DBP συσχετίζεται σημαντικά με την έκταση της ανεπάρκειας της βιταμίνης E και των αυξημένων επιπέδων MDA. Αυτή η μελέτη προτείνει μια σχέση μεταξύ της αυξημένης υπεροξειδωσής λιπιδίων και των χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης E και υπέρτασης στην εγκυμοσύνη (προεκλαμψία).(Jain & Wise 1995)

Γαστρεκτομή είναι η χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση μέρους ή όλου του στομάχου. Εάν μόνο ένα μέρος του στομάχου αφαιρείται, ονομάζεται μερική γαστρεκτομή. Εάν το σύνολο του στομάχου αφαιρείται, ονομάζεται ολική γαστρεκτομή. Ανάλογα με το ποιο μέρος του στομάχου απομακρύνθηκε, το έντερο μπορεί να χρειαστεί να επανασυνδεθεί στο υπόλοιπο του στομάχου (μερική γαστρεκτομή) ή στον οισοφάγο (ολική γαστρεκτομή). Γαστρεκτομή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- αιμορραγίας
- φλεγμονής
- των όγκων
- των πολυπόδων (Cowles 2012)

Έχουν αναφερθεί στο παρελθόν για τη δυσαπορρόφηση της βιταμίνης E μετά τη γαστρεκτομή. Σε αυτή τη μελέτη, εστίασαν στη νευρολογική δυσλειτουργία, που οφείλεται σε μείωση του ορού της βιταμίνης E κατά τη διάρκεια της περιόδου της μεταγαστρεκτομής σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Εξέτασαν τον τύπο της γαστρεκτομής, τον τύπο της αναδόμησης, τα επίπεδα ορού της βιταμίνης E και τη νευρολογική κατάσταση για 96 ασθενείς με γαστρεκτομή. Χαμηλά επίπεδα ορού βιταμίνης E παρατηρήθηκαν σε 20 ασθενείς, και 10 από αυτούς τους ασθενείς υπέφεραν από κάποια νευρολογικά συμπτώματα, όπως περιφερική νευροπάθεια, άκρων ή αταξία των άκρων. Τα επίπεδα βιταμίνης E έτειναν να μειώνονται με το χρόνο μετά από τη γαστρεκτομή και ο αριθμός των ασθενών με χαμηλά επίπεδα ορού βιταμίνης E αυξήθηκε σε περίπου 50 μήνες μετά τη

γαστρεκτομή. Η σχέση αυτή ήταν ισχυρότερη σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή απ' ό, τι σε ασθενείς με μερική γαστρεκτομή. Σε δέκα ασθενείς χορηγήθηκε βιταμίνη E, και τα επίπεδα ορού βιταμίνης E σταθεροποιήθηκαν σε 9 από τους ασθενείς και οι νευρολογικές ανωμαλίες βελτιώθηκαν σε 8 ασθενείς. Η πρόσληψη 300 mg βιταμίνης E από το στόμα ή ακόμα περισσότερη είναι απαραίτητη για την σταθεροποίηση των επιπέδων της βιταμίνης E. Η γαστρεκτομή πρέπει να θεωρηθεί κίνδυνος για ανεπάρκεια της βιταμίνης E και της νευρολογικής διαταραχής πάνω από τη μακροπρόθεσμη κλινική πορεία. Η χορήγηση από το στόμα βιταμίνης E μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα ορού βιταμίνης E και τα νευρολογικά συμπτώματα.(Ueda 2009)

Τέλος, η βιταμίνη E εκτός του ότι είναι ισχυρό αντιοξειδωτικό, εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών διεργασιών, που κυμαίνονται από την ανοσολογική λειτουργία και τον έλεγχο της φλεγμονής μέχρι τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και γνωστικής απόδοσης. Τα αποτελέσματα από πολλές μελέτες δείχνουν ότι η κακή διατροφική κατάσταση και η υψηλή επικράτηση του οξειδωτικού στρες, όπως στην ελονοσία και στη HIV λοίμωξη, προδιαθέτουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης E σε πληθυσμούς σε αναπτυσσόμενες χώρες. Αν και η άμεση σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών περιπλέκεται από ποικίλους ορισμούς της ανεπάρκειας της βιταμίνης E, τα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι είναι οι πιο ευάλωτες ηλικιακές ομάδες και ότι οι άνδρες μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπάρκεια συγκριτικά με τις γυναίκες. Πρωτοβουλίες της δημόσιας υγείας που αποσκοπούν στη βελτίωση της κατάστασης της βιταμίνης E σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου στις αναπτυσσόμενες χώρες θα ήταν συνετό για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες, στη βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και την προστασία από νευρολογικά και νοητικά ελλείμματα. Επιπλέον η έρευνα είναι απαραίτητη για να διαπιστωθούν οι σχέσεις δόσης-ανταπόκρισης των διαφόρων παρεμβάσεων και να αναπτύξουν οικονομικά αποδοτικά, πολιτισμικά κατάλληλα, και στοχευμένα προγράμματα.(Vitamin E deficiency in developing countries) (Dror & Allen 2011)

### **2.3 Τοξικότητα**

Υπερβιταμινώσεις συνήθως προκαλούνται από υπερβολική κατανάλωση φαρμακευτικών σκευασμάτων και αποτελούν συνέπεια οξείας δηλητηρίασης. Η συμπληρωματική χορήγηση λιποδιαλυτών βιταμινών μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες

ενέργειες, γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να συνιστάται εκτός αν υπάρχει σοβαρός λόγος. (Nestle1987, Ζεφυρίδης 1998)

Ενώ, οι απαραίτητες ποσότητες της βιταμίνης E είναι μικρές, ωστόσο, επειδή συνιστώνται μεγαλύτερες ποσότητες για την αντιοξειδωτική δράση της (ως διατροφικό συμπλήρωμα), έχουν εξετασθεί οι επιπτώσεις πρόσληψης μεγάλων ποσοτήτων της βιταμίνης. (Vitamin E tocopherol)

Αντίθετα από τις άλλες λιποδιαλυτές βιταμίνες A και D, η βιταμίνη E θεωρείται λιγότερο τοξική. Κατά την πρόσληψή της η ποσότητα που περισσεύει αποβάλλεται στα κόπρανα. ( Παπανικολάου 2005)

Η βιταμίνη E δεν έχει μεταλλαξιογόνες, καρκινογόνες ή τερατογόνες συνέπειες και μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E από το στόμα ακόμα και σε υψηλές δόσεις ( 3200IU) δεν οδήγησαν σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι έρευνες αυτές έγιναν σε υγιείς ανθρώπους και σε ζώα. ( Engelen 2000)

Μια ανάλυση έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε δόσεις των 400IU/ημέρα. Ενώ, ο κίνδυνος άρχισε να αυξάνεται από τα 150IU/ημέρα. Σε κάποιες άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν 3200 IU/ημέρα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές οξείες κλινικές ή βιοχημικές επιπτώσεις. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση έως και 1600 IU/ημέρα φαίνεται να είναι ασφαλής. (Gentil 2011).

Μια έκθεση η οποία δημοσιεύτηκε το 2005 ανέφερε αυξημένες πιθανότητες πρόωρου θανάτου. Νεότερες έρευνες έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από μεγάλες ποσότητες βιταμίνης E είναι πολύ μικρές. Η Εθνική Ακαδημία Επιστημών έχει καθιερώσει το ημερήσιο ανεκτό ανώτερο επίπεδο πρόσληψης για τους ενήλικες να είναι 1.000 mg της βιταμίνης E, η οποία ισοδυναμεί με 1.500 IU φυσικής βιταμίνης E ή 1.100 IU συνθετικής βιταμίνης E. Δόσεις άνω των 800 IU την ημέρα της βιταμίνης E μπορούν να έχουν αρνητικές επιδράσεις στους μηχανισμούς πήξης του αίματος και να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για όσους λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα. (Vitamin E tocopherol, Gropper, Smith, Groff 2008)

Σε μια μελέτη που έγινε σχετικά με το αν τα συμπληρώματα της βιταμίνης A ή της βιταμίνης E ή σε συνδυασμό και των δύο επηρεάζουν την πορεία της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, βρέθηκε ότι οι ομάδες που έπαιρναν 400 IU/ημέρα της βιταμίνης E είχαν μια επιτάχυνση στην εξέλιξη της μελαγχρωστικής

αμφιβληστροειδοπάθειας, που δεν συνδέεται με ανεπάρκεια της βιταμίνης. (Berson et al 1993).

Στα ζώα βρέθηκε ότι η βιταμίνη E μπορεί να παρατείνει το χρόνο της προθρομβίνης αναστέλλοντας τη βιταμίνη K. Υψηλές δόσεις βιταμίνης E αυξάνουν τις απαιτήσεις σε βιταμίνη K. Διαταραχές στην πήξη μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που έχουν έλλειψη σε βιταμίνη K. Ακόμα η βιταμίνη E σε δόσεις 1600 IU/ημέρα μειώνει την παραγωγή της θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια. (Gentil 2011)

Ένας αυξημένος κίνδυνος σπληναιμίας εμφανίστηκε σε μια κλινική δοκιμή, στην οποία η βιταμίνη E χορηγήθηκε σε πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από 1500 g. Όταν υψηλή δόση βιταμίνης E έως 30 mg / kg / ημέρα χορηγήθηκε σε αυτά τα νεογνά για την πρόληψη της οπισθοφακικής ινοπλασίας, προκλήθηκε νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Η συχνότητα εμφάνισης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας αυξήθηκε κατά 2 φορές (12%) σε 2 μελέτες. Ωστόσο, κάποιες άλλες δεν έχουν δείξει καμία διαφορά. (Gentil 2011)

Τα συμπτώματα που συνήθως παρατηρούνται από τις υπερβολικές δόσεις της βιταμίνης είναι γαστρικές διαταραχές και ναυτία, όταν η δόση της βιταμίνης E ήταν 2000-2500IU/ ημέρα, ενώ διάρροια και κράμπες έχουν αναφερθεί σε μια δόση 3200IU/ημέρα. Επίσης εμφανίστηκε κόπωση και αδυναμία σε δύο περιπτώσεις με 800IU /ημέρα. Κάποια άλλα συμπτώματα είναι εκχυμώσεις στο δέρμα, θολή όραση, πονοκέφαλοι, νευρολογικές διαταραχές, μυϊκή αδυναμία και ταχυπαλμίες. Τέλος, σε περίπτωση αναιμίας παρεμποδίζει την φυσιολογική ανταπόκριση στη χορήγηση σιδήρου, ενώ σπάνια παρατηρείται αύξηση στην πίεση του αίματος και σε ανθρώπους που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για την καρδιά δεν εμφανίζεται καθόλου. (Hendricks, Duggan & Walker 2000, Gropper, Smith, Groff 2008, Gentil 2011)

### **3. ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ E**

#### **3.1 Παθήσεις της όρασης**

Ο καταρράκτης σχετίζεται με την ηλικία και αποτελεί μια απάντηση στις επιβλαβείς επιδράσεις στο επιθήλιο και στα συστατικά των ινών των φακών του οφθαλμού. Η θόλωση του φακού του οφθαλμού ή η καταρρακτογένεση είναι μια πολυπαραγοντική



νόσος που μπορεί να ενεργοποιηθεί από οξειδωτική βλάβη. Η οξειδωτική βλάβη των πρωτεϊνών του φακού θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καταρράκτη. (Knekt et al., 1992, Lyle et al., 1999)

Η υπόθεση ότι ο σχηματισμός του καταρράκτη οφείλεται στην οξείδωση, βασίζεται στο ότι δραστικές ρίζες οξυγόνου μπορούν να βλάψουν τις πρωτεΐνες του φακού και τις ίνες των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ ουσίες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες μπορούν να δράσουν προστατευτικά. (Christen et al., 2008)

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τη συσσώρευση ελεύθερων ριζών, μονήρων οξυγόνων και υπεροξειδίου του υδρογόνου μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση καταρράκτη. Έτσι, τα κατάλληλα επίπεδα βιταμινών C και E μπορούν να βοηθήσουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού και να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν την ανάπτυξη του καταρράκτη. (Robertson, Donner & Trevithick, 1991)

Τα καροτενοειδή και η βιταμίνη E μπορούν να επηρεάσουν τη διαδικασία της καταρρακτογένεσης γιατί μπορούν να δεσμεύσουν τις ελεύθερες ρίζες και έτσι να μειώσουν την οξειδωτική βλάβη των ιστών του φακού. (Lyle et al., 1999)

Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται έντονα μετά από τις παρατηρήσεις μιας μελέτης η οποία διήρκησε 15 χρόνια και έδειξε ότι υπάρχει τριπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καταρράκτη σε ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλές συγκεντρώσεις τοκοφερόλης ορού και καροτένιου. (Knekt et al., 1992)

Τα χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα έχει φανεί σε ορισμένες μελέτες ότι σχετίζονται με την εμφάνιση του καταρράκτη. Σε ένα σημαντικό αριθμό μελετών παρουσιάστηκε συσχέτιση μεταξύ ορισμένων τύπων θολερότητας του φακού και αντιοξειδωτικών βιταμινών. (Rouhiainen, Rouhiainen & Salonen, 1996)

Τα αποτελέσματα, όμως, των μελετών σε σχέση με τη χρήση αντιοξειδωτικών και την πρόληψη του καταρράκτη είναι αντικρουόμενα. (Christen et al., 2008)

Αυτό, πιθανώς, οφείλεται στο ότι η εκτίμηση της πρόσληψης της βιταμίνης E είναι ανακριβής όταν γίνεται με βάση την αυτοαναφερόμενη διαιτητική πρόσληψη. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η πρόσληψη της βιταμίνης E από την κατανάλωση τροφίμων, γιατί μπορεί ο τύπος ελαίων που χρησιμοποιείται να επηρεάζει την περιεκτικότητα σε βιταμίνη E. Αυτή η πληροφορία, όμως, δεν λαμβάνεται εύκολα με τη διατροφική αξιολόγηση. (Lyle et al., 1999)

Η συγκέντρωση της τοκοφερόλης του ορού δεν επηρεάζεται από τη διατροφική αξιολόγηση και λαμβάνει υπόψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. (Lyle et al., 1999)

Ενώ, η πρόσληψη β-καροτενίου και βιταμίνης E μπορούν να βοηθήσουν στην προστασία των φακών από την οξειδωτική βλάβη, δεν είναι γνωστή η επίδρασή τους στον καταρράκτη που σχετίζεται με την ηλικία. ( Lyle et al., 1999)

Μια μελέτη πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση της σχέσης α-τοκοφερόλης, ρετινόλης, καροτενίου και σεληνίου. Στη μελέτη συμμετείχαν άτομα 43-80 ετών και χωρίστηκαν σε μια ομάδα ελέγχου, όπου τα άτομα ήταν υγιή και σε μια ομάδα, όπου τα άτομα έπασχαν από καταρράκτη. Τα άτομα συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο, το οποίο περιελάμβανε πληροφορίες σχετικά με την προηγούμενη και την τρέχουσα κατάσταση των ασθενών, με τη φαρμακευτική τους αγωγή, το επάγγελμά τους και με το αν είναι καπνιστές. Καταγράφηκε, επίσης, η συνήθης αρτηριακή πίεση, το βάρος, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος και η συγκέντρωση του ορού χοληστερόλης. Η συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης προσδιορίστηκε με τη μέθοδο υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης. Οι μέσες συγκεντρώσεις της τοκοφερόλης του ορού στους ασθενείς με καταρράκτη ήταν χαμηλότερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές. Χαμηλές συγκεντρώσεις της α-τοκοφερόλης και του β-καροτενίου, όμως, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καταρράκτη. Στη μελέτη φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καταρράκτη συσχετίστηκε, εκτός από τις χαμηλές συγκεντρώσεις α-τοκοφερόλης και καροτενίου, με το κάπνισμα, τη διαστολική αρτηριακή πίεση, τη χοληστερόλη ορού, το δείκτη μάζας σώματος και το επάγγελμα. (Knekt et al., 1992)

Σε διαφορετική μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 45 ετών και άνω. Τα άτομα έλαβαν συμπληρώματα β-καροτενίου, βιταμίνης E και A. Η πρόσληψη των αντιοξειδωτικών από τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με ενεργειακή πρόσληψη μικρότερη από 600 kcal/ ημέρα ή μεγαλύτερη από 3500 kcal/ ημέρα. Η συνολική πρόσληψη αντιοξειδωτικών υπολογίστηκε προσθέτοντας την ποσότητα των τροφίμων και των συμπληρωμάτων. Για το β-καροτένιο, τη βιταμίνη E και τη βιταμίνη C υπολογίστηκε η πρόσληψη με βάση μόνο τις πηγές τροφίμων. Επίσης, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικές με παράγοντες κινδύνου του καταρράκτη. Οι πληροφορίες συμπεριελάμβαναν

την ηλικία, το ύψος, το βάρος, το κάπνισμα, τη χρήση αλκοόλ, τη συχνότητα άσκησης, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ηλικία κάτω από 60 ετών, το ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη, υπερχοληστερολαιμίας, χρήση ορμονών μετά την εμμηνόπαυση και ιστορικό οφθαλμολογικής εξέτασης. Τα άτομα που διαγνώστηκαν με καταρράκτη συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που περιείχε πληροφορίες σχετικές με την ημερομηνία διάγνωσης, την απώλεια οπτικής οξύτητας, τον τύπο του καταρράκτη, την αφαίρεσή του και πληροφορίες που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την αιτιολογία του. Σε γενικές γραμμές, η μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί πρόσφατα με καταρράκτη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, καπνίστριες με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν υπέρταση, διαβήτη και υψηλή χοληστερόλη. Η πρόσληψη βιταμίνης E παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καταρράκτη. Συγκεκριμένα, υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καταρράκτη κατά 14%. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε όταν η πρόσληψη βιταμίνης ήταν κατά μέσο όρο 262,4 mg / ημέρα, μια δόση η οποία είναι δύσκολο να επιτευχθεί αποκλειστικά από τα τρόφιμα. Συνεπώς, για μείωση του κινδύνου του καταρράκτη πιθανώς απαιτούνται συμπληρώματα βιταμίνης. (Christen et al., 2008)

Σε μια άλλη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς 55 ετών και άνω, οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με καταρράκτη και μια ομάδα ελέγχου. Τα άτομα με καταρράκτη είχαν μόλις υποβληθεί ή επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από άτομα με παρόμοια ηλικία με τους ασθενείς και γενικά παρόμοια χαρακτηριστικά χωρίς, όμως, να πάσχουν από καταρράκτη. Επειδή είναι δύσκολο να βρεθούν ηλικιωμένοι των οποίων οι φακοί είναι εντελώς καθαροί, άτομα με μικρές σκιάσεις συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα που δεν εμφάνιζαν καταρράκτη κατανάλωναν σε μεγαλύτερο ποσοστό συμπληρώματα βιταμίνης E και C. Η σχέση μεταξύ της βιταμίνης E και της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καταρράκτη φάνηκε να είναι ισχυρή, χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις για το ποια συγκεκριμένη δόση μπορεί να μειώσει το κίνδυνο. (Robertson, Donner & Trevithick, 1991)

Σε μια μελέτη συμμετείχαν 447 ενήλικες άντρες με αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης προκειμένου να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της χαμηλής συγκέντρωσης βιταμίνης E στο πλάσμα και της θολερότητας του φακού του ματιού. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και άτομα που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. 410 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη και υποβλήθηκαν σε τρεις οφθαλμολογικές εξετάσεις ανά 18 μήνες. Κατά τη μελέτη αξιολογήθηκε η κατανάλωση

αλκοόλ, η άσκηση και το κάπνισμα μέσα από μια συνέντευξη. Ακόμα, αξιολογήθηκε η κατανάλωση των θρεπτικών συστατικών μέσα από μια 12μηνη επίσκεψη σε ένα διατροφολόγο με χρήση ποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Στη μελέτη βρέθηκε ότι η συγκέντρωση βιταμίνης E του πλάσματος σχετίζεται αντίστροφα με την εξέλιξη θολερότητας του φακού. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης E στο πλάσμα σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της θολερότητας του φακού. (Barone et al., 1996)

Μια διαφορετική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους προκειμένου να αξιολογηθεί η προστατευτική επίδραση της α-τοκφερόλης στην εκφύλιση το φακού που σχετίζεται με την έκθεση στο τσιγάρο. Στη μελέτη συμμετείχαν 28 αρσενικοί αρουραίοι της ίδιας ηλικίας, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. Οι ομάδες 3 και 4 εκτίθονταν καθημερινά σε καπνό τσιγάρου για 1 ώρα επί 90 διαδοχικές ημέρες. Οι ομάδες 1 και 2 βρίσκονταν σε ταυτόσημους θαλάμους, αλλά εκτίθονταν σε αέρα. Οι ομάδες 2 και 4 λάμβαναν αγωγή με βιταμίνη E. Στις ομάδες που λαμβάνανε τη βιταμίνη E η δόση δινόταν αμέσως μετά την έκθεση ή την εικονική έκθεση σε ποσότητα 10 mg / kg επί 90 συνεχόμενες ημέρες. Στην ομάδα 3 παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ασβεστίου και σιδήρου στους φακούς των αρουραίων σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Η καταρρακτογένεση μετά από την έκθεση σε καπνό του τσιγάρου συνδέθηκε με συσσώρευση ασβεστίου και σιδήρου στους φακούς των αρουραίων. Η μελέτη συμπέρανε ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E προστατεύουν από τέτοιες συσσωρεύσεις και από την εμφάνιση καταρράκτη. (Avunduk et al., 1999)

Ωστόσο, σε διαφορετική μελέτη προκύπτει ότι η βιταμίνη E, και γενικότερα η χορήγηση αντιοξειδωτικών, δεν προσφέρει οφέλη στην πρόληψη του καταρράκτη. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα εικονικό φάρμακο με σκοπό να αξιολογηθεί το κατά πόσο τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών θα μπορούσαν να επιβραδύνουν το ρυθμό εξέλιξης του καταρράκτη στη νότια Ινδία. Τα άτομα που συμμετείχαν ήταν ηλικίας 35-50 χρονών, με καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα στα 20/40, χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης, ακτινοθεραπείας και θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Ακόμα, τα άτομα δεν χρησιμοποιούσαν συμπληρώματα βιταμινών. Επίσης, δεν συμμετείχαν ασθενείς με τραυματικό ή συγγενή καταρράκτη, με ενεργό μολυσματική κερατίτιδα και με στενή γωνία του πρόσθιου θαλάμου. Άτομα με γλυκόζη αίματος πάνω από 140 mg/100 dl αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στη μελέτη εντάχθηκαν νεαρά άτομα λόγω της πρώιμης

έναρξης του καταρράκτη στη νότια Ινδία. Τα άτομα που συμμετείχαν καταλάβαιναν είτε ένα δισκίο με δόση βιταμινών είτε το εικονικό φάρμακο τρεις φορές την εβδομάδα. Μια δόση περιείχε 500 mg βιταμίνης C, 25 000 IU βιταμίνης A και 400 IU βιταμίνης E. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. ( Gritz et al., 2006)

Μια ακόμα πάθηση της όρασης αποτελεί το γλαύκωμα. Ως γλαύκωμα ορίζεται η χαρακτηριστική οπτική νευροπάθεια σε συνδυασμό με ελλείμματα οπτικών πεδίων και πολύ συχνά με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. (Runge & Greganti, 2006)

Υπάρχουν διάφοροι τύποι γλαυκώματος, το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, το νεοαγγειακό γλαύκωμα, τα οποία εκδηλώνονται με διαφορετικούς τρόπους. Το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας εκδηλώνεται με ανώδυνη απώλεια της όρασης. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας έχει ως σύμπτωμα δραματικά ερυθρό και επώδυνο οφθαλμό, θολή όραση, ναυτία και εμετό. Το νεοαγγειακό γλαύκωμα είναι δευτεροπαθές και οφείλεται σε αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδή, όπως η υπερπλαστική διαβητική αμφιβληστοειδοπάθεια. Εκδηλώνεται όπως και το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα δυο αυτά είδη γλαυκώματος χαρακτηρίζονται από κλειστή γωνία και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Γι' αυτό το λόγο έχουν και τα ίδια συμπτώματα. Στα βρέφη, συγγενείς αναπτυξιακές ανωμαλίες στην παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού, οδηγούν στο συγγενές γλαύκωμα με συμπτώματα τη φωτοφοβία, τη δακρύρροια και τη θόλωση του κερατοειδούς. (Runge & Greganti, 2006)

Ο πιο κοινός τύπος γλαυκώματος είναι το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Στο πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας δεν εντοπίζεται κάποιο πρόβλημα στις δομές της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου. Η γωνία, η οποία βρίσκεται στη συμβολή του κερατοειδούς και της ίριδας, περιέχει το σκληροκερατοειδικό ηθμό. Η γωνία αυτή μπορεί να εξετασθεί με ειδικούς φακούς, με μια τεχνική που ονομάζεται γωνιοσκοπία. (Kang et al., 2003, Runge & Greganti, 2006)

Είναι πιθανό σε αυτό τον τύπο γλαυκώματος η χρήση αντιοξειδωτικών να δράσει προστατευτικά καθώς ενισχύουν τη λειτουργία του δοκιδωτού πλέγματος και προστατεύουν το οπτικό νεύρο. Στο δευτεροπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, η γωνία είναι ανοικτή, αλλά κατά την εξέταση ή τη λήψη ιστορικού ανιχνεύεται κάποια αιτία δυσλειτουργίας ή απόφραξης. Για παράδειγμα, το ένα τρίτο των ασθενών που κάνουν χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να εμφανίσουν αύξηση στην αντίσταση στην εκροή και

μερικοί από αυτούς θα εμφανίσουν κλινικά σημαντική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Ακόμα, η αυξημένη επισκληρίδιος πίεση, η οποία μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής, προκαλεί δευτεροπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Τα καρωτιδο-σκληρομηνιγγικά συρίγγια, το σύνδρομο Stuge-Weber, η θυροειδική οφθαλμοπάθεια, οι οπισθοβολβικοί όγκοι ή το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη επισκληρίδιο φλεβική πίεση.( Kang et al., 2003, Runge & Greganti, 2006)

Το γλαύκωμα κλειστής γωνίας αποτελεί την άλλη κύρια κατηγορία γλαυκώματος και διαγιγνώσκεται με γωνιοσκοπία. Μπορεί να οφείλεται στις ανατομικές αλλαγές που συμβαίνουν στο γήρας, οι οποίες οδηγούν σε αποκλεισμό της κόρης. Η κλειστή γωνία μπορεί να είναι δευτεροπαθής και να οφείλεται σε παθολογικές καταστάσεις που έλκουν την ίριδα πάνω από το σκληροκερατοειδικό ηθμό, όπως συμβαίνει στο νεοαγγειακό γλαύκωμα ή ωθούν την ίριδα προς τα εμπρός προκαλώντας απόφραξη της γωνίας, όπως οι ενδοφθάλμιοι όγκοι. (Runge & Greganti, 2006)

Το γλαύκωμα αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες τύφλωσης σε όλο τον κόσμο. Είναι αναγκαία η παραπομπή ασθενών υψηλού κινδύνου για διάγνωση και θεραπεία, καθώς ο ασθενής αντιλαμβάνεται την ύπαρξη προβλήματος μόνο όταν η απώλεια της όρασης είναι προχωρημένη και μη αναστρέψιμη.( Runge & Greganti, 2006)

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης γλαυκώματος αποτελούν η Αφρο-Αμερικάνικη καταγωγή, το οικογενειακό ιστορικό της νόσου, η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και η ηλικία. Ιδιαίτερη σημασία για την εμφάνιση της νόσου έχουν κάποιες οφθαλμικές παράμετροι, όπως η αναλογία διαμέτρου κοίλανσης προς διάμετρο οπτικού δίσκου και το πάχος του κερατοειδή. Ακόμα, η νόσος συνδέεται με το σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση και τη μυωπία ή την υπερμετροπία. (Runge & Greganti, 2006)

Με την πάροδο του χρόνου η ενδοφθάλμια πίεση αυξάνεται παραμένοντας, όμως, μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια, δηλαδή 10-21 mmHg. Η τιμή της ενδοφθάλμιας πίεσης εξαρτάται από το ρυθμό παραγωγής του υδατοειδούς υγρού και την αντίσταση στην εκροή του διαμέσου του δικτύου των δοκίδων. Συνήθως, η αυξημένη αντίσταση στην εκροή προκαλεί αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Ωστόσο, το γλαύκωμα μπορεί να είναι είτε εξαρτώμενο της ενδοφθάλμιας πίεσης είτε ανεξάρτητο. Μελέτες που έχουν γίνει έχουν δείξει πως η ικανότητα υδατικής εκροής μειώνεται μετά τη διαπότιση με υπεροξείδιο του υδρογόνου και όταν η πίεση αυξάνεται ή όταν η γλουταθειόνη έχει εξαντληθεί.( Kang et al., 2003, Runge & Greganti, 2006)

Η ενδοφθάλμια πίεση είναι ο μόνος παράγοντας κινδύνου, ο οποίος μπορεί να τροποποιηθεί. Έτσι, φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε βλάβη των νευρικών αξόνων του οπτικού νεύρου, όπως η δομή του τετρημένου πετάλου και η αιματική ροή στο οπτικό νεύρο. (Kang et al., 2003)

Το γλαύκωμα χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια των αμφιβληστροειδικών γαγγλιοκυττάρων. Σύμφωνα με μια θεωρία η απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων προκαλείται από ένα ειδικό τύπο ισχαιμίας. Για παράδειγμα, η αγγειακή ισχαιμία του οπτικού νεύρου μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτική βλάβη των γαγγλιοκυττάρων του αμφιβληστροειδούς κατά τη διάρκεια της επανοξυγόνωσης. Ωστόσο, οι κλινικές εκδηλώσεις του γλαυκώματος είναι διαφορετικές από άλλα είδη ισχαιμίας. (Kang et al., 2003, Engin et al., 2010)

Πέρα από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το οξειδωτικό στρες μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση του γλαυκώματος. Οξειδωτικές αντιδράσεις μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Έχει βρεθεί πως ουσίες με αντιοξειδωτική δράση (π.χ. η γλουταθειόνη έναντι του γλουταμινικού οξέος) δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση γλαυκώματος. (Kang et al., 2003)

Η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου προκαλεί οξείδωση και βλάβη του ιστού μέσα από αλυσιδωτές αντιδράσεις. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μέσω μιας σειράς αντιδράσεων προκαλούν καταστροφικές μεταβολές στο DNA και σε μακρομόρια, όπως σε πρωτεΐνες και λιπίδια. Τα προϊόντα της οξείδωσης, τα οποία αποτελούν δείκτες αυτής της καταστροφικής διαδικασίας είναι η μηλονυλο-διαλδεύδη, προϊόντα προηγμένης οξείδωσης λιπιδίων και προϊόντα προηγμένης οξείδωσης πρωτεϊνών. (Kang et al., 2003, Engin et al., 2010)

Επιπροσθέτως, το νιτρικό οξείδιο όταν αντιδράσει με ανιόντα υπεροξειδίου, μπορεί να βλάψει γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. (Kang et al., 2003)

Το νευρικό σύστημα, στο οποίο περιλαμβάνονται τα γαγγλιακά κύτταρα, είναι πλούσιο σε λιπίδια. Σε αυτά τα κύτταρα ο μεταβολικός ρυθμός, η αποικοδόμηση οξυγόνου και η σύνθεση ATP είναι αυξημένα, ενώ αντίθετα η ταχύτητα αναγέννησης είναι περιορισμένη. Ο ρόλος της ντοπαμίνης ως παράγοντας οξείδωσης και ως χημικός παράγοντας είναι, επίσης, σημαντικός. (Kang et al., 2003, Engin et al., 2010)

Υπάρχει μια ποικιλία αμυντικών μηχανισμών έναντι στις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες καταλύονται παρουσία φωτός και προστατεύουν τα κύτταρα δοκιδωτής δικτύωσης. Οι βιταμίνες E,C, A και άλλα μόρια, όπως η ομοκυστεΐνη και η τρανσφερίνη έχουν αντιοξειδωτική δράση και μπορούν να δεσμεύσουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και έτσι να μεταβούν σε μια σταθερή κατάσταση. (Kang et al., 2003, Engin et al., 2010)

Η βιταμίνη E έχει αντιοξειδωτική δράση, που είναι σημαντική στην προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Στον πρόσθιο θάλαμο, η συγκέντρωση της βιταμίνης E είναι χαμηλή, όμως αυξημένη πρόσληψη της βιταμίνης μπορεί να επηρεάσει τους αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς στο υδατοειδές υγρό αυξάνοντας τη συγκέντρωση της γλουταθειόνης.( Kang et al., 2003)

Η ικανοποιητική πρόσληψη βιταμίνης E έχει προστατευτική δράση στην εμφάνιση γλαυκώματος. Συγκεκριμένα, η α-τοκοφερόλη διαθέτει μηχανισμούς όμοιους με ρυθμιστικές ορμόνες εξ αιτίας των μεταφορών πρωτεϊνών και υποδοχέων που διαθέτει και ασκεί, έτσι νευροτροποποιητικές επιδράσεις στο μάτι και σε άλλους ιστούς. Έχει αποδειχθεί κλινικά η θετική επίδραση της βιταμίνης E στο γλαύκωμα και σε άλλες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς. ( Kang et al., 2003, Engin et al., 2010)

Σε έρευνα, που έγινε, η υψηλή κατανάλωση της βιταμίνης E σχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές σε προϊόντα προηγμένης οξειδωσης πρωτεϊνών, διασμουτάσης του υπεροξειδίου, υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Η ενδοφθάλμια πίεση ήταν μειωμένη σε υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης E. ( Kang et al., 2003, Engin et al., 2010)

Ωστόσο, σε άλλη έρευνα που έγινε με στόχο την αξιολόγηση της συσχέτισης των βιταμινών C και E με το γλαύκωμα τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αυτών των βιταμινών και της εμφάνισης πρωτοβαθμίου γλαυκώματος ανοικτής γωνίας. Όμως, η χαμηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών σχετίστηκε με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, γενικά υψηλό επιπολασμό διαβήτη ή υπέρτασης, υψηλότερη κατανάλωση αλκοόλ, χαμηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και μεγαλύτερη τάση για κάπνισμα. ( Kang et al., 2003)

Μια ακόμα πάθηση των ματιών είναι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μια χρόνια πάθηση που περιλαμβάνει παθολογικές αλλαγές στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς. Αποτελεί την κύρια αιτία σοβαρών και μη ανατρέψιμων διαταραχών της όρασης. Η απώλεια της όρασης στην εκφύλιση της ωχράς κηλίδας οφείλεται είτε στην προχωρημένη μορφή της νόσου, είτε σε



γεωγραφική ατροφία, στη νεοαγγειακή μορφή της. Ακόμα, υπάρχουν άτομα τα οποία εμφανίζουν πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, η οποία συνήθως συνδέεται με μικρή ή με καθόλου απώλεια της όρασης, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης προηγμένης εκφύλισης. Στην κλινική πράξη και στη δημόσια υγεία η πρόληψή της έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η θεραπεία της είναι ακριβή και περιορίζεται για μια μειονότητα ατόμων που πάσχουν από νεοαγγειακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας προχωρημένου σταδίου. Η θεραπεία περιλαμβάνει φωτοπηξία με λέιζερ, φωτοδυναμική θεραπεία και θεραπεία με αντιαγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα. (Christen et al., 2010)

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι οξειδωτικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και επομένως υπάρχει μια σχέση μεταξύ των διατροφικών συστατικών, ιδιαίτερα εκείνων με αντιοξειδωτικές ικανότητες και το κίνδυνο ανάπτυξης εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. (Christen et al., 2010)

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους έδειξε ότι η συνεχής έκθεσή τους σε πράσινο ορατό φως οδηγεί σε επιλεκτική εκφύλιση των φωτοϋποδοχέων. Υπάρχει μια αυξανόμενη ανησυχία ότι η μακροπρόθεσμη έκθεση στο φως του ηλίου μπορεί να είναι ένας παράγοντας ανάπτυξης εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Το εξωτερικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς και ειδικότερα τα εξωτερικά τμήματα των φωτοϋποδοχέων περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Αυτές οι περιοχές είναι, επίσης, εκτεθειμένες στο οξυγόνο, που βρίσκεται στο αρτηριακό αίμα. Δεδομένης της γνωστής ευαισθησίας των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην οξείδωση παρουσία οξυγόνου, είναι κατανοητό γιατί πιστεύεται ότι η οξείδωση εμπλέκεται στην παθογένεση της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. (Winkler et al., 1999)

Οι οξειδωτικές ουσίες που παράγονται στα κύτταρα απαιτούν την ύπαρξη αμυντικών αντιοξειδωτικών συστημάτων. Τα αντιοξειδωτικά μπορεί να ενεργούν με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα με το να αποτρέπουν το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών, να δεσμεύουν μεταλλικά ιόντα ή να απομακρύνουν τα κατεστραμμένα μόρια. Τα κύρια υδατοδιαλυτά αντιοξειδωτικά είναι το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και η γλουταθειόνη. Τα κύρια λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά είναι η βιταμίνη E, τα ρετινοειδή και τα καροτενοειδή. Στην τελευταία ομάδα περιλαμβάνονται η λουτεΐνη και η ζεαξυνθίνη. Η υγεία των οπτικών κυττάρων εξαρτάται από την ικανότητά τους να μεταβολίζουν τις ελεύθερες ρίζες, τα υδρο- υπεροξείδια των λιπιδίων και άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις. Η βιταμίνη E μπορεί

να καταστρέφει τις ελεύθερες ρίζες και κυρίως τις ρίζες υδροξυλίου και τα μονήρη οξυγόνα. (Winkler et al., 1999)

Οι αλλαγές που συμβαίνουν στη χρωστική του επιθηλίου του αμφιβληστροειδή και η αποτυχία να διορθωθεί η οξειδωτική βλάβη μπορεί να είναι από τα πρώτα βήματα ανάπτυξης της εκφύλισης ωχράς κηλίδας. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν εξετάσει την πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών ή τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και την εμφάνιση εκφύλισης ωχράς κηλίδας. (Taylor et al., 2002)

Μια μελέτη έδειξε ότι η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων και ψευδαργύρου για περίπου 6 χρόνια θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε άτομα με ενδιάμεσο ή προχωρημένο στάδιο στο ένα μάτι. Ωστόσο, δεν προσδιορίστηκε αν ο ψευδάργυρος και τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών θα μπορούσαν να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νόσου στο πρώιμο στάδιο ή να αποτρέψουν την έναρξή της σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο. (Christen et al., 2010)

Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι άτομα με υψηλή πρόσληψη σε βιταμίνη E έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. (Christen et al., 2010)

Σε μια μελέτη χρησιμοποιήθηκε βιταμίνη E σε δόση 600 IU και ασπιρίνη σε δόση 100 mg. Οι δόσεις χορηγούνταν κάθε δεύτερη μέρα και στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει αν η βιταμίνη E και η ασπιρίνη θα μπορούσαν να μειώσουν τα ποσοστά καρδιαγγειακών και καρκίνου σε 39.876 υγιείς γυναίκες, ηλικίας 45 ετών και άνω. Οι γυναίκες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια, τα οποία περιελάμβαναν πληροφορίες σχετικά με το ύψος, το βάρος, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, πολυβιταμινών, την αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα χοληστερόλης, τη χρήση ορμονών μετά την εμμηνόπαυση, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ακόμα, έδωσαν πληροφορίες σχετικά με οφθαλμολογικές εξετάσεις που έγιναν τα τελευταία δυο χρόνια. Επίσης, έδωσαν ένα ιστορικό σχετικά με την ύπαρξη ή όχι και εξέλιξη της ωχράς κηλίδας. Οι 39.421 γυναίκες κατά την έναρξη της έρευνας δεν είχαν διαγνωστεί με εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Από αυτές οι 19.697 ήταν στην ομάδα που προσλάμβανε βιταμίνη E και οι 19.724 ήταν στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το εικονικό φάρμακο. Γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί με εκφύλιση ωχράς κηλίδας αποκλείστηκαν από την έρευνα. Η μελέτη διήρκησε 10 χρόνια και βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης εκφύλισης ωχράς κηλίδας τελικού σταδίου ήταν μειωμένος κατά 7% στα άτομα που λάμβαναν τα συμπληρώματα της

βιταμίνης E. Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα ήταν στατιστικώς μη σημαντικό. Από τα άτομα που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης E, τα 280 εμφάνισαν εκφύλιση ωχράς κηλίδας, ενώ από τα άτομα που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο τα 313. Όμως, η θεραπεία με βιταμίνη E δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη προηγμένης εκφύλισης ωχράς κηλίδας. (Christen et al., 2010)

Μια μελέτη πραγματοποιήθηκε με στόχο να διερευνηθεί αν η πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E επηρεάζει την εμφάνιση και την εξέλιξη της ηλικιακής ωχροπάθειας. Στη μελέτη συμμετείχαν 1.193 ασθενείς ηλικίας 55-80 ετών. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν άτομα τα οποία είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση του καταρράκτη ή έπασχαν από προηγμένο καταρράκτη, από άλλες σοβαρές παθήσεις, άτομα που λάμβαναν στεροειδή ή αντιπηκτική αγωγή ή άτομα με ευαισθησία στη βιταμίνη E. Μέσα σε ένα μήνα από την έναρξη της μελέτης οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις ετήσιες οφθαλμικές εξετάσεις, που περιελάμβαναν τα εξής: μέτρηση της οπτικής οξύτητας, μέτρηση της οπτικής λειτουργίας, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και απεικόνιση της διεσταλμένης κόρης. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μια ομάδα λάμβανε 500 IU βιταμίνης E και η άλλη ομάδα ένα εικονικό φάρμακο. Οι κάψουλες της βιταμίνης E και του εικονικού φαρμάκου ήταν πανομοιότυπες σε ό,τι αφορά την εμφάνιση και τη γεύση. Ανεπιθύμητες παρενέργειες δεν υπήρξαν, γενικώς, αν και 678 άνθρωποι ανέφεραν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη παρενέργεια. Και στις δυο ομάδες οι ανεπιθύμητες παρενέργειες ήταν παρόμοιες. Σε 174 άτομα, από την ομάδα που χορηγούταν βιταμίνη E και σε 83 άτομα, στα οποία δινόταν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν ανεπιθύμητες παρενέργειες πιθανώς λόγω της χρήσης καψουλών. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην οπτική οξύτητα και στην οπτική λειτουργία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια βελτίωση όσον αφορά την εξέλιξη της ασθένειας στα άτομα που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης E. (Taylor et al., 2002)

Σε μια διαφορετική μελέτη αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης καροτενοειδών, βιταμίνης A, α- τοκοφερόλης και βιταμίνης C με την εκφύλιση ωχράς κηλίδας. Στη μελέτη συμμετείχαν άτομα ηλικίας 55 έως 80 ετών. Τα άτομα υποβλήθηκαν σε γενικές και οφθαλμικές εξετάσεις, που περιελάμβαναν τη μέτρηση του ύψους, του βάρους, της αρτηριακής πίεσης, της οπτικής οξύτητας και της ενδοφθάλμιας πίεσης. Ακόμη, πραγματοποιήθηκε εξέταση της σχισμοειδούς λυχνίας και οφθαλμοσκόπηση. Η πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών αξιολογήθηκε από ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα της

μελέτης έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη λουτεΐνης και ζεαξανθίνης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Ωστόσο, η πρόσληψη βιταμίνης E και άλλων θρεπτικών συστατικών δεν σχετίστηκαν με την εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Επομένως, θα πρέπει να υπάρξει περαιτέρω έρευνα σχετικά με την πρόσληψη βιταμίνης E και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παθήσεων των ματιών, καθώς τα ευρήματα που προκύπτουν από τις διάφορες μελέτες είναι αντικρουόμενα. (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2007)

### **3.2 Πρόληψη καρκίνου**

Ο όρος καρκίνος χρησιμοποιείται ευρέως και σημαίνει οποιοδήποτε κακοήθες νεόπλασμα. Η λέξη προέρχεται από τη λατινική λέξη καρκίνος (cancer) επειδή έχει παρατηρηθεί ότι οι όγκοι προσκολλώνται στους γύρω ιστούς με προεκβολές σαν «δαγκάνες». Οι καρκίνοι που ξεκινούν από διαφορετικούς ιστούς παρουσιάζουν ποικίλο βαθμό επιθετικότητας. Ορισμένοι είναι βραδείας ανάπτυξης και αδρανείς, ενώ άλλοι διασπείρονται ταχέως σε πολλά σημεία του σώματος και προκαλούν γρήγορο θάνατο. (Stevens & Lowe, 1998)

Η διεργασία για τη μετατροπή του φυσιολογικού κυττάρου σε κακοήθες καλείται καρκινογένεση και οι ουσίες ή οι παράγοντες που την προκαλούν καρκινογόνα. Η καρκινογένεση είναι μια σύνθετη, πολυπαραγοντική και πολυσταδιακή διεργασία. (Βαλαβανίδης, 2003)

Η έναρξη της καρκινογένεσης μπορεί να γίνει από ξενοβιοτικές-μεταλλαξιογόνες ουσίες, επιγενετικά καρκινογόνα μετά από ενεργοποίηση και ενδογενείς κυτταρικές διεργασίες που παράγουν οξυγονούχες και άλλες ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικές ουσίες. Υπάρχουν αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί, οι οποίοι μπορούν να εξουδετερώσουν, να αδρανοποιήσουν, να μεταβολίσουν ενζυμικά και να αποβάλουν αυτές τις ενώσεις. Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί είναι ενζυματικοί (υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση, σερουλοπλασμίνη) ή ενώσεις μικρού μοριακού βάρους, όπως η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, το ουρικό άνιον κτλ. Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβες, όπως λιπιδική υπεροξειδωση, φλεγμονές λόγω ενεργοποίησης φαγοκυττάρων, βλάβες στο DNA, οξείδωση πρωτεϊνών και υδατανθράκων, αναστολές ενζύμων. Οι πολλαπλές οξειδώσεις συσσωρεύονται και

προκαλούν το αποκαλούμενο οξειδωτικό stress στους βιολογικούς οργανισμούς. (Βαλαβανίδης, 2003)

Τα οξειδωτικά προϊόντα και οι ελεύθερες ρίζες παράγονται αναπόφευκτα κατά τη διάρκεια φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών. Το ανθρώπινο σώμα διαθέτει αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, οι οποίοι ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο κυττάρων και ιστών. (Mazdak & Zia, 2012)

Στο στάδιο της αντιγραφής του DNA επιδιορθώνεται ένα σημαντικό ποσοστό του αλλοιωμένου DNA. Ωστόσο, παραμένουν ορισμένες αλλοιώσεις-μεταλλάξεις, οι οποίες συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου. (Βαλαβανίδης, 2003)

Στη συνέχεια ακολουθεί το στάδιο της προαγωγής κατά το οποίο προκαλούνται ενεργοποιήσεις ογκογονιδίων ή αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων, συσσώρευση οξειδωμένων ή πρόσθετων συμπλοκών με νουκλεοβάσεις του DNA, οι οποίες δεν επιδιορθώνονται και αλυσιδωτές δράσεις με υπεροξειδωμένα λιπίδια που παράγουν δευτερεύουσες δραστικές ελεύθερες ρίζες. Κάποια κύτταρα παραμένουν σε μια σιωπηρή προκαρκινική κατάσταση και στη συνέχεια ακολουθεί πολλαπλασιασμός προκαρκινικών καταστάσεων, επιπρόσθετες βλάβες στο DNA και μια λανθάνουσα περίοδος άγνωστης διάρκειας. (Βαλαβανίδης, 2003)

Στη συνέχεια ακολουθεί το στάδιο της μετεξέλιξης, όπου συμβαίνουν πολύπλοκες πορείες του μεταβολισμού και είναι άγνωστη η διάρκειά του. Σε αυτό το στάδιο εμφανίζονται κύτταρα με επιθετικό πολλαπλασιασμό, ταχύτερη ανάπτυξη, διείσδυση, μετάσταση, αυξημένη γενετική αστάθεια, απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων και τέλος εμφάνιση κακοήθων όγκων. (Βαλαβανίδης, 2003)

Ο καρκίνος, σήμερα, μαζί με τα καρδιαγγειακά αποτελούν τις δυο κύριες αιτίες θανάτου στο γενικό πληθυσμό. Αν και η αιτιολογία του καρκίνου εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη, μια σειρά από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες έχει ενοχοποιηθεί ότι συμβάλλει αποφασιστικά στην καρκινογένεση. (Ράπτη, 2007)

Οι κύριες αιτίες καρκίνου στον άνθρωπο είναι η διατροφή, το κάπνισμα, τα οινοπνευματώδη ποτά, οι εκθέσεις στο εργασιακό περιβάλλον, οι λοιμώξεις, η έκθεση σε ακτινοβολίες και η ρύπανση του περιβάλλοντος. (Βαλαβανίδης, 2000)

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από βλάβη του DNA είναι η κύρια αιτία γενετικής μετάλλαξης στα κύτταρα των θηλαστικών. Στην πλειοψηφία του το κατεστραμμένο DNA ανιχνεύεται και διορθώνεται στα σημεία που έχουν προκληθεί βλάβες. Οι βλάβες του DNA, όμως, που δεν επιδιορθώνονται συσσωρεύονται και τελικά μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Οι τοκοτριενόλες έχουν προστατευτικό ρόλο κατά του οξειδωτικού στρες και έτσι μπορεί να έχουν χημειοπροστατευτική λειτουργία. (Ling et al., 2012)

Χημειοπροφύλαξη στο καρκίνο είναι τα μέσα που χρησιμοποιούνται προκειμένου να προληφθεί, να επιβραδυνθεί ή και να αντιστραφεί η ανάπτυξη καρκίνου. Η χημειοπροφύλαξη περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός ή περισσότερων φυσικών ή και συνθετικών ενώσεων. Περιλαμβάνει, ακόμα, τη χημειοθεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων. (Ledesma et al., 2011)

Αντιοξειδωτικές θρεπτικές ουσίες, όπως η βιταμίνη E, προστατεύουν τα συστατικά των κυττάρων από τη βλαβερή δράση των ελευθέρων ριζών, που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Η βιταμίνη E έχει ισχυρή αντικαρκινική δράση. Μπορεί να εμποδίσει το σχηματισμό καρκινογόνων νιτροζαμινών που σχηματίζονται στο στομάχι από τα νιτρώδη άλατα που βρίσκονται στα τρόφιμα. Η βιταμίνη E μπορεί, συνεπώς, να προστατεύσει τον οργανισμό από τον καρκίνο και να ενισχύσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. (National Institutes of health, 2013)

Ακόμα, αποκλείει τον ενδογενή σχηματισμό των N-νιτροζοενώσεων, τα οποία ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ορισμένων μορφών καρκίνου. ( Stolzenberg-Solomon et al., 2009)

Η ανοσολογική απόκριση θεωρείται η πρωταρχική άμυνα κατά του καρκίνου μέσω της ανίχνευσης και της καταστροφής των καρκινικών κυττάρων. Επομένως, η καταστολή της ανοσολογικής απόκρισης ή η απώλεια της ανοσίας μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη όγκου. Τα συμπληρώματα τοκοτριενολών ενδεχομένως προάγουν την ανοσοποιητική δράση και έχουν ευεργετικά αποτελέσματα κατά της γήρανσης και της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού που σχετίζεται με αυτήν. (Ling et al., 2012)

Ακόμα, οι τοκοτριενόλες μπορεί να έχουν και θεραπευτική δράση έναντι του καρκίνου καθώς μπορούν να προάγουν την επιλεκτική θανάτωση ενάντια στα καρκινικά κύτταρα. Οι τοκοτριενόλες επάγουν την απόπτωση των κυττάρων του μαστού και του

προστάτη. Αυτό συμβαίνει μόνο σε κακοήθεις περιπτώσεις των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού και του προστάτη, γεγονός που υποδηλώνει ότι έχουν την ιδιότητα επιλεκτικής θανάτωσης κυττάρων. Οι αντικαρκινικές ιδιότητες των τοκοτριενολών μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι τείνουν να συσσωρεύονται σε πολύ υψηλότερη συγκέντρωση σε ιστούς που υπάρχει όγκος σε σχέση με άλλα ζωτικά όργανα. Ακόμα, η θεραπεία με τοκοτριενόλες μπορεί να εμποδίσει τη μετάσταση και την υποτροπή της νόσου. (Ling et al., 2012)

Η αντικαρκινική δράση των τοκοτριενολών συνδέεται με την αναστολή του πυρηνικού παράγοντα (NF)- $\kappa$ B, που ρυθμίζει μια σειρά αντιαποπτικών πρωτεϊνών που συχνά υπερκεράζονται στα καρκινικά κύτταρα. Οι τοκοτριενόλες αναστέλλουν την καταστολή του (NF)- $\kappa$ B σε καρκινικά, αλλά και σε φυσιολογικά μονοκύτταρα. (Ling et al., 2012)

Οι τοκοφερόλες χαρακτηρίζονται για την αναστολή της οξειδωσης των λιπιδίων. Αποτρέπουν τις κυτταρικές βλάβες που σχηματίζονται από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες και αντιδρώντας με το οξυγόνο στις μεμβράνες των λιπιδίων σε όλο το σώμα. Ακόμα, η βιταμίνη E μειώνει δραστικά τις χρωμοσωμικές βλάβες που προκαλούνται από οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες, μειώνει τη δράση ενδονουκλεασών που ενεργοποιούνται από το ενδοκυτταρικό stress, ενώ συγχρόνως παίζει ρόλο στη διεργασία απομάκρυνσης του DNA. Η αντιοξειδωτική τους ικανότητα οφείλεται κυρίως στα φαινολικά υδρογόνα στο χρωμανολικό δακτύλιο, τα οποία μπορούν να δοθούν ελεύθερα στα λιπίδια. Η δομική διαφορά στο χρωμανολικό δακτύλιο είναι υπεύθυνη για τη διαφορά στη δραστικότητα των τοκοφερολών. Αυτή η αντιοξειδωτική τους ικανότητα είναι μια σημαντική λειτουργία έναντι του καρκίνου. (Βαλαβανίδης, 2003, Stolzenberg-Solomon et al., 2009, Smolarek & Suh, 2011)

Εκτός από την αντιοξειδωτική της λειτουργία η βιταμίνη E αναστέλλει την δραστικότητα του πολλαπλασιασμού των λειών μυών και της πρωτεϊνικής κινάσης. Ακόμα, αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση, ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση και καταστέλλει την αγγειογένεση όγκων. (Stolzenberg-Solomon et al., 2009, Smolarek & Suh, 2011)

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η βιταμίνη E έχει ισχυρή αντικαρκινική δράση. Οι  $\gamma$  και οι  $\delta$ - τοκοτριενόλες έχουν την πιο ισχυρή αντικαρκινική δράση σε σχέση με τις άλλες ισομορφές. (Sen, Khanna, & Roy, 2007)

Οι υψηλές συγκεντρώσεις, όμως, της α-τοκοφερόλης μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της γ-τοκοφερόλης ορού. Αυτό μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις καθώς η γ-τοκοφερόλη έχει μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση σε σχέση με την α-τοκοφερόλη. Πιο συγκεκριμένα, η γ-τοκοφερόλη είναι πιο αποτελεσματική στην αναστολή της δραστηριότητας της κυκλοοξυγενάσης-2(COX-2) και στη δέσμευση αντιδραστικών ειδών αζώτου σε σχέση με την α-τοκοφερόλη. ( Smolarek & Suh , 2011)

Μια μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς προκειμένου να αξιολογηθούν οι αντικαρκινικές δράσεις δυο μορφών της βιταμίνης E (α- και γ-τοκοφερόλης), της συνθετικής μορφής της βιταμίνης E και ενός συνδυασμού α-και γ-τοκοφερόλης. Μεταμοσχεύθηκαν στους ποντικούς ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του μαστού και στη συνέχεια χωρίστηκαν τυχαία σε 6 ομάδες (10 ποντικοί/ομάδα). Η ομάδα ελέγχου κατανάλωνε μέσα από τη διαίτα 33 IU συνθετικής τοκοφερόλης. Σε αυτή προστέθηκαν οι διάφορες μορφές της βιταμίνης E ανάλογα με την ομάδα. Στη μια ομάδα προστέθηκαν 378 mg α- τοκοφερόλης, στη δεύτερη 400 mg συνθετικής μορφής βιταμίνης E, στην τρίτη ομάδα 358 mg γ-τοκοφερόλης, στην τέταρτη ομάδα 243 mg α-τοκοφερόλης με τη μορφή αιθέρα οξικού οξέος και στην πέμπτη ομάδα ένας συνδυασμός 456 mg α-τοκοφερόλης και 506 mg γ-τοκοφερόλης. Η μελέτη έδειξε ότι τα συμπληρώματα διατροφής με γ-τοκοφερόλη, συνθετική μορφή βιταμίνης E και α-τοκοφερόλη με μορφή αιθέρα οξικού οξέος ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων στον ιστό του όγκου. Αντίθετα η α-τοκοφερόλη δεν φάνηκε να έχει κάποιο αποτέλεσμα. Ακόμα, φάνηκε ότι η α-τοκοφερόλη μειώνει την ικανότητα της γ-τοκοφερόλης να καταστέλλει την ανάπτυξη του όγκου. Αυτό πιθανόν οφείλεται στο ότι η α-τοκοφερόλη ανταγωνίζεται την γ-τοκοφερόλη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα της γ-τοκοφερόλης λόγω χαμηλότερης συγκέντρωσης της γ-τοκοφερόλης στον ορό. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η γ-τοκοφερόλη και η συνθετική μορφή της βιταμίνης E έχουν αντικαρκινική δράση, ενώ η α-τοκοφερόλη μπορεί να μπλοκάρει τις αντικαρκινικές ιδιότητες των παραπάνω. (Weiping et al., 2009)

Η αντικαρκινική δράση της βιταμίνης E φαίνεται να επιβεβαιώνεται μέσα από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Φιλανδία, στην οποία συμμετείχαν 21.172 άντρες ηλικίας 15-99 χρονών. Στην έρευνα φάνηκε πως τα άτομα με υψηλότερη συγκέντρωση α-τοκοφερόλης στον ορό εμφάνιζαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου. Σε αυτή τη μελέτη επιβεβαιώνεται η υπόθεση ότι η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο. (Knekt et al., 1998)



Η βιταμίνη E φαίνεται να έχει μια προστατευτική δράση στην εμφάνιση καρκίνου του προστάτη. Σε μια μελέτη ασθενών- μαρτύρων συμμετείχαν άντρες ηλικίας 55-74 ετών με στόχο να διευκρινιστεί η σχέση καρκίνου του προστάτη με την πρόσληψη βιταμίνης E. Συμμετείχαν 680 άντρες που είχαν νοσήσει από καρκίνο του προστάτη και 824 υγιείς άντρες. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια που θα διευκρίνιζαν τυχόν παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, η εθνικότητα, η εκπαίδευση, το επάγγελμα, το ιστορικό καπνίσματος, το ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, πρόσφατες εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου και άλλους παράγοντες υγείας που σχετίζονται με τον προστάτη. Ακόμα, αξιολογήθηκε η διατροφική τους πρόσληψη 12 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης με ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων. Το μέγεθος των μερίδων και η θρεπτική τους αξία ποσοτικοποιήθηκαν. Υπολογίστηκε, ακόμα, η συνολική πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων με την προσθήκη ερωτήσεων για τις διατροφικές συνήθειες και την πρόσληψη συμπληρωμάτων. Επιπλέον, λήφθηκαν και εξετάσεις αίματος χωρίς να έχει προηγηθεί νηστεία. Μετρήθηκε η α- και γ-τοκοφερόλη και η συγκέντρωση της ρετινόλης ορού, της β-καροτίνης και του λυκοπενίου. Στη μελέτη φάνηκε ότι η υψηλή συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης ορού σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Ακόμα, χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης προστάτη φάνηκε να υπήρχε και μεταξύ των καπνιστών με υψηλή συγκέντρωση α-τοκοφερόλης ορού. (Weinstein et al., 2012)

Ακόμα μια μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εξεταστεί αν η συμπληρωματική χρήση βιταμίνης E και η διαιτητική πρόσληψη τοκοφερόλης σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη. Στην μελέτη συμμετείχαν άντρες ηλικίας 50-71 ετών, στους οποίους δόθηκαν ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που αφορούσαν την κατανάλωση τους τελευταίους 12 μήνες. Υπήρχαν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση ξηρών καρπών, σπόρων, σάλτσας, βουτύρου, μαργαρίνης, λιπών και ελαίων. Ακόμα, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να αναφέρουν αν υπήρχε τακτική χρήση λαδιού κατά το μαγείρεμα και ποια ήταν αυτά, π.χ. καλαμποκέλαιο, ηλιέλαιο κ.α. Τα άτομα έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης E σε μια από τις παρακάτω δόσεις: 100, 200, 400, και 800 IU. Παρατηρήθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του καρκίνου του προστάτη και της πρόσληψης συμπληρωμάτων βιταμίνης E σε δόσεις πάνω 800 IU σε σύγκριση με άτομα που δεν λάμβαναν συμπληρώματα. Ακόμα, υπήρξε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου όταν η πρόσληψη της γ-τοκοφερόλης ήταν υψηλή. Το ίδιο

παρατηρήθηκε και για την δ-τοκοφερόλη. Η α- και η β- τοκοφερόλη δεν σχετίστηκαν με τον καρκίνο του προστάτη. (Wright et al., 2007)

Οι καρκίνοι του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος προκαλούν πάνω από ένα εκατομμύριο θανάτους παγκοσμίως κάθε χρόνο. Διατροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του γαστρικού και του οισοφαγικού καρκίνου. Η υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, συμπεριλαμβανομένων της βιταμίνης Α, της βιταμίνης Ε και των καροτενοειδών μπορεί να προστατεύσει από την ανάπτυξη καρκίνου. (Carman et al., 2009)

Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης Ε και της εμφάνισης οισοφαγικού και γαστρικού καρκίνου εξετάστηκε σε μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Η.Π.Α. Πιο συγκεκριμένα, ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης α- και γ-τοκοφερόλης και της πρόσληψης συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε με τον κίνδυνο εμφάνισης οισοφαγικού καρκινώματος πλακωδών κυττάρων, αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, γαστρικού αδενοκαρκινώματος καρδιακού και μη καρδιακού τύπου. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν άτομα που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη, του μαστού, του παχέος εντέρου ή άλλη μορφή καρκίνου, άτομα με ακραία πρόσληψη θερμίδων ή ακραία πρόσληψη α-τοκοφερόλης. Έτσι, οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν συνολικά 492.559 άτομα, ηλικίας 50-71 ετών. Η εκτίμηση της πρόσληψης έγινε με τη χρήση ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, τα οποία περιείχαν ερωτήσεις σχετικές με την πρόσληψη τους τελευταίους 12 μήνες. Υπήρχαν ειδικές ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση σπόρων, βουτύρου, μαργαρίνης, λιπών και ελαίων, τα οποία αποτελούν σημαντική πηγή της βιταμίνης Ε. Επιπλέον, υπήρχαν διευκρινίσεις σε περιπτώσεις όπου τα άτομα χρησιμοποιούσαν τακτικά έλαια για το μαγείρεμα. Μέσα από τα ερωτηματολόγια εκτιμήθηκε η πρόσληψη α και γ-τοκοφερόλης. Ακόμα, εκτιμήθηκε η πρόσληψη μέσα από διατροφικά συμπληρώματα. Οι πιθανές προσλήψεις ήταν 100, 200, 400 και 800 IU. Στις περιπτώσεις προσλήψεων συμπληρωμάτων δεν συνυπολογίστηκε και η πρόσληψη μέσα από τα τρόφιμα καθώς τα συμπληρώματα υπερβαίνουν κατά πολύ την ποσότητα που μπορεί να ληφθεί μέσα από το διαιτολόγιο. Η μελέτη διήρκεσε συνολικά οχτώ χρόνια και μέσα σε αυτό το διάστημα διαγνώστηκαν 158 περιπτώσεις οισοφαγικού καρκινώματος πλακωδών κυττάρων, 382 περιπτώσεις οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος, 320 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος καρδιακού τύπου και 327 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος μη καρδιακού τύπου. Η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης α- και γ-τοκοφερόλης

μέσα από τα τρόφιμα με την εμφάνιση οισοφαγικού και γαστρικού καρκίνου. Ωστόσο, η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E σχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος μη καρδιακού τύπου. (Carman et al., 2009)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε άντρες και γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Διαιτητικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Η βιταμίνη E μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω της πρόληψης της οξειδωτικής βλάβης του DNA από ελεύθερες ρίζες και αναστέλλοντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων στις μεμβράνες. (Wu et al., 2002)

Μια μελέτη πραγματοποιήθηκε με σκοπό να μελετήσει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης συμπληρωμάτων βιταμίνης E και της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Στη μελέτη συμμετείχαν άντρες ηλικίας 40-75 ετών και γυναίκες ηλικίας 30-55 ετών. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων που αφορούσαν την κατανάλωση μέσα στο προηγούμενο έτος. Οι συμμετέχοντες επέλεξαν να λάβουν συμπληρώματα βιταμίνης E με μια από τις εξής δόσεις: 100 IU / ημέρα, 100-250 IU / ημέρα, 300-500 IU / ημέρα,  $\geq 600$  IU / ημέρα ή να λάβουν συμπλήρωμα χωρίς να γνωρίζουν τη συγκέντρωση της βιταμίνης E. Ακόμα, στους συμμετέχοντες χορηγήθηκαν και πολυβιταμινούχα σκευάσματα. Η συνολική πρόσληψη της βιταμίνης E από τα συμπληρώματα υπολογίστηκε αθροίζοντας τη δόση του συμπληρώματος βιταμίνης E που λάμβαναν και της περιεκτικότητας του πολυβιταμινούχου σκευάσματος σε βιταμίνη E. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με πολύ υψηλή ή πολύ χαμηλή θερμοδική πρόσληψη, άτομα που είχαν αφήσει πολλά κενά στα ερωτηματολόγια και άτομα με ιστορικό ελκώδους κολίτιδας ή προηγούμενου καρκίνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι άντρες που λάμβαναν τουλάχιστον 300 IU βιταμίνης E είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Ωστόσο, στις γυναίκες δεν υπήρξε παρόμοια συσχέτιση. (Wu et al., 2002)

Οι διάφορες μορφές της βιταμίνης E μπορούν να ενεργήσουν με διαφορετικό τρόπο στον ιστό του παχέος εντέρου και να αποτελέσουν χημειοπροστατευτικοί παράγοντες. Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων πραγματοποιήθηκε με στόχο να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των τεσσάρων κοινών μορφών της βιταμίνης E και των συμπληρωμάτων βιταμίνης E με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τοκοφερολών και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ωστόσο, τα

συμπληρώματα βιταμίνης E φάνηκαν να έχουν κάποια προστατευτική δράση σε γυναίκες που είχαν ήδη νοσήσει από καρκίνο του παχέος εντέρου. (Slattery et al., 2009)

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι μια συχνή αιτία θανάτου γιατί δεν υπάρχουν αποτελεσματικές μέθοδοι ανίχνευσης αυτής της κακοήθειας και συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι το τσιγάρο, το ιστορικό διαβήτη και η παχυσαρκία. Η βιταμίνη E μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη του καρκίνου, αφού αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του παγκρέατος. ( Stolzenberg-Solomon et al., 2009)

Ο παραπάνω ισχυρισμός φαίνεται να επιβεβαιώνεται μέσα από μια μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 29.133 άντρες καπνιστές, ηλικίας 50-69 χρονών. Οι άντρες επιλέχτηκαν τυχαία να λάβουν είτε συμπλήρωμα α-τοκοφερόλης ή β- καροτένιου ή ενός συνδυασμού α-τοκοφερόλης και β- καροτένιου ή ένα εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη φάνηκε να υπάρχει σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου σε άτομα που είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης E στον ορό. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της εμφάνισης καρκίνου και της πρόσληψης τοκοφερολών και τοκοτριενολών. ( Stolzenberg-Solomon et al., 2009)

Η αντικαρκινική δράση της α- τοκοτριενολης οφείλεται στο ότι είναι κυτταροτοξική εναντίον των κυττάρων A549, τα οποία είναι αδenoκαρκινικά κύτταρα των πνευμόνων. Ακόμα, η φαινολική της ομάδα, με τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές της πιθανώς εμποδίζει την καρκινογένεση. (Sen, Khanna, & Roy, 2007)

Η γ-τοκοφερόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του πνεύμονα και πιθανώς μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Σε μία μελέτη ερευνήθηκε ξεχωριστά η επίδραση της α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλης στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Συμμετείχαν 1.088 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και 1.414 υγιή άτομα. Πραγματοποιήθηκε συνέντευξη με όλους τους συμμετέχοντες και λήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, την εθνικότητα, το ιστορικό εμφυσηματος. Υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος, με βάση ο ύψος και το βάρος που ανέφεραν τα άτομα. Ακόμα, δόθηκε ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και κάποιες ερωτήσεις σε σχέση με τις μεθόδους μαγειρέματος και την επίσκεψη σε εστιατόρια. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η πρόσληψη α-, β-, γ-, και δ-τοκοφερόλης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη α-

τοκοφερόλης συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Υψηλότερη πρόσληψη α-τοκοφερόλης μπορεί να μειώσει 34-53% τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. (Mahabir et al., 2008)

### 3.3 Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Η σημαντικότερη αιτία θανάτου, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, στις χώρες δυτικού τύπου, είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας εκτιμά ότι το 2020 οι περισσότεροι θάνατοι θα οφείλονται στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα πιστεύεται ότι σχεδόν 25 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο θα πεθάνουν από καρδιαγγειακά. (Ζαμπέλας 2007)

Ο μόνος τρόπος που μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς είναι η λήψη υπόψη όλων των παραγόντων κινδύνου αναπτύξεών τους, γιατί τα καρδιαγγειακά είναι πολυπαραγοντικά στη φύση τους. (Ζαμπέλας 2007)

Ο Hu και ο Willett εκτίμησαν ότι το 74% των στεφανιαίων επεισοδίων (μεταξύ μη καπνιστών) έχουν προληφθεί με την υγιεινή διατροφή, τη σωματική άσκηση ( $\geq 30$  λεπτά/ημέρα), τη διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους και τέλος με τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ( $>5$ gr/ημέρα). (Traber 2012)

Επίσης η American Heart Association παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ρόλο της διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν μείωση των κορεσμένων λιπαρών και αύξηση των φυτικών ινών. Όλες οι διαιτητικές οδηγίες υποστηρίζουν ένα διατροφικό πρότυπο, που προάγει δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, ψάρια, όσπρια, πουλερικά, άπαχο κρέας και φυσικά δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. (Kris-Etherton et al 2004)

Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου:

- Δίαιτα: Η διατροφή επηρεάζει κάποιους από τους παράγοντες κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδίων, την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος. (Ζαμπέλας 2007)

- **Κάπνισμα:** Το κάπνισμα αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος συσχετίζονται με τον ημερήσιο αριθμό των τσιγάρων και με τη διάρκεια του καπνίσματος και επηρεάζονται σημαντικά από τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα. Ακόμα και το παθητικό κάπνισμα είναι πολύ επικίνδυνο. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα μπορούν να μειωθούν με τη διακοπή του καπνίσματος. ( Ζαμπέλας 2007)
- **Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ:** Η μέτρια κατανάλωση του αλκοόλ μειώνει τις επιπτώσεις της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. ( Ζαμπέλας 2007)
- **Μειωμένη φυσική δραστηριότητα:** Η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι αυξημένη στα άτομα που κάνουν καθιστική ζωή. Η σωματική άσκηση μειώνει κάποιους βασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως το σωματικό βάρος, τα επίπεδα των λιπιδίων και τέλος μειώνει την αρτηριακή πίεση. (Ζαμπέλας 2007)

Βιοχημικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου

- **Υπέρταση:** Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είναι η υπέρταση. Όσο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η συστολική υπέρταση, άλλο τόσο είναι και η διαστολική υπέρταση. Γενικά προτείνεται η αρτηριακή πίεση να είναι χαμηλότερη από 140/90mmHg. ( Ζαμπέλας 2007)
- **Δυσλιπιδαιμία:** Μεταξύ των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και των κινδύνων εμφάνισης αγγειακών νόσων υπάρχει μια ισχυρή θετική συσχέτιση. Επίσης ανάμεσα στην HDL χοληστερόλη και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση. Όσο πιο χαμηλά είναι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης τόσο πιο αυξημένος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.( Ζαμπέλας 2007)
- **Διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και διαβήτης:** Η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης είναι ένας παράγοντας, που προάγει την αθηρωματική νόσο. Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου. Κυρίως στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο σακχαρώδης διαβήτης περιορίζει την προστασία από τη στεφανιαία νόσο. (Ζαμπέλας 2007)

- Παχυσαρκία: Έχει αποδειχθεί ότι το BMI συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η παχυσαρκία έχει δυσμενή επίδραση σε μια σειρά από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος και η ανοχή στη γλυκόζη. Η παχυσαρκία επίσης συσχετίζεται με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. (Ζαμπέλας 2007)

#### Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

- Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας
- Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης
- Υπερτριγλυκεριδαιμία
- Αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α)
- Οξειδωτικό στρες
- Υπερπηκτικότητα και μειωμένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού
- Δείκτες της φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- Λοιμώδεις παράγοντες (διάφοροι μικροοργανισμοί, όπως κυτταρομεγαλοϊός, τα χλαμύδια της πνευμονίας, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ο ιός του απλού έρπητα κτλ). (Ζαμπέλας 2007)

#### Βιταμίνη E και πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων

Η βιταμίνη E λειτουργεί *in vivo*, ως αντιοξειδωτικό και εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των ελεύθερων ριζών στις βιολογικές μεμβράνες. Πιο συγκεκριμένα η βιταμίνη E προστατεύει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Ουσιαστικά αποτρέπει την περαιτέρω υπεροξειδωση των λιπιδίων. Επίσης η αγγειακή ομοιόσταση είναι μια βασική λειτουργία που ρυθμίζεται από την α-τοκοφερόλη. (Traber 2012)

Η α-τοκοφερόλη, η κυρίαρχη και η πιο δραστική μορφή της βιταμίνης E στον άνθρωπο, είναι το κύριο αντιοξειδωτικό στις φάσεις των λιπιδίων. Σε ζωικά μοντέλα η α-τοκοφερόλη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις αθηρωματικές βλάβες, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, την πρόσφυση και τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων καθώς και την ενεργοποίηση της C πρωτεϊνικής κίνησης. Στους ανθρώπους μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία. (Lonn et al 2005)

Η τακτική χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E, συνήθως 100-400IU all-rac-α τοκοφερόλης (συνθετική DL-α-τοκοφερόλη), συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα, από την έκθεση του Roberts και των συνεργατών του, προτείνουν τη χρήση της φυσικής D-τοκοφερόλης (RRR-α-τοκοφερόλη) σε δόσεις 4-8 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. (Blumberg, Frei 2007)

Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι τα αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες C και E μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία πολλών χρόνιων ασθενειών, αλλά υπάρχουν αρκετές αντικρουόμενες εκθέσεις. Για παράδειγμα, έρευνες που έγιναν σε πάνω από 200.000 ανθρώπους, σε διαφορετικές κοινότητες σε όλο τον κόσμο, έχουν παράσχει πειστικές αποδείξεις ότι η διατροφή που είναι πλούσια σε βιταμίνη E και / ή η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E μειώνει τον κίνδυνο των καρδιακών παθήσεων. Αν και μερικές κλινικές μελέτες παρέχουν υποστήριξη των δεδομένων, τα αποτελέσματα από διάφορες μεγάλες κλινικές δοκιμές δεν επιβεβαιώνουν αυτές τις παρατηρήσεις. Ακόμα η βιταμίνη E έχει ενοχοποιηθεί για τις αρνητικές επιπτώσεις, που έχει στη θεραπεία των καρδιακών παθήσεων. (Blumberg 2002)

Εξετάζοντας την προφανή αντίφαση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών για τη βιταμίνη E και τις καρδιακές παθήσεις, είναι σημαντικό να κατανοηθεί η διαφορά μεταξύ της πρωτογενούς και της δευτερογενούς πρόληψης. Η πρωτογενής πρόληψη έχει δοκιμαστεί σε μεγάλους πληθυσμούς υγιών ανθρώπων για πολλά χρόνια, καθώς επίσης έχει εξετάσει και τις επιπτώσεις των νέων καρδιακών παθήσεων με τις διαφορετικές προσλήψεις της βιταμίνης E. Σε αντίθεση, η δευτερογενής πρόληψη έχει δοκιμαστεί για λίγα χρόνια σε κλινικές δοκιμές με συμπληρώματα βιταμίνης E (και placebo) σε ασθενείς με καρδιακή νόσο. Οκτώ μεγάλες κλινικές μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με το όφελος της βιταμίνης E στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Υπάρχουν αρκετά στοιχεία από μελέτες που αποθαρρύνουν τη χρήση της βιταμίνης E στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. (Blumberg 2002, Pham & Plakogiannis 2005)

Τέλος, ενόψει του πολύ χαμηλού κινδύνου των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E και της δυσκολίας στην απόκτηση περισσότερων από 15-30 IU / ημέρα περίπου από μια ισορροπημένη διατροφή, υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για τη σύσταση μέτριας λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης E, όπως για παράδειγμα, 100 έως 400 IU / ημέρα, ως μέρος ενός γενικού προγράμματος για την καρδιά, υγιεινή συμπεριφορά που θα πρέπει



να περιλαμβάνει μια πλούσια διατροφή σε φρούτα, λαχανικά και τακτική άσκηση, αν και η χρησιμότητα της βιταμίνης E ως συμπλήρωμα διατροφής ή συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί να συζητιέται. (Chattopadhyay, Bandyopadhyay 2006)

Η στεφανιαία νόσος είναι η σοβαρότερη των καρδιαγγειακών παθήσεων και αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας στην Ευρώπη, που ευθύνεται για σχεδόν 2 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο. Αυτή μπορεί να χωριστεί σε δύο κατηγορίες: α) τη στηθάγχη και β) το έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Ζαμπέλας 2007)

Η στηθάγχη χαρακτηρίζεται από οπισθοστερνική δυσφορία, που εκδηλώνεται ως πόνος και μερικές φορές ως πίεση, βάρος, αίσθημα καύσου ή δύσπνοιας. Εμφανίζεται σε δυο μορφές, τη σταθερή στηθάγχη και την ασταθή στηθάγχη. Η σταθερή στηθάγχη χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην ισορροπία μεταξύ του προσφερόμενου οξυγόνου και των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, χωρίς την παρουσία νέκρωσης του μυοκαρδίου, με κυριότερη αιτία της χαμηλής προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο την απόφραξη των στεφανιαίων από αθηροσκλήρωση. Αυτή μπορεί να επιταχυνθεί από παράγοντες που αυξάνουν τις καρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο, όπως η φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, το άγχος και η έκθεση στο κρύο. Η ασταθής στηθάγχη είναι ένα κλινικό σύνδρομο, που βρίσκεται στο όριο μεταξύ της σταθερής στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αιφνιδίου θανάτου. Χαρακτηρίζεται από τα συμπτώματα στηθάγχης σε περίοδο ξεκούρασης ή κατά τη διάρκεια πολύ ελαφράς φυσικής δραστηριότητας. (Ζαμπέλας 2007)

Έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η απότομη νέκρωση περιοχής του μυοκαρδίου ως επακόλουθο διακοπής παροχής αίματος σ' αυτήν. Συμβαίνει συχνά όταν σχηματιστεί θρόμβος στην αθηρωματική πλάκα με αποτέλεσμα την πλήρη απόφραξη του αγγείου. Αυτή η απότομη απόφραξη άλλοτε είναι αποτέλεσμα ρήξης αθηρωματώδους πλάκας και έκχυσης του μαλακού περιεχομένου στον αυλό του αγγείου, μερικές φορές οφείλεται σε αιμορραγία εντός της αθηρωματώδους πλάκας και σε μερικές περιπτώσεις οφείλεται σε προοδευτική απόφραξη της αρτηρίας χωρίς θρόμβωση. (Γαρδίκας 2005)

Τα συνήθη συμπτώματα είναι πόνος ή πίεση στο στήθος, σφίξιμο στο στήθος, πόνος ή πίεση στο στήθος που αντανακλά στο λαιμό, στον τράχηλο, στο σαγόνι, στον ώμο και στο χέρι, αίσθημα καυσalgίας στο στήθος ή δυσπεψίας και τέλος δυσκολία στην ανάσα. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου συμβαίνει συνήθως ξαφνικά και τα συμπτώματά του επιμένουν για πάνω από 20 λεπτά. Μερικοί παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται είναι το

κάπνισμα, η υψηλή χοληστερόλη, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η υπέρταση, μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η χρήση κοκαΐνης ή αμφεταμινών και τέλος το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε πρόωμη ηλικία. ( Έμφραγμα του μυοκαρδίου)

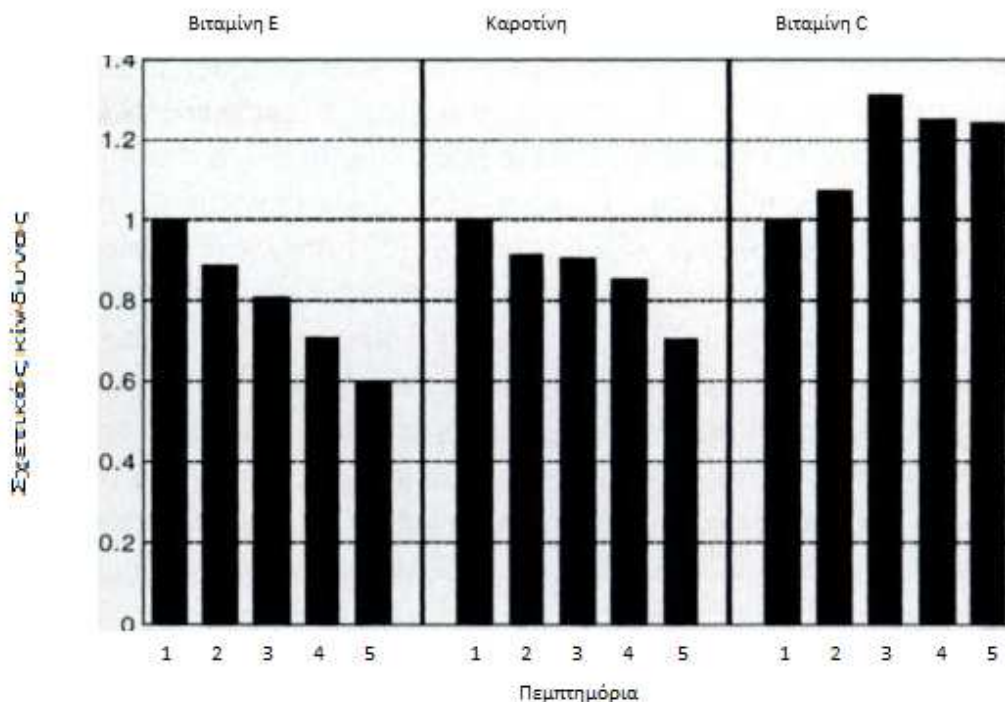
Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα αντιοξειδωτικά προλαμβάνουν την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Σε ορισμένες μελέτες βρέθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη βιταμίνη E και τη στεφανιαία νόσο, ενώ άλλες έρευνες πιστεύουν ότι οι βιταμίνες C και A ασκούν προστατευτική δράση. (Kushi et al 1996)

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι τα άτομα που καταναλώνουν πάνω από 100IU βιταμίνης E την ημέρα για περισσότερο από 2 χρόνια έχουν χαμηλότερα ποσοστά στεφανιαίων επεισοδίων καθώς επίσης και χαμηλότερα ποσοστά στην εξέλιξη αλλοιώσεων των στεφανιαίων αρτηριών. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν μπορούν να διακρίνουν αν η μείωση του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου οφείλεται στη δράση της βιταμίνης E ή σε άλλους συναφείς παράγοντες, που αφορούν τον τρόπο ζωής. Τέσσερις τυχαίοποιημένες μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης E και της στεφανιαίας νόσου είχαν αντιφατικά αποτελέσματα. Αυτά τα αποτελέσματα ίσως να οφείλονται στις χαμηλές δόσεις της βιταμίνης E ή στην περιορισμένη διάρκεια της θεραπείας. ( Yusuf et al 2000)

Ο Stampfer και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια μελέτη στην οποία πήραν μέρος 82.745 νοσοκόμες (34-59 ετών), χωρίς διάγνωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρκίνου. Στα άτομα που συμμετείχαν τους ταχυδρομήθηκε ένα ερωτηματολόγιο (το 1980) που περιείχε 61 είδη τροφίμων. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να αναφέρουν τη χρήση πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων. Πιο συγκεκριμένα ζήτησαν να ενημερωθούν για συγκεκριμένα συμπληρώματα, όπως βιταμίνες A,C, E και β-καροτίνη. Το ποσό της βιταμίνης από τις πολυβιταμίνες ήταν συνήθως 30IU ή λιγότερο, ενώ τα ειδικά συμπληρώματα της βιταμίνης E περιείχαν συνήθως 100IU ή περισσότερο. Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκε μια έντονη και στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου μεταξύ των γυναικών με υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E, σε σύγκριση με εκείνες που είχαν χαμηλή πρόσληψη. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι η μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου συνδέθηκε κυρίως με την πρόσληψη των συμπληρωμάτων και όχι με την πρόσληψη από τη διατροφή. Επιπλέον οι γυναίκες που πήραν συμπληρώματα βιταμίνης E είχαν υψηλότερα ποσοστά ορμονών μετά την

εμμηνόπαυση. Ουσιαστικά τα συμπληρώματα της βιταμίνης E μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες. (Stampfer et al 1993)

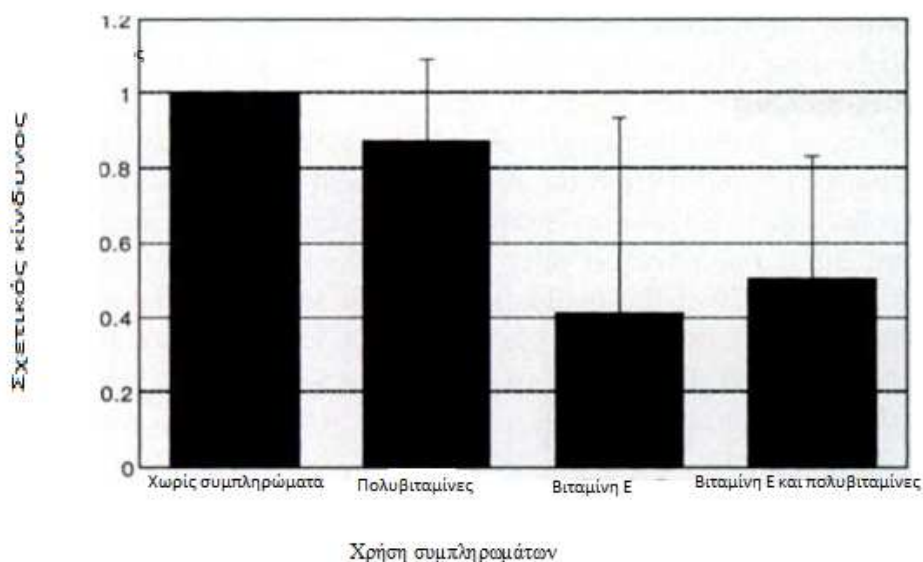
Η Health Professionals Follow-up Study ήταν μια έρευνα στην οποία πήραν μέρος 39.910 άνδρες (επαγγελματίες υγείας) 40 έως 75 ετών, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί χωρίς στεφανιαία νόσο, διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία. Η μελέτη ξεκίνησε το 1986 όταν οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο με 131 τρόφιμα για τη διατροφή τους και για το ιατρικό ιστορικό τους. Τα άτομα έπρεπε να αναφέρουν τη χρήση από συγκεκριμένες μάρκες πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στους άντρες που είχαν υψηλή πρόσληψη βιταμινών E, C και β-καροτίνης ήταν 0,59, 0,83 και 0,71, αντίστοιχα (Σχήμα 3.1). Μετά από την περαιτέρω προσαρμογή στους παράγοντες κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,25. Επίσης ο πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος μεταξύ της υψηλότερης και της χαμηλότερης πρόσληψης της βιταμίνης E ήταν 0,63 και για την παράκαμψη με μόσχευμα ή με αγγειοπλαστική ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0,68. Η μεγαλύτερη μείωση κινδύνου στεφανιαίας νόσου παρατηρήθηκε στους άνδρες που κατανάλωναν 100 με 249IU βιταμίνης E κάθε ημέρα, χωρίς περαιτέρω μείωση στις υψηλότερες δόσεις. Επιπλέον βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διατροφικής βιταμίνης E και του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των ανδρών που δεν λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης E με σχετικό κίνδυνο 0,79 για την υψηλότερη πρόσληψη σε σύγκριση με τη χαμηλότερη. Οι άνδρες που ανέφεραν χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E για 10 ή και περισσότερα χρόνια είχαν ένα σχετικό κίνδυνο 0,65 σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έκαναν χρήση. Ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στους άνδρες που έπαιρναν 100 ή περισσότερα IU βιταμίνης E ημερησίως για 2 ή περισσότερα χρόνια σε σύγκριση με τους άνδρες που δεν έκαναν χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης κυμάνθηκε από 0,57 έως 0,67. Η μείωση του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου ήταν κάπως μικρότερη σε άνδρες καπνιστές, που έπαιρναν βιταμίνη E, σε σχέση με τους άνδρες που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. ( Rimm et al 1993, Stampfer & Rimm 1995)



Σχήμα 3.1 Κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στους άνδρες στη μελέτη Health Professionals Follow-up σύμφωνα με το πεμπτημόριο της πρόσληψης του συνόλου της βιταμίνης E, της καροτίνης και της βιταμίνης C. Η μέση τιμή για τα πεμπτημόρια της βιταμίνης E είναι 6.4, 8.5, 11.2, 25.2 και 419 IU / ημέρα. Για καροτένιο, 3969, 6019, 8114, 11653 και 19034 IU / ημέρα. Τέλος, για τη βιταμίνη C, 92, 149, 218, 392, και 1162 mg /ημέρα. ( Stampfer & Rimm ,1995)

Ο Stampfer και ο Rimm ανέφεραν τα αποτελέσματα από τη μελέτη Nurses' Health. Σε αυτή την προοπτική μελέτη κοόρτης, διατροφικά στοιχεία συλλέχθηκαν το 1980 από 87245 νοσοκόμες στις ΗΠΑ ηλικίας 34-59 ετών, που είχαν διαγνωστεί χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο στην έναρξη της μελέτης. Οι συμμετέχουσες παρακολούθηθηκαν για 8 χρόνια με τη χρήση ερωτηματολογίων ανά διατροφή. Κατά τη διάρκεια 679485 ανθρωποετών παρακολούθησης, 437 είχαν μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ καταγράφηκαν και 155 θάνατοι από στεφανιαία νόσο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E για λιγότερο από 2 έτη είχε μικρό εμφανές όφελος, αλλά η χρήση για περισσότερα ή και 2 έτη σχετίστηκε με 41% μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Οι διαπιστώσεις αυτές συνεχίστηκαν μετά την προσαρμογή για την πρόσληψη καροτίνης, βιταμίνης C και της χρήσης πολυβιταμινών (Σχήμα 3.2). Σε αντίθεση, μετά την προσαρμογή για τη βιταμίνη E, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της βιταμίνης C, ακόμα και σε χρήστες

συμπληρωμάτων υψηλών δόσεων. Η μείωση του κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (n = 154) σε εκείνους που χρησιμοποιούσαν συμπληρώματα βιταμίνης E ήταν λιγότερο έντονη απ ότι για στεφανιαία καρδιακή νόσο, με σχετικό κίνδυνο 0,71 (95% CI: 0,39, 1,31). (Stampfer & Rimm 1995)



Σχήμα 3.2 Σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες στην μελέτη Nurses' Health με τη χρήση πολυβιταμινών και με τα συμπληρώματα της βιταμίνης E. (Stampfer & Rimm 1995)

Σε μια έρευνα που έγινε στην Αίοβα πήραν μέρος 34486 μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακά προβλήματα. Στις γυναίκες αυτές στάλθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιείχε 127 τρόφιμα, ενώ περιλάμβανε και ερωτήσεις, οι οποίες ζητούσαν από τα άτομα να προσδιορίσουν το είδος του λίπους που χρησιμοποιούσαν, τα ονόματα άλλων τροφίμων που κατανάλωναν συχνά και την εμπορική ονομασία πολυβιταμινούχων σκευασμάτων. Για να αξιολογηθεί η αξιοπιστία των ερωτηματολογίων οι ερευνητές πήραν από 44 γυναίκες πέντε 24ωρες ανακλήσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρόσληψη της βιταμίνης E (από τα τρόφιμα) συσχετίστηκε αντίστροφα με τη θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα τα τρόφιμα αυτά ήταν: η μαργαρίνη, οι σπόροι και η μαγιονέζα. Όσον αφορά τα συμπληρώματα της βιταμίνης E λίγα ήταν τα στοιχεία που έδειξαν ότι συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο. Τέλος οι βιταμίνες A και C δεν συσχετίστηκαν με τη στεφανιαία νόσο. (Kushi et al 1996)

Μια μελέτη οχτώ χρόνων, στην οποία συμμετείχαν πάνω από 87000 νοσοκόμες, έδειξε επίσης ότι οι γυναίκες που είχαν υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης E είχαν σχετικό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου 0,66 σε σχέση με την ομάδα που καταναλάωνε λιγότερη βιταμίνη E, μετά την προσαρμογή για την ηλικία και το κάπνισμα. Σε μια έρευνα δόσης-απόκρισης, σε 48 υγιείς μη καπνιστές δόθηκαν 0, 60, 200, 400, 800 ή 1200 IU της βιταμίνης E ανά ημέρα για οχτώ εβδομάδες. Η ευαισθησία της LDL στην οξείδωση μειώθηκε στους άνδρες που λάμβαναν 400IU ή περισσότερη βιταμίνη E, αλλά όχι σε αυτούς που λάμβαναν χαμηλότερα επίπεδα. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες σε οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες. Η ελάχιστη ποσότητα της βιταμίνης E που απαιτείται για την αναστολή της οξείδωσης της LDL φάνηκε να είναι 400 IU. (Chattopadhyay & Bandyopadhyay 2006)

Η αθηροσκλήρωση είναι μια πάθηση των αρτηριών, η οποία χαρακτηρίζεται ως η εναπόθεση πλάκας στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος. Η χρόνια εναπόθεση της πλάκας προκαλεί αγγειακή στένωση, η οποία οδηγεί σε θάνατο του καρδιακού μυός και σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο σημαντικότερος τρόπος αντιμετώπισης είναι η έγκαιρη πρόληψή της, γιατί η αθηροσκλήρωση μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, χωρίς καμία προειδοποίηση. Από τη δεύτερη δεκαετία αρχίζει να κάνει την εμφάνισή της με τη μορφή λιπαρών γραμμώσεων. Οι λιπαρές γραμμώσεις δημιουργούνται μέσα στον εσωτερικό χιτώνα από την εναπόθεση των λιπιδίων. (Ζαμπέλας 2007)

Η σχέση μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και της γήρανσης είναι πολύπλοκη και δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί. Η πλειοψηφία των ηλικιωμένων ατόμων πάσχει από αθηροσκλήρωση. Η οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Η οξειδωμένη LDL παραλαμβάνεται ταχέως από τα μακροφάγα, προκαλώντας τη συσσώρευση λιπιδίων και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Η βιταμίνη E, αλλά και άλλα αντιοξειδωτικά μπορούν να επιβραδύνουν ή να αποτρέψουν το σχηματισμό της αθηροσκληρωτικής πλάκας αναστέλλοντας την οξείδωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, τροποποιώντας τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, μειώνοντας το θρομβωτικό δυναμικό και τροποποιώντας την αγγειακή αντιδραστικότητα. Επίσης έχει βρεθεί ότι η υπεροξείδωση των λιπιδίων είναι υψηλότερη στα άτομα με αθηροσκλήρωση. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών και της ταχύτερης πάχυνσης του τοιχώματος της καρωτίδας σε μεσήλικες άνδρες παρέχει άμεση απόδειξη για τη σημασία της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών στην αθηρογένεση.

(Stampfer et al 1993, Yusuf et al 2000, Cherubini et al 2001, Gale et al 2001, Sesso et al 2008)

Ο πιθανός αντιαθηρογόνος ρόλος της βιταμίνης E προέκυψε από πειραματικές μελέτες, που παρέχουν επαρκή στοιχεία για τον προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης E, όχι μόνο στην πρόληψη της οξειδωσης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), αλλά επίσης και στην πρόληψη μιας σειράς κυτταρικών γεγονότων, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Συγκεκριμένα, η βιταμίνη E περιορίζει το σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων διατηρώντας την ικανότητα της LDL να αναγνωρίζεται από υποδοχείς της LDL και μειώνοντας την έκφραση των υποδοχέων καθαριστών στα μακροφάγα. Επιπλέον η βιταμίνη E μειώνει την έκφραση των μορίων πρόσφυσης σε λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, περιορίζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τη σύνδεση και διατηρεί την ενδοθηλιακή λειτουργία φραγμού. Τέλος, αυτή η βιταμίνη διατηρεί την αγγειοδιασταλτική λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και αναστέλλει τη μετακίνηση των λείων μυϊκών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό στον εσωτερικό χιτώνα. Η βιταμίνη E αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων *in vitro* και όταν προστίθεται στο πλάσμα, αυξάνει την αντίσταση της LDL στην οξειδωση. (Stampfer et al 1993, Simon et al 2001)

Δεδομένου ότι πολλές μελέτες δείχνουν έντονα ότι η βιταμίνη E καθυστερεί το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, η οποία αρχίζει να αναπτύσσεται στην παιδική ηλικία και εξελίσσεται σε όλη την ενήλικη ζωή, η βιταμίνη E μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη. Παρ' όλα αυτά, μερικές έρευνες δείχνουν ότι η βιταμίνη E μπορεί να εμποδίσει ραγδαίες αλλαγές στην ανταπόκριση των αιμοφόρων αγγείων και τη ρήξη της πλάκας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βιταμίνη E θα μπορούσε να ωφελήσει ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο. Ωστόσο, οι δευτερογενείς μελέτες πρόληψης για την εκτίμηση των κλινικών εκδηλώσεων και των αποτελεσμάτων, συχνά περιπλέκονται όχι μόνο από άλλους παράγοντες που είναι κοινοί μεταξύ των ασθενών με καρδιακή νόσο, όπως ο διαβήτης και το κάπνισμα, αλλά και από τα πολλά φάρμακα, που λαμβάνουν μαζί με το συμπλήρωμα της βιταμίνης E. Η διάκριση μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης γίνεται ακόμα πιο περίπλοκη από το γεγονός ότι οι βασικοί βιοχημικοί μηχανισμοί δράσης, οι δόσεις και ο χρόνος που απαιτούνται για την επίτευξή της μπορεί να είναι πολύ διαφορετικοί από τη μία στην άλλη. (Blumberg, 2002)

Σε μια κλινική μελέτη έγινε μια προσπάθεια να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της κατάστασης αντιοξειδωτικών βιταμινών και της αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες. Οι

συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 66-75 χρονών και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούταν από 288 άτομα (γυναίκες και άντρες) και 212 (74%) συμφώνησαν να δώσουν συνέντευξη στο σπίτι. Από αυτούς οι 146 (69%) ήταν πρόθυμοι να παραστούν σε μια κλινική. Η δεύτερη ομάδα είχε 606 άτομα (άντρες και γυναίκες) και 353 (58%) συμφώνησαν να δώσουν συνέντευξη. Από αυτούς οι 334 ήταν πρόθυμοι να παραστούν σε μια κλινική. Η μελέτη εγκρίθηκε από τη North Sheffield Local Research Ethics Committee και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συναίνεση. Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης δόθηκε το Rose/WHO Cardiovascular Questionnaire και ζητήθηκε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καπνίσματος, χρήσης φαρμάκων, χρήσης συμπληρωμάτων βιταμινών. Το ύψος, το βάρος και η πίεση του αίματος μετρήθηκαν. Ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καταγράφηκε στη συνέχεια και δείγματα φλεβικού αίματος νηστείας λήφθηκαν για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των βιταμινών C και E, β-καροτένιου, ινωδογόνου και συγκεντρώσεων στον ορό της ολικής, HDL και LDL χοληστερόλης. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης φαίνονται στον πίνακα 3.1. Επειδή οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E επηρεάζονται από τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων, όλες οι τιμές της βιταμίνης ήταν εκφρασμένες ανά μονάδα ολικής χοληστερόλης. Στους άνδρες, αφού έγινε προσαρμογή στους παράγοντες κινδύνου, οι υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης C (20%) και της β-καροτίνης (20%) συσχετίστηκαν με μια μικρή μείωση του πάχους της καρωτίδας (0,004mm και 0,005mm αντίστοιχα). Το πάχος της καρωτίδας μειώθηκε κατά 0,043mm μετά από τη χρήση της βιταμίνης E. Στους άνδρες που η συγκέντρωση της β-καροτίνης ήταν >0,278μmol/L και της βιταμίνης E ήταν >6,02μmol/mmol, η πιθανότητα για την ανάπτυξη της στένωσης ήταν 0,4. Οι άνδρες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης E είχαν μειωμένο κίνδυνο στένωσης. Στις γυναίκες δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα και στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών. Η χρήση των συμπληρωμάτων που περιέχουν βιταμίνη E, εντούτοις, συνδέθηκε με μια μείωση των 0,043mm στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών (P = 0,038), μετά την προσαρμογή ως προς την ηλικία και τους άλλους παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Οι γυναίκες με πιο σοβαρή καρωτιδική στένωση διέφεραν ελάχιστα στις συγκεντρώσεις των αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα από τις γυναίκες των οποίων οι αρτηρίες ήταν χωρίς πλάκα. Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E, όμως, σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο στένωσης. ( Gale et al 2001)



Πίνακας 3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης<sup>1</sup>

Χαρακτηριστικά	Άνδρες(n=246)	Γυναίκες(n=204)	P
Ηλικία (χρόνια)	70.2 ± 2.0	70.2 ± 2.1	0.987
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 ± 3.9	27.5 ± 5.2	0.104
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	145.8 ± 20.6	141.2 ± 21.7	0.019
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	81.6 ± 10.1	78.6 ± 9.8	0.002
Πίεση παλμού(mmHg)	64.0 ± 15.2	62.6 ± 16.0	0.302
Νυν ή πρώην καπνιστής [n (%)]	206 (78)	117 (57)	< 0.001
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	5.9 ± 1.2	6.4 ± 1.2	< 0.001
LDL χοληστερόλη (mmol/L)	4.0 ± 1.1	4.3 ± 1.1	0.002
HDL χοληστερόλη (mmol/L) <sup>2</sup>	1.2 ± 1.3	1.3 ± 1.3	< 0.001
Ινωδογόνο (μmol/L)	9.1 ± 1.7	9.9 ± 1.7	< 0.001
Βιταμίνη C (μmol/L) <sup>2</sup>	28.7 ± 2.7	39.0 ± 2.4	0.001
Βιταμίνη E/χοληστερόλη (μmol/L) <sup>2</sup>	5.5 ± 1.3	5.4 ± 1.4	0.457
Βήτα-καροτίνη (μmol/L) <sup>2</sup>	0.18 ± 2.3	0.28 ± 2.2	< 0.001
Χρήστες συμπληρωμάτων βιταμίνης C [n (%)]	30 (11)	29 (14)	0.357
Χρήστες συμπληρωμάτων βιταμίνης E [n (%)]	49 (19)	56 (28)	0.022
Κατανάλωση αλκοόλ [n (%)] <sup>3</sup>			
Καθόλου	43 (16)	29 (14)	-----
≤ 14 μονάδες / εβδομάδα	129 (49)	147 (72)	-----
> 14 μονάδες / εβδομάδα	92 (35)	28 (14)	< 0.001
Εγχειρίδιο κοινωνικής τάξης [n (%)]	132 (50)	79 (38)	0.011
Ιστορικό εγκεφαλικού ή ΤΙΑ <sup>1</sup> [n (%)]	18 (7)	10 (5)	0.380
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου [n (%)]	65 ± 25	45 ± 22	0.521
Έσω-μέσο πάχος(mm)	0.867 ± 0.156	0.788 ± 0.133	< 0.001

Βαθμός στένωσης [n (%)]			
Καθόλου	35 (13)	50 (25)	< 0.001
≤30%	129 (49)	92 (45)	-----
31–50%	89 (34)	56 (27)	-----
> 50%	11 (4)	6 (3)	-----

1.  $x \pm SD$  εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. ΤΙΑ: Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

2. Γεωμετρικά  $x \pm SD$

3. 1 μονάδα = 8 g αιθανόλης.

Ο μηχανισμός για την παρατηρούμενη βλαβερή επίδραση της βιταμίνης E στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι σαφής, αλλά μπορεί να σχετίζεται με την πιθανότητα για την α-τοκοφερόλη να γίνει ένα προ-οξειδωτικό σε ένα οξειδωτικό περιβάλλον, δυσκολεύοντας με τον τρόπο αυτό τη λειτουργία του μυοκαρδίου. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί της βλάβης που συνδέονται με τα συμπληρώματα της βιταμίνης E σε δόσεις πολύ υψηλότερες από εκείνες που προβλέπονται από την ισορροπημένη διατροφή, μπορεί να σχετίζονται με την εκτόπιση άλλων λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών, διαταράσσοντας τη φυσική ισορροπία των αντιοξειδωτικών συστημάτων και τη μείωση της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL<sub>2</sub>). Επιπλέον, αν και η ακριβής εξήγηση για ενδεχόμενη επιβλαβή επίδραση της βιταμίνης E δεν είναι απολύτως σαφής, μια μετά-ανάλυση ανέφερε αυξημένη θνησιμότητα σε μελέτες με τη χρήση υψηλών δόσεων βιταμίνης E ( $\geq 400$  IU / d) (Lonn et al 2005)

Η Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)- prevenzione μελέτη δευτερογενούς πρόληψης, στην οποία συμμετείχαν 11324 ασθενείς, που είχαν επιζήσει μετά από μια καρδιακή προσβολή στο πλαίσιο 3 μηνών από την εγγραφή, απέτυχε να αποδείξει κάποιο στατιστικά σημαντικό όφελος από τη χρήση της βιταμίνης E (300mg/ημέρα συνθετική βιταμίνη) ως καρδιοπροστατευτικό διατροφικό συμπλήρωμα. Ομοίως η Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) μελέτη έδειξε ότι ο ACE-αναστολέας ραμιπρίλης (10mg ημερησίως), αλλά όχι η βιταμίνη E (400IU ημερησίως) είχε την ικανότητα να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών γεγονότων σε έναν υψηλού κινδύνου πληθυσμό αντρών και γυναικών, συμπεριλαμβανομένων πολλών ατόμων που έπασχαν από διαβήτη. ( Chattopadhyay & Bandyopadhyay 2006)

Στην Women's Angiographic Vitamin and Estrogen μελέτη 21 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με στεφανιαία νόσο, σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, που έλαβαν βιταμίνη E καθώς και βιταμίνη C είχαν ένα απροσδόκητο σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από κάθε αιτία και τάση για αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με τις γυναίκες που έπαιρναν το placebo της βιταμίνης. Ομοίως, η HDL-Atherosclerosis Treatment μελέτη που έγινε σε 20 άτομα με αγγειογραφία, έδειξε στεφανιαία νόσο με τη σιμβαστατίνη / νιασίνη και ένα μίγμα αντιοξειδωτικών (βιταμίνη E, β-καροτίνη, βιταμίνη C και σελήνιο). Τα άτομα παρουσίασαν 0,7% εξέλιξη σε στένωση μετά από 3 χρόνια, σε σύγκριση με 0,4% υποχώρηση στην ομάδα μόνο με σιμβαστατίνη / νιασίνη. Επομένως τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορούν να παρέμβουν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με στατίνη και νιασίνη. (Kris-Etherton et al 2004)

Η Physicians' Health μελέτη II (PHS II) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo παραγοντική μελέτη των βιταμινών E και C, που άρχισε το 1997 και συνεχίστηκε μέχρι την προγραμματισμένη ολοκλήρωσή της στις 31 Αυγούστου 2007. Στις ΗΠΑ 14.641 άνδρες γιατροί συμμετείχαν, οι οποίοι αρχικά ήταν ηλικίας 50 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 754 ανδρών (5,1%) με επικρατούσα καρδιαγγειακή νόσο (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά την τυχαιοποίηση. Οι άνδρες έπαιρναν συμπληρώματα των 400 IU βιταμίνης E ή placebo κάθε δεύτερη μέρα, 500 mg βιταμίνης C ή placebo ημερησίως και μια πολυβιταμίνη ή placebo καθημερινά. Ένα τέταρτο στοιχείο, το β-καροτένιο (50 mg Lurotin ή placebo στις ενδιάμεσες μέρες) είχε προγραμματιστεί να σταματήσει το Μάρτιο του 2003. Στο τέλος της PHS II, υπήρχαν 1.245 επιβεβαιωμένα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων 511 συνολικά εμφραγμάτων, 464 συνολικά εγκεφαλικών επεισοδίων και 509 καρδιαγγειακών θανάτων, με μερικά άτομα να αντιμετωπίζουν πολλαπλές εκδηλώσεις. Συνολικά 1661 άτομα έχασαν τη ζωή τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα συνολικά ποσοστά των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν 10,8 και 10,9 ανά 1000 ανθρωποέτη στην ενεργό ομάδα και στην placebo ομάδα της βιταμίνης E, αντίστοιχα. Δεν υπήρξε καμία επίδραση της βιταμίνης E στο πρωτεύον τελικό σημείο των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (HR, 1,01 [95% CI, 0,90 έως 1,13] P = 0,86 (Πίνακας 3.2)). Οι καμπύλες αθροιστικής συχνότητας δείχνουν ότι αυτή η έλλειψη αποτελέσματος δεν διαφέρει σε όλη τη θεραπεία και την παρακολούθηση (log-rank p = 0,94) (Σχήμα 3.3). Σε σύγκριση με το placebo, η βιταμίνη E δεν μείωσε τη συχνότητα

εμφάνιση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των συνολικών MI (HR, 0,90 [95% CI, 0,75 έως 1,07], P = 0,22). Μεταξύ των ύποπτων εγκεφαλικών επεισοδίων υπήρχαν 39 αιμορραγικά επεισόδια στην ενεργό ομάδα της βιταμίνης E και 23 αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια στην placebo ομάδα της βιταμίνης E (HR, 1,74 [95 % CI, 1,04 έως 2,91], P = 0,04). Ούτε η βιταμίνη E (HR, 1,07 [95% CI, 0,97 έως 1,18], P = 0,15), ούτε η βιταμίνη C (HR, 1,07 [95% CI, 0,97-1,18], P = 0,16) είχαν σημαντική επίδραση στη συνολική θνησιμότητα, αλλά η βιταμίνη E συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR, 1,74 [95% CI, 1,04 έως 2,91], P = 0,04). Συμπερασματικά αυτές οι βιταμίνες (E και C) δεν μείωσαν τον κίνδυνο των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων. Αυτά τα δεδομένα δεν παρείχαν καμία υποστήριξη για τη χρήση αυτών των συμπληρωμάτων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων σε μεσήλικες και ηλικιωμένους άνδρες. (Sesso et al 2008)

Πίνακας 3.2 Συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης τυχαιοποιημένων βιταμινών E και C, του κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων και της θνησιμότητας στη μελέτη Physicians' Health II<sup>1</sup>

	Βιταμίνη E			Βιταμίνη C		
	Αριθμός εκδηλώσεων		Προσαρμοσμένα HR (95% CI) <sup>β</sup>	Αριθμός εκδηλώσεων		Προσαρμοσμένα HR (95% CI) <sup>2</sup>
Έκβαση	Ενεργός (n = 7315)	Placebo (n = 7326)		Ενεργός (n = 7329)	Placebo (n = 7312)	
Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα <sup>3</sup>	620	625	1.01 (0.90-1.13)	619	626	0.99 (0.89-1.11)
Συνολικό έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>4</sup>	240	271	0.90 (0.75-1.07)	260	251	1.04 (0.87-1.24)
Θάνατος από έμφραγμα του μυοκαρδίου	22	30	0.75 (0.43-1.31)	30	22	1.37 (0.79-2.38)
Συνολικό	237	227	1.07 (0.89-1.29)	218	246	0.89 (0.74-1.07)

εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>4</sup>						
Θάνατος από εγκεφαλικό επεισόδιο	45	56	0.86 (0.58-1.27)	44	57	0.77 (0.52-1.14)
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>5</sup>	191	196	1.00 (0.82-1.22)	180	207	0.87 (0.71-1.07)
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>5</sup>	39	23	1.74 (1.04-2.91)	30	32	0.95 (0.57-1.56)
Καρδιαγγειακός θάνατος	258	251	1.07 (0.90-1.28)	256	253	1.02 (0.85-1.21)
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>6</sup>	289	294	1.02 (0.87-1.20)	293	290	1.02 (0.87-1.20)
Στηθάγγη <sup>6</sup>	718	765	0.95 (0.85-1.05)	718	765	0.93 (0.84-1.03)
Επαναγγείωση <sup>7,8</sup>	675	709	0.96 (0.86-1.07)	678	706	0.96 (0.86-1.06)
Συνολική θνησιμότητα	841	820	1.07 (0.97-1.18)	857	804	1.07 (0.97-1.18)

Πηγή: ( Sesso et al 2008)

Συντομογραφίες: CI: διάστημα εμπιστοσύνης, HR: αναλογία κινδύνου.

1. Μέση παρακολούθηση 8 ετών για τους 14641 άνδρες μέχρι τις 31 Αυγούστου 2007.

2. Προσαρμοσμένη για την ηλικία, Μελέτη Physicians' Health. ομάδα , τυχαιοποιημένη, ανάθεση βήτα καροτίνης, τυχαιοποιημένη πολυβιταμινούχος ανάθεση και είτε τυχαία εκχώρηση βιταμίνης E ή βιταμίνης C και στρωματοποιημένη στην αρχική καρδιαγγειακή νόσο.

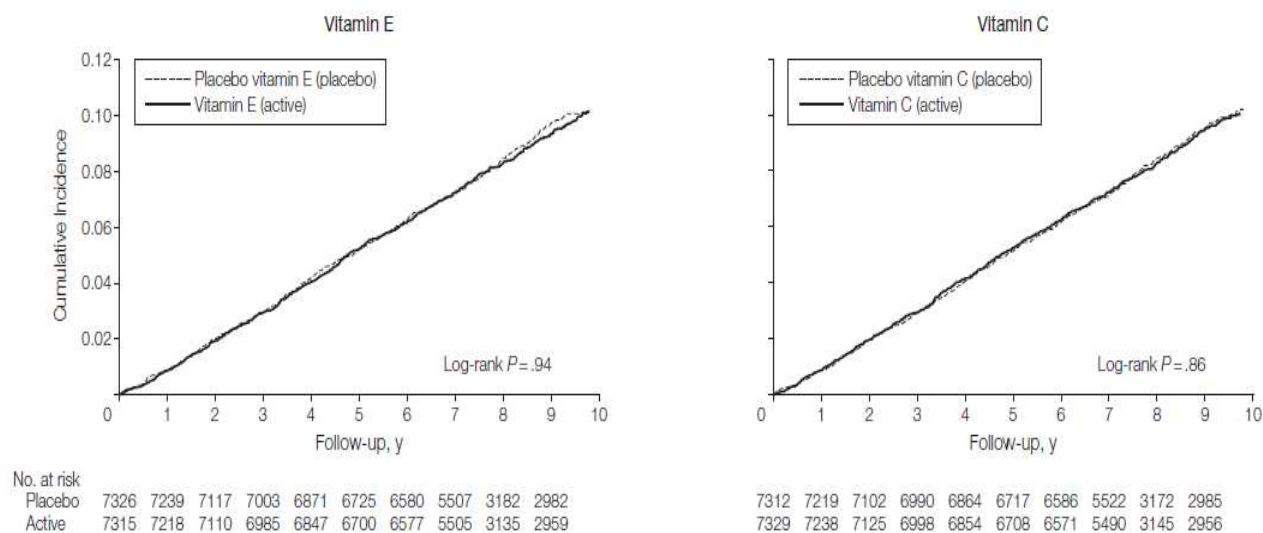
3. Ορίζεται ως ένα σύνθετο τελικό σημείο που αποτελείται από οποιοδήποτε από τα ακόλουθα επιμέρους γεγονότα: μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο. Τα μεμονωμένα γεγονότα δεν συμπληρώνουν αθροιζόμενα το σύνολο, επειδή κάθε μεμονωμένη ανάλυση αξιολογεί την πρώτη εκδήλωση που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ως εκ τούτου, ένας συμμετέχων ο οποίος είχε έμφραγμα του μυοκαρδίου και στη συνέχεια πεθαίνει από καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να υπολογίζεται τόσο για τα μεμονωμένα γεγονότα, αλλά μόνο μια φορά για το πρωτεύον τελικό σημείο των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων.

4. Περιλαμβάνει τόσο μη θανατηφόρα όσο και θανατηφόρα γεγονότα.

5. Ο τύπος του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν άγνωστος για 7 άνδρες στην ενεργό ομάδα της βιταμίνης E και για 8 άνδρες στην ομάδα του placebo της βιταμίνης E, καθώς επίσης για 8 άνδρες στην ενεργό ομάδα της βιταμίνης C και για 7 άνδρες στην ομάδα του placebo της βιταμίνης C.

6. Αυτο-αναφέρθηκαν.

7. Περιλαμβάνει τόσο την αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόνιμο όσο και τη διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων.



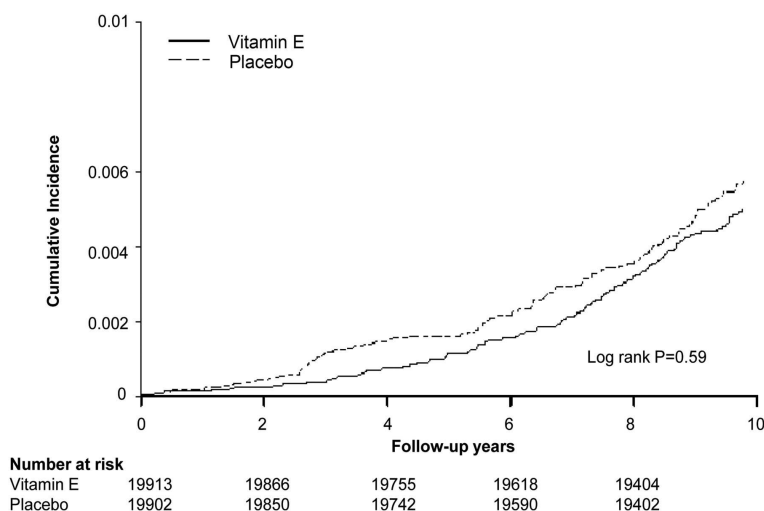
Σχήμα 3.3 Αθροιστική συχνότητα εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στη μελέτη Physicians' Health II (Sesso et al 2008)

Ο Gaetano G πραγματοποίησε μια έρευνα, η οποία είχε ως στόχο να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών και των αντιαιμοπεταλιακών στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε άτομα που είχαν έναν ή και περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Το πρόγραμμα της πρωτογενούς πρόληψης (PPP) ήταν μια ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη και ανοιχτή κλινική μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει αν η χρόνια θεραπεία με ασπιρίνη και βιταμίνη E μειώνει τη συχνότητα των θανατηφόρων, αλλά και των μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι συμμετέχοντες ήταν άνδρες και γυναίκες άνω των 50 ετών και με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στο να λάβουν ασπιρίνη (ένα δισκίο των 100 mg εντεροδιαλυτής ασπιρίνης την ημέρα) ή καθόλου ασπιρίνη και βιταμίνη E (μια κάψουλα 300mg συνθετικής α-τοκοφερόλης την ημέρα) ή όχι βιταμίνη E μετά από 2X2 παραγοντικό σχεδιασμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα άτομα που λάμβαναν ασπιρίνη κάθε μέρα υπήρχε μια μείωση σε όλους τους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον υπήρξε μια μείωση στους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, στηθάγχη και περιφερική αρτηριακή νόσο. Ανάμεσα στις δυο ομάδες δεν

παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον τύπο του εγκεφαλικού επεισοδίου. Από τα 16 εγκεφαλικά επεισόδια που παρουσιάστηκαν στην ομάδα της ασπιρίνης τα 2 ήταν αιμορραγικά και τα 3 θεωρήθηκαν ως αναπηρία. Οι σοβαρές αιμορραγίες ήταν συχνότερες στην ομάδα της ασπιρίνης σε σχέση με την ομάδα που δεν έπαιρνε ασπιρίνη. Τέλος δεν βρέθηκε καμία επίδραση της βιταμίνης E στους παράγοντες κινδύνου αν και η περιφερική αρτηριακή νόσος ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς αυτούς. (Gaetano 2001)

Ομοίως, η Women's Health Study, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo 2X2 παραγοντική μελέτη, εξέτασε τα οφέλη και τους κινδύνους της χαμηλής δόσης ασπιρίνης και βιταμίνης E στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και του καρκίνου, που ολοκληρώθηκε στις 31 Μαρτίου 2004. Ξεκίνησε το 1993, όπου 39.876 γυναίκες, επαγγελματίες υγείας στις ΗΠΑ, που ήταν τουλάχιστον 45 ετών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και καρκίνο, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ασπιρίνη (100 mg κάθε δεύτερη ημέρα), βιταμίνη E (600IU κάθε δεύτερη ημέρα) και οι δύο παράγοντες ή placebo. Ένα τρίτο στοιχείο, το β-καροτένιο τερματίστηκε πρόωρα τον Ιανουάριο του 1996 λόγω άλλων μελετών της β-καροτίνης που είχαν μηδενικά αποτελέσματα ή πιθανή ζημιά μεταξύ εκείνων που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για τον καρκίνο του πνεύμονα. Για τους σκοπούς της ανάλυσης αποκλείστηκαν 13 γυναίκες που είχαν διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσο και 48 οι οποίες είχαν ενδείξεις για καρδιακή ανεπάρκεια (HF) πριν από την τυχαιοποίηση, με αποτέλεσμα η ομάδα μελέτης να αποτελείται από 39.815 γυναίκες. Μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 10,2 χρόνια, υπήρξαν 220 περιστατικά εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Από αυτούς 106 είχαν τυχαιοποιηθεί στη βιταμίνη E και 114 στο placebo. Όπως φαίνεται στο σχήμα 3.4 δεν υπήρχε σημαντική συνολική διαφορά στην αθροιστική συχνότητα HF κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μεταξύ της βιταμίνης E και των ομάδων του placebo (log rank  $P=0,59$ ). Σε ανάλογα μοντέλα κινδύνων, προσαρμόζοντας την ηλικία και την τυχαιοποιημένη θεραπεία με ασπιρίνη και βήτα καροτίνη, η χορήγηση της βιταμίνης E δεν επηρέασε σημαντικά τον κίνδυνο HF (αναλογία κινδύνου [HR], 0,93, 95% CI, 0,71 έως 1,21,  $P = 0,59$ ). Τα αποτελέσματα αυτά δεν άλλαξαν ουσιαστικά μετά την πολυπαραγοντική προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση των υπό-ομάδων, η βιταμίνη E ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς την ανάπτυξη HF με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης ( $\geq 50\%$ ) με HR 0,59 (95% CI, 0,38-0,92,  $P = 0,02$ ), αλλά δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική

επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης συστολικής HF (HR, 1,26, 95% CI, 0,84-1,89, P = 0,26). (Chae et al 2012)



Σχήμα 3.4: Αθροιστική συχνότητα HF στη βιταμίνη E σε σχέση με τις ομάδες του placebo στη μελέτη Women's Health. (Chae et al 2012)

### 3.4 Θεραπεία καρδιαγγειακής νόσου

Η καρδιακή πάθηση είναι το νούμερο ένα αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και έχει αναγνωριστεί από καιρό ότι είναι πολυπαραγοντική.(Traber 2007)

Ένα από τα πιο αξιόπιστα ευρήματα σε διατροφικές έρευνες είναι ότι εκείνοι που καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες φρούτων και λαχανικών έχουν χαμηλότερα ποσοστά καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι τα αντιοξειδωτικά είναι προστατευτικά. Ο ακριβής μηχανισμός γι' αυτά τα φαινομενικά προστατευτικά αποτελέσματα δεν είναι απολύτως σαφής, αν και η βασική έρευνα έχει εντοπίσει πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους τα φυσικά αντιοξειδωτικά μπορεί να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν βήματα στην αθηρογένεση. Η οξείδωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλης είναι ύποπτη να συμβεί στα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης.(Gaziano 2004)

Η βιταμίνη E είναι ένα ισχυρό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που μεταφέρεται στην LDL. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των κυττάρων in vitro, και όταν προστίθεται στο πλάσμα, αυξάνει την ανθεκτικότητα της LDL στη οξείδωση. (Stampfer et al. 1993)



Τα αποτελέσματα από μεγάλη κλίμακα ανθρώπινων μελετών παρατήρησης δείχνουν ότι η κατανάλωση αντιοξειδωτικών μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Τόσο οι περιπτώσεις ελέγχου όσο και οι προοπτικές μελέτες έχουν προσεκτικά διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης και της βιταμίνης E στο πλάσμα και τα επίπεδα της βιταμίνης E στον ιστό και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Σε πολλές, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες, η πρόσληψη της βιταμίνης E για παρατεταμένη χρονική περίοδο σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. (Gaziano 2004)

Το American Heart Association (AHA), έχει μια μακροχρόνια δέσμευση για την παροχή πληροφοριών σχετικά με το ρόλο της διατροφής στη μείωση των κινδύνων για καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Πολλές δραστηριότητες ακόμα και σήμερα κατευθύνονται προς το στόχο αυτό, συμπεριλαμβανομένης της έκδοσης και της Science Advisories and Statements και καταστάσεις σε συνεχή βάση για αναθεώρηση των στοιχείων που σχετίζονται με διατροφικά θέματα. Ο στόχος της AHA είναι η προώθηση υγιεινών διατροφικών προτύπων. Μια συνεπής εστίαση από την έναρξη της AHA Dietary Guidelines ήταν να μειωθεί το κορεσμένο λίπος (και trans λιπαρά) και η πρόσληψη χοληστερόλης, καθώς και να αυξηθεί η κατανάλωση διαιτητικών ινών. Συλλογικά, όλοι οι διαιτητικές οδηγίες του AHA έχουν υποστηρίξει ένα διατροφικό πρότυπο που προάγει την κατανάλωση δίαιτας που είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα, ψάρια, όσπρια, πουλερικά και άπαχο κρέας. Αυτό το διατροφικό πρότυπο έχει χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα για την προώθησή της στον έλεγχο βάρους και υψηλή θρεπτική κάλυψη για να ικανοποιήσει όλες τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά. Με βάση κάποιες μελέτες, το American Heart Association έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι «τα επιστημονικά στοιχεία δεν δικαιολογούν τη χρήση των συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών βιταμινών [όπως η βιταμίνη E] για την πρόληψη και θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να επιτευχθεί με σωστή διατροφή, διατήρηση σωματικού βάρους και με φυσική δραστηριότητα. (Kris-Etherton et al. 2004)

Στόχος μιας έρευνας ήταν να αξιολογήσει και να συνθέσει τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης E για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έγινε μια συστηματική ανασκόπηση με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Ογδόντα τέσσερις επιλέξιμες μελέτες εντοπίστηκαν. Για τα αποτελέσματα της θνησιμότητας από όλα τα αίτια, τη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, το

θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα λιπίδια του αίματος, ούτε τα συμπληρώματα της βιταμίνης E από μόνη της ούτε η βιταμίνη E που δόθηκε με άλλους παράγοντες απέδωσε ευεργετικά ή αρνητικά αντιστοιχώς. (Shekelle 2004)

Σε μια άλλη ηλεκτρονική αναζήτηση της αγγλικής λογοτεχνίας από το 1990 μέχρι σήμερα διαπιστώθηκε σε 7 μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες δοκιμές η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E στην αντιμετώπιση και την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Διαθέσιμα δεδομένα που χρησιμοποιηθήκαν ήταν για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιαγγειακό θάνατο. Τα αποτελέσματα έδειξαν σε έξι από τις 7 δοκιμές ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική επίδραση της βιταμίνης E στην καρδιαγγειακή νόσο. Σε μια γενική εικόνα, η βιταμίνη E δεν είχε ούτε μια στατιστικά σημαντική ούτε κλινικά σημαντική επίδραση σε οποιοδήποτε σημαντικό καρδιαγγειακό επεισόδιο, στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στο μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή το καρδιαγγειακό θάνατο. (Eidelman et al.2004)

Οπότε υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E δεν είναι ευεργετικά, αλλά ούτε επηρεάζουν αρνητικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια. ( Shekelle 2004)

Ο σκοπός μιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε ήταν να διεξάγει μια συστηματική ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας για να προσδιορίσει και να αξιολογήσει τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων βιταμίνης C, βιταμίνης E και του συνένζυμο Q10, για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων ή τροποποίηση των γνωστών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη μιας ερευνητικής ατζέντας, καθώς και να βοηθήσουν τους γιατρούς στην παροχή συμβουλών στους ασθενείς που επιθυμούν να λάβουν αντιοξειδωτικά, για να τροποποιήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Μια ολοκληρωμένη έρευνα διεξήχθη με παραπομπές στα αγγλικά και σε άλλες γλώσσες χρησιμοποιώντας 15 βάσεις δεδομένων. Χρησιμοποίησαν στην αναζήτηση αντιοξειδωτικούς όρους, τη βιταμίνη E, τη βιταμίνη C, το συνένζυμο Q10 και όλα τα φαρμακολογικά συνώνυμα σε συνδυασμό με τη καρδιαγγειακή νόσο. Εντόπισαν επίσης και βιβλιογραφικά άρθρα και ζητώντας από τους ειδικούς κάποια άρθρα. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας περιορίστηκε σε ελεγχόμενες δοκιμές αξιολόγησης συμπληρωμάτων των τριών αντιοξειδωτικών-βιταμίνη E, βιταμίνη C και του συνένζυμου Q10 και της καρδιαγγειακής νόσου. Η καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο και τα επακόλουθά της καθώς και το εγκεφαλικό επεισόδιο, την καρδιακή

ανεπάρκεια και την περιφερική αγγειακή νόσο. Κύρια έμφαση δόθηκε στις μελέτες που ανέφεραν κλινικά αποτελέσματα, όπως η θνησιμότητα ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συμπεριλήφθηκαν επίσης μελέτες που έδειχναν εάν επηρεάζονται οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως τα λιπίδια του αίματος ή η υπέρταση. Για τους συνδυασμούς και τις προϋποθέσεις που μελετήθηκαν, η συγκεντρωτική ανάλυση των μικρότερων μελετών δεν έδειξε στοιχεία για τη δράση της βιταμίνης E μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, τη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, το θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα. Τα αποτελέσματα από μια σειρά από μεγάλες κλινικές μελέτες που δεν περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση ήταν ουσιαστικά σε συμφωνία με το συμπέρασμα αυτό. (Newberry 2003)

Τυχαιοποιήθηκαν 2.545 γυναίκες και 6.996 άνδρες, 55 ετών και άνω, οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, επειδή είχαν καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη σε συνδυασμό και από έναν άλλο παράγοντα κινδύνου, για να λάβουν είτε 400 IU βιταμίνης E καθημερινά από φυσικές πηγές ή από εικονικό φάρμακο και είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ραμιπρίλη) ή του εικονικού φαρμάκου για ένα μέσο όρο 4,5 έτη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιλαμβάνουν ασταθή στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επαναγγείωση ή ακρωτηριασμό, θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο, επιπλοκές του διαβήτη και καρκίνο. Οι 772 από τους 4761 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιταμίνη E και οι 739 από τους 4780 που έπαιρναν το εικονικό φάρμακο είχαν ένα πρωταρχικό αποτέλεσμα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των δευτεροβάθμιων καρδιαγγειακών συμβάντων ή θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο. Τέλος, δεν υπήρχαν σημαντικές αρνητικές επιδράσεις της βιταμίνης E. Τα συμπεράσματα δείχνουν ότι σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, η θεραπεία με βιταμίνη E, για ένα μέσο όρο 4,5 χρόνων, δεν έχει καμία εμφανή επίδραση στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα. (Heart outcomes prevention evaluation study investigators 2000)

Έγινε έλεγχος στην υπόθεση ότι η θεραπεία με μία υψηλή δόση άλφα-τοκοφερόλης θα μειώσει μετέπειτα τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και το

καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με υπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε αυτή τη μελέτη, 2002 ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία αθηροσκλήρωση συμμετείχαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο όρο 510 ημέρες. Σε 1035 ασθενείς δόθηκε άλφα-τοκοφερόλη (κάψουλες που περιείχαν 800 IU ημερησίως για τους πρώτους 546 ασθενείς, 400 IU ημερησίως για τους υπόλοιπους) και 967 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν ένας συνδυασμός του καρδιαγγειακού θανάτου και του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου απο μόνο του. Διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις άλφα-τοκοφερόλης στο πλάσμα (μετρούμενη σε υποομάδες των ασθενών) αυξήθηκε στην ενεργή ομάδα που δέχθηκε την αγωγή, αλλά δεν άλλαξε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με άλφα-τοκοφερόλη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του πρωταρχικού τελικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου και του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα ευεργετικά αποτελέσματα σε αυτό το σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν λόγω της σημαντικής μείωσης του κινδύνου εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο, υπήρξε μια μη σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών θανάτων στην ομάδα άλφα-τοκοφερόλης. Όλα τα αίτια θνησιμότητας ήταν σε 36 από τους 1035 ασθενείς με άλφα-τοκοφερόλη και 27 από τους 967 λήπτες εικονικού φαρμάκου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη συμπτωματική στεφανιαία αθηροσκλήρωση, η θεραπεία με άλφα-τοκοφερόλη μειώνει σημαντικά το ποσοστό του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, με ευεργετικά αποτελέσματα εμφανή μετά από ένα χρόνο θεραπείας. Η επίδραση της θεραπείας της α-τοκοφερόλης για τους καρδιαγγειακούς θανάτους απαιτεί περαιτέρω μελέτη. (Stephens et al. 1996)

Υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις σχετικά με τα οφέλη των τροφών πλούσιων σε βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) και τα φαρμακολογικά υποκατάστατά τους. Ερεύνησαν την επίδραση των ουσιών αυτών ως συμπληρώματα σε ασθενείς που είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Από τον Οκτώβριο του 1993 έως το Σεπτέμβριο του 1995, 11.324 ασθενείς, που επιβίωσαν από πρόσφατο (<ή = 3 μήνες) έμφραγμα του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν για κατανάλωση συμπληρωμάτων των ω-3 PUFA (1 g ημερησίως), της βιταμίνης E (300 mg ημερησίως) και των δύο ή κανένα επί 3,5 χρόνια. Το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο θάνατος, το μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θεραπεία με ω-3 PUFA, αλλά όχι της βιταμίνης E, μείωσε σημαντικά τον

κίνδυνο του πρωτεύοντος τελικού σημείου. Το όφελος οφειλόταν σε μείωση του κινδύνου του καρδιαγγειακού θανάτου. Η επίδραση της συνδυασμένης θεραπείας ήταν παρόμοια με εκείνη με τα ω-3 PUFA για το πρωτεύον τελικό σημείο καθώς και για θανατηφόρα γεγονότα. Τα συμπληρώματα διατροφής με ω-3 PUFA οδήγησαν σε κλινικά σημαντικό και στατιστικά σημαντικό όφελος. Η βιταμίνη E δεν είχε κανένα όφελος. Τα αποτελέσματα για τα θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. (Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial 1999)

Χρησιμοποιώντας στοιχεία από την Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS), διερευνήθηκε η σύνδεση της πρόσληψης των αυτο-επιλεγόμενων συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών βιταμινών με το ρυθμό εξέλιξης της πρόωρης αθηροσκλήρωσης. Η CLAS, που είναι μια αρτηριακή δοκιμή απεικόνισης, στην οποία 156 άνδρες μη καπνιστές, από 40 έως 59 χρονών, με προηγούμενη στεφανιαία χειρουργική επέμβαση παράκαμψης με μόσχευμα, έδειξε ότι όσοι έλαβαν τουλάχιστον 100 IU του συμπληρώματος (67 mg της RRR-α-τοκοφερόλης) ημερησίως είχαν μια μείωση στην εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, σε σύγκριση με εκείνους που πήραν λιγότερο από 100 IU/ημέρα. (Azen et al. 1996)

Η μεταμόσχευση καρδιάς σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της επιταχυνόμενης στεφανιαίας αρτηριοσκλήρωσης. Μια μελέτη πραγματοποιήθηκε για να δείξει ότι η θεραπεία με τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E θα επιβραδύνουν την πρόοδο της αρτηριοσκλήρωσης συνδεδεμένης με τη μεταμόσχευση. Σε μία μελέτη, σε 40 ασθενείς (με 0-2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση καρδιάς) αποδόθηκαν τυχαία 500 mg βιταμίνης C και 400 IU βιταμίνης E, το καθένα δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 1 έτος. Η βιταμίνη C και οι συγκεντρώσεις E αυξήθηκαν στην ομάδα βιταμινών, αλλά δεν άλλαξε στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Η στεφανιαία ενδοθηλιακή λειτουργία παρέμεινε σταθερή και στις δύο ομάδες. Έτσι αποδείχθηκε ότι τα συμπληρώματα με αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E καθυστερούν την πρόωρη εξέλιξη της μεταμόσχευσης, που σχετίζεται με στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση. (Fang et al.2002)

Μελετήθηκε η συχνότητα των στεφανιαίων επεισοδίων σε 1862 άνδρες που συμμετείχαν στην άλφα-τοκοφερόλη, β-καροτένιο μελέτη για την πρόληψη του καρκίνου (καπνιστές ηλικίας μεταξύ 50 και 69 ετών) που είχαν προηγουμένως έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι

άνδρες είχαν λάβει συμπληρώματα διατροφής της άλφα-τοκοφερόλης (50 mg / ημέρα), του β-καροτένιου (20 mg / ημέρα) ή και τα δύο ή εικονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 5,3 χρόνια. Το τελικό σημείο της υπομελέτης ήταν το πρώτο μεγάλο στεφανιαίο επεισόδιο μετά την τυχαιοποίηση. Οι αναλύσεις έγιναν με πρόθεση για θεραπεία, 424 μείζονα στεφανιαία επεισόδια έγιναν (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και θανατηφόρα στεφανιαία νόσος) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των μεγάλων στεφανιαίων επεισοδίων μεταξύ οποιασδήποτε ομάδας συμπληρώματος και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Υπήρχαν πολύ περισσότεροι θάνατοι από θανατηφόρα στεφανιαία νόσο στην ομάδα με το β-καροτένιο και την ομάδα που συνδυάζε την α-τοκοφερόλη και το β-καροτένιο από ό,τι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο, αλλά δεν υπήρχε σημαντική αύξηση στην ομάδα με την άλφα-τοκοφερόλη. Έτσι, το ποσοστό των μεγάλων στεφανιαίων επεισοδίων σε άνδρες με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι ήταν καπνιστές, δεν μειώθηκε είτε με τα συμπληρώματα της άλφα-τοκοφερόλης ή του βήτα-καροτένιου. Στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος των θανατηφόρων στεφανιαίων νόσων αυξήθηκε στις ομάδες που έλαβαν είτε βήτα-καροτένιο ή το συνδυασμό της άλφα-τοκοφερόλης και του β-καροτένιου. Υπήρξε μια μη σημαντική τάση για αυξημένους θανάτους στην ομάδα με τη άλφα-τοκοφερόλη. Γι' αυτό και δεν συνιστάται η χρήση συμπληρωμάτων της α-τοκοφερόλης ή του βήτα-καροτένιου σε αυτή την ομάδα των ασθενών. ( Rapola et al.1997)

Αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση. Το οξειδωτικό στρες είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσο από ό, τι σε αυτούς χωρίς. Ασθενείς σε αιμοκάθαρση με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, ηλικίας 40-75 ετών από έξι κέντρα αιμοκάθαρσης εισήχθησαν και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 800 IU / ημέρα βιταμίνης E ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μέσο όρο 519 ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν μια σύνθετη μεταβλητή, που αποτελείται από: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο (με εξαίρεση την αρτηριοφλεβική αναστόμωση) και την ασταθή στηθάγχη. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική θνησιμότητα και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα της νόσου. 15 (16%) από τους 97 ασθενείς που κατανάλωναν βιταμίνη E και 33 (33%) από τους 99 ασθενείς που κατανάλωναν εικονικό φάρμακο είχαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Πέντε (5,1%) ασθενείς που έπαιρναν βιταμίνη E και 17 (17,2%)

ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, στη καρδιαγγειακή νόσο ή στη συνολική θνησιμότητα. Οπότε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσο, τα συμπληρώματα βιταμίνης E σε ποσότητα 800 IU / ημέρα μειώνει τα σύνθετα καρδιαγγειακά τελικά σημεία της νόσου και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Boaz 2000)

Η Women's Antioxidant Cardiovascular Study δοκίμασε τις επιδράσεις του ασκορβικού οξέος (500 mg / d), της βιταμίνης E (600 IU κάθε δεύτερη μέρα) και του β-καροτένιου (50 mg κάθε δεύτερη ημέρα) σχετικά με το συνδυασμένο αποτέλεσμα του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της στεφανιαίας επαναγγείωσης ή του καρδιαγγειακού θανάτου, μεταξύ 8171 γυναικών που ασχολούνταν με επαγγέλματα υγείας. Οι συμμετέχουσες ήταν 40 ετών και άνω με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή 3 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και παρακολουθήθηκαν για μέση διάρκεια 9,4 ετών, από το 1995-1996 μέχρι το 2005. Ένα σύνολο από 1450 γυναίκες βίωσαν 1 ή περισσότερα καρδιαγγειακά επεισόδια. Δεν υπήρξε καμία συνολική επίδραση του ασκορβικού οξέος, της βιταμίνης E ή του β-καροτένιου για το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο ή σε επιμέρους δευτερεύοντα επεισόδια του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της στεφανιαίας επαναγγείωσης ή του θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Μια οριακά σημαντική μείωση του πρωτογενούς αποτελέσματος με ενεργή βιταμίνη E παρατηρήθηκε μεταξύ της προκαθορισμένης υποομάδας των γυναικών με προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο. Δεν υπήρχαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων για το κύριο τελικό σημείο, αλλά εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν για την κατανάλωση και των δύο (ασκορβικό οξύ και βιταμίνη E) παρουσίασαν λιγότερα εγκεφαλικά επεισόδια. Δεν υπήρχαν συνολικές επιπτώσεις του ασκορβικού οξέος, της βιταμίνης E, του β-καροτένιου σε καρδιαγγειακά επεισόδια. (Cook et al. 2007)

Η αποσφαιρίνη(Hp), μια σημαντική αντιοξειδωτική πρωτεΐνη, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (DM). Το γονίδιο Hp είναι πολυμορφικό με 2 κοινά αλληλόμορφα, 1 και 2. Το Hp 2 αλληλόμορφο προϊόν πρωτεΐνης παρέχει κατώτερη αντιοξειδωτική προστασία σε σύγκριση με το Hp 1 αλληλόμορφο προϊόν. Γι' αυτό επιδίωξαν να εξετάσουν την υπόθεση ότι η βιταμίνη E μπορεί να μειώσει τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 με το γονότυπο Hp 2-2, μια υποομάδα που αποτελεί το 2% έως 3% του γενικού

πληθυσμού. 1434 διαβητικά άτομα > ή = 55 ετών με την Hp 2-2 γονότυπο τυχαιοποιήθηκαν για κατανάλωση βιταμίνης E (400 U / d) ή εικονικού φάρμακου. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο, και ο καρδιαγγειακός θάνατος. Κατά την πρώτη αξιολόγηση των γεγονότων, 18 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης, έδειξε σημαντική μείωση σε άτομα που έπαιρναν βιταμίνη E (2,2%) σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν το εικονικό φάρμακο(4,7) και οδήγησε σε πρόωρη λήξη της μελέτης. Έτσι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E φαίνεται να μειώνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε άτομα με ΣΔ και Hp 2-2 γονότυπο. (Milman et al. 2008)

Η υπέρταση είναι μια συνεχή αύξηση της αρτηριακής πίεσης. "Η πίεση του αίματος" σημαίνει η αντίσταση που παράγεται κάθε φορά, που η καρδιά χτυπά και στέλνει το αίμα να κυλά μέσα στις αρτηρίες. Η χαμηλότερη πίεση αναφέρεται ως η διαστολική πίεση. Η μέγιστη πίεση που εξασκείται από αυτή τη συστολή είναι η συστολική πίεση. Μια φυσιολογική αρτηριακή πίεση ανάγνωσης για έναν ενήλικα είναι: 120 (συστολική) / 80 (διαστολική).[Hypertension (high blood pressure)].

Οι περισσότεροι άνθρωποι δεν μπορούν να καταλάβουν αν η πίεση του αίματός τους είναι υψηλή, γι' αυτό και η υπέρταση ονομάζεται «σιωπηλός δολοφόνος». Σε αυτήν την περίπτωση, αυτό που δεν ξέρετε μπορεί να σας βλάψει. Αυξημένη πίεση του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και πολλές άλλες σοβαρές ασθένειες. Μαζί με την υψηλή χοληστερόλη και το κάπνισμα, η υπέρταση είναι μία από τις πιο σημαντικές αιτίες της αθηροσκλήρωσης. Με τη σειρά της η αθηροσκλήρωση προκαλεί καρδιακές προσβολές, εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς και άλλες ασθένειες κακής κυκλοφορίας. (Hypertension 2013)

Η οξειδωτική βλάβη από αντιδραστικά είδη οξυγόνου προκαλείται από την αυξημένη παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου (O<sub>2</sub>-1) και των μεταβολιτών της και / ή με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της αντιοξειδωτικής άμυνας. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ των προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών προκαλεί κυτταρικό οξειδωτικό στρες, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης. Αντιδραστικά είδη οξυγόνου μπορούν να ενεργούν μέσω διαφόρων μηχανισμών για να μεσολαβήσει αγγειακή μεταβολή στην υπέρταση: (1) άμεσες δράσεις σε ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του αγγειακού λείου μυός (VSMCs), με αποτέλεσμα τη δομική και λειτουργική βλάβη, (2) σάρωση του σημαντικού αγγειοδιασταλτικού NO, (3) παραγωγή του υπεροξεινιτρικού, ενός ισχυρού συστολέα και λιπιδιο-οξειδωτικού των ριζών, (4)



επιδράσεις στο ενδοθηλιακό κύτταρο του μεταβολισμού των εικοσανοειδών και (5) οξειδωτική τροποποίηση της LDL. Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τις οξειδοαναγωγικές ευαίσθητες αγγειακές αλλαγές που σχετίζονται με την υπέρταση. Έτσι ήθελαν να καθοριστεί αν οι βιταμίνες C και E επηρεάζουν τη λειτουργία των αγγείων και τη δομή τους στην υπέρταση ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα της NADPH οξειδάσης και δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD). Ενήλικες υπερτασικοί αρουραίοι επιρρεπείς σε εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: την ομάδα ελέγχου, την ομάδα με βιταμίνη C (Vit C, 1000 mg / ημέρα) και βιταμίνη E (1.000 IU / ημέρα). Όλοι οι αρουραίοι τράφηκαν με 4% NaCl. Η αρτηριακή πίεση μετριόταν εβδομαδιαίως. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, οι αρουραίοι θανατώθηκαν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πίεση του αίματος αυξήθηκε από  $212 \pm 7$  σε  $265 \pm 6$  mm Hg στην ομάδα ελέγχου. Η θεραπεία με τις βιταμίνες εμπόδισε την εξέλιξη της υπέρτασης (βιταμίνη C,  $222 \pm 6$  σε  $234 \pm 14$  mmHg και στη βιταμίνη E,  $220 \pm 9$  σε  $227 \pm 10$  mm Hg). Η ακετυλοχολίνη που προκαλεί αγγειοδιαστολή βελτιώθηκε ( $P < 0,05$ ). Το  $O_2$  ήταν χαμηλότερο σε ομάδες που έλαβαν βιταμίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με μειωμένη ενεργοποίηση της αγγειακής NADPH οξειδάσης και αύξηση της ενεργοποίησης της SOD. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι βιταμίνες C και E μειώνουν το οξειδωτικό στρες, βελτιώνουν την αγγειακή λειτουργία και τη δομή και την πρόληψη της εξέλιξης της υπέρτασης σε εγκεφαλικό. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να διαμεσολαβούν μέσω της διαφοροποίησης των συστημάτων ενζύμων που παράγουν ελεύθερες ρίζες. (Chen et al.2001)

Αντιοξειδωτική προστασία που παρέχεται από διαφορετικές δόσεις της άλφα-τοκοφερόλης συγκρίθηκε με τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (NOS) σε αιμοφόρα αγγεία σε αυθόρμητους υπερτασικούς αρουραίους (SHR) που κατανάλωσαν άλφα-τοκοφερόλη. Οι αρουραίοι SHR χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες και συγκεκριμένα: υπερτασική ομάδα ελέγχου (C), η ομάδα με θεραπεία με 17 mg της alpha-tocopherol/kg (άλφα1), η ομάδα με 34 mg alpha-tocopherol/kg (άλφα2) και η ομάδα με 170 mg της alpha-tocopherol/kg (άλφα3). Wister Kyoto (WKY) αρουραίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου (N). Η πίεση του αίματος καταγράφηκε από την ουρά για 3 μήνες. Στο τέλος της δοκιμής, τα ζώα θανατώθηκαν. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, για όλες τις τρεις ομάδες που έλαβαν άλφα-τοκοφερόλη, η πίεση του αίματος ήταν σημαντικά ( $P < .001$ ) μειωμένη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και η

μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης φάνηκε στην ομάδα της δοσολογίας των 34 mg άλφα- τοκοφερόλης / kg. Επίσης, η δραστηριότητα NOS σε αιμοφόρα αγγεία των SHR αρουραίων ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τους WKY αρουραίους. Αν και η άλφα- τοκοφερόλη σε δόσεις των α1, α2 και α3 ομάδων αύξησε τη δραστηριότητα της NOS στα αιμοφόρα αγγεία, μόνο μετά από τη θεραπεία εκείνη της α2 παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα (P <0,01). Η συγκέντρωση του νιτρώδους στο πλάσμα ήταν σημαντικά μειωμένη στους αρουραίους SHR σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς αρουραίους WKY και κατά συνέπεια και οι τρεις ομάδες έδειξαν σημαντική βελτίωση στο αντίστοιχο επίπεδο των νιτρωδών τους (P <.001). Για όλες τις ομάδες, η δραστηριότητα της NOS και το επίπεδο νιτρωδών έδειξε αρνητική συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση. Για το νιτρώδες του πλάσματος, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα α1 (r = -0,673, P = .016) και α2. Μόνο η α2 ομάδα έδειξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας της NOS και το επίπεδο των νιτρωδών. Συμπερασματικά διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με αρουραίους WKY, οι αρουραίοι SHR έχουν χαμηλότερη δραστηριότητα NOS σε αιμοφόρα αγγεία, το οποίο κατά τη θεραπεία με αντιοξειδωτική άλφα- τοκοφερόλη αύξησε τη δραστηριότητα της NOS και ταυτόχρονα μείωσε την αρτηριακή πίεση. Υπήρχε συσχετισμός του υπεροξειδίου των λιπιδίων στα αιμοφόρα αγγεία με NOS και νιτρικό οξύ, το οποίο υποδηλώνει ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση της υπέρτασης.(Newaz 1999)

Η υπέρταση εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και συμβάλλει σημαντικά στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ειδικότερα, οι ασθενείς με υπέρταση ευαίσθητοι στο αλάτι είναι πολύ πιο πιθανό να παρουσιάσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε σύγκριση με ασθενείς με υπέρταση μη ευαίσθητους στο αλάτι. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να ελέγξει την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες σε αρουραίους μη ευαίσθητους στο αλάτι, σε μια υψηλή πρόσληψη νατρίου, συμβάλλει στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, στη μείωση της νεφρικής αιμοδυναμικής καθώς και στην ανάπτυξη της υπέρτασης. Ειδικά, μελετήθηκε αν η αντιοξειδωτική θεραπεία, με βιταμίνες C και E, θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και στη μείωση της νεφρικής ροής του πλάσματος και να μετριάσει τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση. Τριάντα τρεις, 7 έως 8 εβδομάδων, αρουραίοι τοποθετήθηκαν σε είτε μια υψηλής νατρίου (8%) ή χαμηλού νατρίου (0,3%) δίαιτα με ή χωρίς βιταμίνη E (111 IU / d) στο φαγητό και 98 mg / d βιταμίνης C στο πόσιμο νερό για 5 εβδομάδες. Οι αρουραίοι ήταν εξοπλισμένοι

με μόνιμους αρτηριακούς και φλεβικούς καθετήρες στην 21<sup>η</sup> ημέρα. Μέχρι και την 35<sup>η</sup> ημέρα στους αρουραίους με υψηλή σε νάτριο διατροφή και θεραπεία με βιταμίνη C και E, μειώθηκε σημαντικά η νεφρική φλοιώδη και μυελοειδής O<sub>2</sub> απελευθέρωση, η μέση αρτηριακή πίεση, η ουρική απέκκριση πρωτεΐνης, η σπειραματική νέκρωση και η διάμεση σωληναριακή νεφρική βλάβη. Κατά το χρόνο αυτό, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώθηκε σημαντικά στην υψηλή σε νάτριο ομάδα διατροφής σε σύγκριση είτε με την υψηλή σε νάτριο συν βιταμίνες C και E δίαιτα ή σε χαμηλή σε νάτριο ομάδα δίαιτα. Σε αρουραίους με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο διατροφή, η νεφρική ροή πλάσματος μειώθηκε κατά 40% και η μειωμένη ροή αποκαταστάθηκε με τις βιταμίνες. Σε αρουραίους με υπέρταση ευαίσθητους στο αλάτι, το αυξημένο οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στη νεφρική βλάβη, μειώνει τη νεφρική αιμοδυναμική και αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η θεραπεία με αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E βελτιώνει τη νεφρική δυσλειτουργία, μειώνει τη νεφρική βλάβη και μειώνει την αρτηριακή πίεση σε αρουραίους ευαίσθητους στην υπέρταση. (Tian et al. 2005)

### **3.5 Θεραπεία νεφρικής νόσου**

Ο νεφρός έχει πολλές λειτουργίες:

1. Διώχνει άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού.
2. Ρυθμίζει τον όγκο και τη σύσταση των υγρών και την οξεοβασική ισορροπία.
3. Λαμβάνει μέρος σε ενδοκρινικές λειτουργίες, όπως στην παραγωγή της ερυθροποιητίνης. (Γόρδια 2005)

Η αυξημένη οξειδωτική βλάβη στα συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί βαθιές αλλαγές στην κυτταρική δομή των μεμβρανών και τροποποιήσεις των φυσιολογικών ιδιοτήτων των μεμβρανών, π.χ., στην ικανότητα να ανταποκρίνεται στην ορμονική διέγερση. Σε ουραιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν διαλείπουσα αιμοκάθαρση, ένα μεταβολικό μπλοκ στην παραδιακλάδωση της φωσφορικής πεντόζης έχει περιγραφεί. Αυτό οδηγεί σε ανεπαρκή αποτοξίνωση των ριζών υδροξυλίου που σχηματίζονται μέσα στα κύτταρα και, συνεπώς, στην αυξημένη οξειδωτική βλάβη των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων των κυτταρικών μεμβρανών. Η βιταμίνη E είναι γνωστή ότι μειώνει αυτή τη οξειδωτική βλάβη και τις επιβλαβείς συνέπειές της. Μελέτησαν τη χορήγηση της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) σε 10 ουραιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν διαλείπουσα

αιμοκάθαρση για θετικές επιδράσεις στην κυτταρική απόκριση του υποδοχέα της μεμβράνης. Οι ασθενείς μελετήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία για την έκταση της οξειδωτικής βλάβης σε περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα και για την ανταπόκριση των μονοκλωνικών αντισωμάτων σε ειδικούς δείκτες των T-λεμφοκυττάρων. Μετά την επεξεργασία της βιταμίνης E, η οξειδωτική βλάβη μειώθηκε, και οι μεμβράνες των περιφερικών μονοπύρρηνων κυττάρων περιείχαν μεγαλύτερες ποσότητες ορισμένων ακόρεστων λιπαρών οξέων. Αυτό είναι σε συμφωνία με μία τροποποίηση των δεικτών φαινοτύπου μεμβράνης των υποσυνόλων των T-λεμφοκυττάρων και φαίνεται να επιβεβαιώνει in vivo ότι οι αλλαγές στη δομή της μεμβράνης πρώτα προκαλούνται από αυξημένη οξειδωτική βλάβη λόγω της απόφραξης της παραδιακλάδωσης της φωσφορικής πεντόζης και μπορεί να μειωθούν με την αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης E, η οποία επηρεάζει σημαντικά την έκφραση των μεμβρανών. (Lubrano et al.1992)

Η χρόνια νεφρική νόσος (CKD) συνοδεύεται από το οξειδωτικό στρες και την ανεπάρκεια του νιτρικού οξειδίου (NO). Στη XNN, το οξειδωτικό stress είναι αποτέλεσμα από την αυξημένη παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και τη μειωμένη ικανότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων. Το μείζον ROS είναι το σουπεροξείδιο, και στο νεφρό αυτό παράγεται κυρίως από NADPH οξειδάσης. Η ανεπάρκεια του NO σε CKD έχει πολλές αιτίες, συμπεριλαμβανομένων της αδρανοποίησης του NO από το οξειδωτικό στρες και την αναστολή της δραστηριότητας του ενζύμου της συνθάσης νιτρικού οξειδίου (NOS) από τα αυξημένα επίπεδα των ενδογενών αναστολέων. Στο νεφρό, υπάρχει μειωμένη νευρωνική συνθάση νιτρικού οξειδίου (nNOS) αφθονία ενζύμου / δραστηριότητα. Επειδή το υπεροξείδιο και το NO έχουν αντίρροπες δράσεις και αμοιβαία μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του καθενός, μια ανισορροπία του NO και του υπεροξειδίου μπορεί να μετατοπίσει το νεφρό απέναντι σε μια κατάσταση κυριαρχίας του υπεροξειδίου, προκαλώντας νεφρική αγγειοσύσπαση, ενισχυμένη σωληνοειδή επαναρρόφηση του νατρίου, καθώς και την εξέλιξη της XNN. Η βιταμίνη E είναι ένα ισχυρό, λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που ανιχνεύει τα ROS. (Tain 2007)

Οι προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη μείωση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν ως εξής: 1) Χρήση των βιοσυμβατών μεμβρανών, υπερκαθαρό διήθημα και απομάκρυνση ενδογενών εστιών μόλυνσης, 2) αιμολιποδιάλυση και νερό με μειωμένους ηλεκτρολύτες για την προετοιμασία διηθήματος, 3) χορήγηση των αντιοξειδωτικών (-τοκοφερόλη, ασκορβικό οξύ, N-ακετυλοκυστεΐνη, ανηγμένη γλουταθειόνη) και 4) ουσίες που ενδεχομένως

επηρεάζουν έμμεσα το οξειδωτικό στρες (ερυθροποιητίνη, σεληνιώδες νάτριο). Τα διαθέσιμα στοιχεία σήμερα δείχνουν περιορισμένες ενδείξεις για το κλινικό όφελος των παρεμβάσεων των αντιοξειδωτικών και προς το παρόν είναι πρόωρο να δώσουν πρακτικές συστάσεις όσον αφορά την αντιοξειδωτική θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Αλλά μέχρι σήμερα, η  $\alpha$ -τοκοφερόλη (βιταμίνη E) ήταν το πιο συχνό χρησιμοποιούμενο αντιοξειδωτικό για την επίτευξη επαρκούς ελέγχου του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. (Luciak M.2004)

Ένα εντυπωσιακό χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) είναι η ατροφία και διάμεση ίνωση (TA / IF). Κατά τη διάρκεια της χρόνιας νεφρικής βλάβης, ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα (TGF-beta) εμπλέκεται στη διαδικασία αυτή προκαλώντας την εξέλιξη της νεφρικής ίνωσης. Οι Smad2 / 3 πρωτεΐνες έχουν εντοπιστεί να έχουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση της ρύθμισης της εξωκυττάριας ουσίας (ECM) μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού TGF-beta. Στην παρούσα μελέτη, οι συγγραφείς ερεύνησαν την επίδραση της βιταμίνης E στη νεφρική ίνωση σε ποντίκια με μονομερή απόφραξη του ουρητήρα (UUO). UUO ή ψευδοχειρουργημένα ποντίκια τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν βιταμίνη E ( $\alpha$ -τοκοφερόλη) ή εικονικό φάρμακο και θυσιάστηκαν στη 3<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> ή 14<sup>η</sup> μέρα μετά από UUO ή εικονική εγχείρηση. Καθορίστηκαν δείγματα νεφρών για παθολογική μελέτη και ανοσοϊστοχημεία για το TGF-beta1. Η πρωτεϊνική έκφραση του TGF-beta 1 και Smad2 / 3 προσδιορίστηκαν με ανάλυση Western blot. Η έκφραση του mRNA του TGF-beta1 μετρήθηκε με πραγματικό χρόνο RT-PCR. Τα UUO ποντίκια με θεραπεία της βιταμίνης E έδειξε ότι είχαν λιγότερη σοβαρότητα της νεφρικής ίνωσης από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. TA / IF ήταν σημαντικά εξασθενημένα με θεραπεία της βιταμίνης E. Η ανοσοϊστοχημεία έδειξε αύξηση της έκφρασης της TGF-beta1 πρωτεΐνης στο διάμεσο χώρο των παρεμποδιζόμενων νεφρών. Επιπλέον η αύξηση της πρωτεΐνης TOP-beta1 και η αυτορρύθμιση του TGF-beta1 mRNA σε ποντικούς UUO επιβεβαιώθηκαν με το Western blot και το πραγματικό χρόνο RT-PCR. Αντιθέτως, η αγωγή με βιταμίνη E ανέστειλε σημαντικά την έκφραση της πρωτεΐνης του TGF- $\beta$ 1 και του mRNA σε ποντικούς UUO σε σύγκριση με τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι η Smad2 / 3 πρωτεϊνική έκφραση παρουσίασε προοδευτική αύξηση στους UUO ποντικούς την 3<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> ημέρα σε σύγκριση με τους ψευδοεγχειρημένους ελέγχους. Η έκφραση της πρωτεΐνης Smad2 / 3 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ποντικούς που υπέστησαν αγωγή με βιταμίνη E από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε οποιαδήποτε χρονικά σημεία.

Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας η βιταμίνη E εξασθενεί την πρόοδο της νεφρικής ίνωσης σε παρεμποδιζόμενα νεφρά. Η επίδραση της βιταμίνης E μπορεί να διαμεσολαβείται από την αναστολή μονοπατιού σηματοδότησης της TGF-beta/Smad2/3. (Tasanarong et al.2011)

Στην παρούσα μελέτη, διάφοροι παράμετροι που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες αξιολογήθηκαν σε μία ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και λάμβαναν θεραπεία με ερυθροποιητίνη (μέση δόση ερυθροποιητίνης  $88 \pm 24$  U / kg / εβδομάδα) ή δεν λάμβαναν τέτοια θεραπεία και σε 38 υγιείς ανθρώπους. Η μαλονυδιαλδεύδη (MDA, nmol / ml), ένα τελικό προϊόν της υπεροξειδωσης λιπιδίων, τα αντιοξειδωτικά συστήματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετρήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της άλφα-τοκοφερόλης (βιταμίνη E RBC, mg / l), της γλουταθειόνης (GSH, nmol / mgHb) και της δραστηριότητας της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD, U / mgHb) των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αξιολογήθηκε, επίσης, η συγκέντρωση της βιταμίνης E στο πλάσμα. Τέλος, από του στόματος χορηγήθηκαν συμπληρώματα βιταμίνης E (500 mg ημερησίως), για 6 μήνες σε επτά ασθενείς από την ομάδα αιμοκάθαρσης, που λάμβανε ερυθροποιητίνη, ενώ οι οξειδωτικοί παράμετροι αξιολογήθηκαν επανειλημμένως και οι απαιτήσεις σε ερυθροποιητίνη παρακολούθηθηκε, προκειμένου να εκτιμηθεί η θεραπευτική αξία του αντιοξειδωτικού. Μία ανύψωση του ορού MDA παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και σε σημαντική μείωση της βιταμίνης E των ερυθρών αιμοσφαιρίων παρά τα κανονικά επίπεδα ορού της βιταμίνης E. Επιπλέον, η μείωση της βιταμίνης E των ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν πιο σημαντική σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ερυθροποιητίνη. Τα συμπληρώματα βιταμίνης E οδήγησαν σε σημαντική αύξηση της βιταμίνης E των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μια μείωση της δόσης της ερυθροποιητίνης, διατηρώντας παράλληλα σταθερές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες θα μπορούσε να είναι ένας από τους παράγοντες αντοχής της ανταπόκρισης της ερυθροποιητίνης σε αιμοκάθαρση και ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E θα μπορούσαν να έχουν ένα μικρό αποτέλεσμα στην απαιτούμενη δοσολογία της ερυθροποιητίνης. ( Cristol et al. 1997)

Έχει αναφερθεί ότι μερικές τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDLs), όπως η γλυκιωμένη LDL και η μηλονοδιαλδεύδη πλούσια σε LDL (MDA-LDL) πιθανώς να υπάρχουν στην κυκλοφορία. Η παρούσα μελέτη διεξήχθη για να διερευνήσει τον *in vitro* και *in vivo* μεταβολισμό της MDA-LDL, που συμβαίνει σε ασθενείς με

χρόνια αιμοκάθαρση και τις επιδράσεις της α-τοκοφερόλης σε αυτές τις ανωμαλίες. Η MDA-LDL από ασθενείς σε αιμοκάθαρση αποικοδομείται ταχύτερα από ανθρώπινα μονοκύτταρα-μακροφάγα και εξαφανίζεται πιο αργά από την κυκλοφορία σε σχέση με την LDL από υγιείς ανθρώπους. Η θεραπεία με άλφα-τοκοφερόλη σε δόσεις των 600 mg / ημέρα επί 2 εβδομάδες οδήγησε σε βελτίωση αυτών των μεταβολικών ανωμαλιών, ανάλογα με το βαθμό επιστροφής στις κανονικές συγκεντρώσεις της MDA στην LDL. (Yukawa et al. 1995)

Η επίδραση της θεραπείας με βιταμίνη E στο πλάσμα και στην υπεροξειδωση των λιπιδίων των ερυθρών αιμοσφαιρίων ερευνήθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση. Πριν από τη θεραπεία με βιταμίνη E, τόσο στο πλάσμα όσο και στις τιμές η υπεροξειδωση των λιπιδίων των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των υγιών ανθρώπων. Η θεραπεία με βιταμίνη E (300 mg / ημέρα) για 1 μήνα οδήγησε σε σημαντική μείωση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Οπότε η θεραπεία με βιταμίνη E μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη της υπεροξειδωσης των λιπιδίων των μεμβρανών σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. (Yalçin et al. 1989)

Είκοσι επτά (27) ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, 21 ασθενείς σε χρόνια διαλείπουσα αιμοκάθαρση και 27 υγιείς μάρτυρες εξετάστηκαν για επίπεδα ορού της βιταμίνης E φασματοφωτομετρικά. Και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν σημαντικές υψηλότερες μέσες τιμές σε σύγκριση με τους υγιείς. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τη κρεατινίνη ορού, τις αιματολογικές τιμές, τη συγκέντρωση πρωτεΐνης και λιποπρωτεϊνών, ούτε στη λειτουργία και τη διάρκεια των καθεστώτων θεραπειών. Η βιταμίνη E δεν εξάγεται από το αίμα σε όλη την αιμοκάθαρση. Υπό κανονικές συνθήκες η συντηρητική ή θεραπεία αιμοκάθαρσης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης δεν φαίνεται να είναι ένας παράγοντας που αφορά τα ουραιμικά συμπτώματα και δεν υπάρχει καμία ανάγκη για συμπληρώματα. (Stein et al. 1983)

Επειδή οι χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βιταμίνης E έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και εκεί συσσωρεύονται ενδείξεις υπεροξειδωσης των λιπιδίων σε αυτή τη νόσο, η θεραπεία με την αντιοξειδωτική βιταμίνη E έγινε σε 16 παιδιά με αυτό το σύνδρομο. Δώδεκα παιδιά είχαν κάποια χαρακτηριστικά κατά την παρουσίαση, που υποδήλωναν μια πρόγνωση με κακή ανάκαμψη, αλλά παρ' όλα αυτά και οι 16 ασθενείς επέζησαν και ήταν καλά τρεις μήνες αργότερα. Τα δεκαπέντε παιδιά είχαν κανονικές τιμές της κρεατινίνης ορού, της

αρτηριακής πίεσης και της ανάλυσης ούρων για την πρωτεΐνη, αλλά ένα παιδί είχε ελαφρά νεφρική ανεπάρκεια. Αν και αυτό δεν είναι μια έκθεση από μια ελεγχόμενη δοκιμή, έδειξε ότι η βιταμίνη E μεταβάλλει τη φυσική ιστορία της νόσου, αλλά επειδή υπήρχε έλλειψη παρατηρούμενων παρενεργειών, ζητήθηκε περαιτέρω διερεύνηση για την αγωγή αυτή. (Powell 1984)

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν ένας συνδυασμός μικτών τοκοφερολών και άλφα λιποϊκού οξέος (ALA), θα αλλάξει τους βιοδείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΝΝ σε 3-4 στάδιο. Εξήντα δύο (62) άτομα εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν το συνδυασμό μικτών τοκοφερολών σε ποσότητα 666 IU / ημέρα συν ALA σε ποσότητα 600mg/ ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Μετρήθηκαν ως βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες το F2-ισοπροστανίνο του πλάσματος και η συγκέντρωση της θειόλης της πρωτεΐνης, όπως και η συγκέντρωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) ως βιοδείκτες της συστηματικής φλεγμονής. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά στοιχεία, στη διαβητική κατάσταση ή στο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (EGFR) μεταξύ της μελέτης θεραπείας και των ομάδων εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη. Πενήντα οκτώ (58) από τα 62 τυχαιοποιημένα υποκείμενα (93%) συμπλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης. Μετά από δύο μήνες θεραπείας, δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές στις F2-ισοπροστανίνες, στις θειόλες πρωτεΐνης, στη CRP και στις συγκεντρώσεις IL-6 με μικτές τοκοφερόλες και θεραπεία με ALA σε σύγκριση με τα ταιριαστά εικονικά τους φάρμακα, είτε αναλύονται ως πρόθεση για θεραπεία ή ως θεραπεία. Η διαβητική κατάσταση και ο αρχικός δείκτης μάζας σώματος δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Ο συνδυασμός μικτών τοκοφερολών και θεραπεία με ALA για 2 μήνες δεν επηρέασε τους βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στο στάδιο 3-4 σε ασθενείς με ΧΝΝ. (Ramos et al.2011)

Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή είναι κοινές εκδηλώσεις και μεγάλοι μεσολαβητές καρδιαγγειακών και πολλών άλλων επιπλοκών στο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (ESRD). Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή είναι στενά αλληλένδετα, αφού το ένα μπορεί να προκαλέσει το άλλο. Η παρούσα μελέτη εξέτασε την υπόθεση ότι η αντιοξειδωτική θεραπεία μπορεί να ανακουφίσει το οξειδωτικό στρες και τη βελτίωση της φλεγμονής σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Μελέτησαν 37 αιμοκαθαρούμενους ασθενείς, από τους οποίους 20 έλαβαν αγωγή ημερησίως με συνδυασμό βιταμίνης E-800IU, βιταμίνης C-250 mg, βιταμίνης B6- 100 mg, βιταμίνης



B12- 250 microg και φολικό οξύ-10 mg/ και 17 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Μετρήθηκαν πριν τη θεραπεία και στην 4 μέχρι 8η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας τα επίπεδα του f-2 ισοπροστανίου, του καρβονυλίου της πρωτεΐνης (δείκτες του οξειδωτικού στρες), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και τα επίπεδα IL6 (δείκτες / μεσολαβητές της φλεγμονής). Kt / V, η πίεση του αίματος πριν και μετά την αιμοδιάλυση, η αιμοσφαιρίνη του αίματος, η απαίτηση ερυθροποιητίνης, η φερριτίνη πλάσματος, ο κορεσμός τρανσφερρίνης και οι θρεπτικοί δείκτες ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων κατά την έναρξη και παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ομοίως, το f-2 ισοπροστανίου του πλάσματος, το πρωτεϊνικό καρβονύλιο, η CRP και τα επίπεδα IL-6 παρέμειναν αμετάβλητα και δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση αντιοξειδωτικών. Συμπερασματικά, αυτό το ισχυρό κοκτέιλ αντιοξειδωτικών δεν είχε καμία επίδραση στη σοβαρότητα της ESRD που προκαλείται από οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, υπέρταση, αναιμία ή διατροφικές διαταραχές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.( Kamgar et al.2009)

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ARF) είναι μια κοινή και επικίνδυνη επιπλοκή της καρδιακής χειρουργικής επέμβασης, ειδικά μετά από χειρουργική επέμβαση για την καρδιακή αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG), του αποφρακτικού ίκτερου και του αορτικού ανευρύσματος. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια προκύπτει συχνά λόγω της μειωμένης αιμάτωσης των ιστών, της ισχαιμίας, των αρνητικών επιδράσεων των ελεύθερων ριζών και της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων, διεγείροντας την απελευθέρωση των αγγειοτενσίνων, όπως οι ενδοθηλίνες. Ως εκ τούτου, αξιολογήθηκε κατά πόσο τα συμπληρώματα της αντιοξειδωτικής βιταμίνης E και ο αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης, αλλοπουρινόλη, θα μπορούσε να αποτρέψει τη νεφρική δυσλειτουργία μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG). Από τους 60 ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml / min που προγραμματίστηκαν να υποβληθούν σε CABG, 30 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με βιταμίνη E και αλλοπουρινόλη για 3-5 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση και στους υπόλοιπους 30 δεν χορηγήθηκε θεραπεία. Τα επίπεδα ορού της κρεατινίνης και του καλίου μετρήθηκαν προεγχειρητικά και καθημερινά μέχρι την 5η ημέρα μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς αποτελούνταν από 31 άνδρες και 29 γυναίκες, με μέση ηλικία 63 ετών. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις του μέσου ορού κρεατινίνης ή στην κάθαρση κρεατινίνης. Η συχνότητα της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας δεν διέφερε στην ομάδα θεραπείας, σε σύγκριση με την

ομάδα ελέγχου. Η διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ελέγχου από ό,τι στην ομάδα θεραπείας. (Majalan et al. 2009)

Το συμπέρασμα είναι ότι η προφυλακτική αγωγή με βιταμίνη Ε και αλλοπουρινόλη δεν είχε νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε CABG. Η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες, ωστόσο, μειώνει τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ. (Majalan et al. 2009)

Όπως στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου και στη θεραπεία αιμοκάθαρσης που συνδέονται με ενισχυμένο οξειδωτικό στρες και αυτό θεωρείται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση, οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μπορούν να επωφεληθούν από αντιοξειδωτική θεραπεία. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξεταστούν τα αποτελέσματα της θεραπείας με ατορβαστατίνη, άλφα-τοκοφερόλη και ο συνδυασμός και των δύο, στις λιποπρωτεΐνες και στο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Συνολικά 44 κλινικά σταθεροί, μη-διαβητικοί ασθενείς σε θεραπεία με αιμοκάθαρση (23 για αιμο-και 21 σε περιτοναϊκή κάθαρση-), χωρίς προφανή καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Αυτοί τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 εβδομάδων με 40 mg ατορβαστατίνης + εικονικό φάρμακο άλφα-τοκοφερόλης (ομάδα 1) μία φορά την ημέρα, 800 IU άλφα-τοκοφερόλης + εικονικό φάρμακο ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα (ομάδα 2), 40 mg ατορβαστατίνης + 800 IU άλφα-τοκοφερόλης ημερησίως (ομάδα 3), ή εικονικό φάρμακο ατορβαστατίνης + εικονικό φάρμακο άλφα-τοκοφερόλης ημερησίως (ομάδα 4). Εκτίμηση του προφίλ των λιπιδίων και του οξειδωτικού στρες διεξήχθη κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη μείωσε την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια (TG), τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), την απολιποπρωτεΐνη Β (apoB) και τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL (oxLDL) από 30-43%. Δεν είχε καμία επίδραση στην LDL οξειδωσιμότητα. Τα συμπληρώματα με άλφα-τοκοφερόλη δεν είχαν καμία επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ και στα επίπεδα της οξειδωμένης LDL, αλλά μειώθηκε η οξειδωσιμότητα της *in vitro* LDL. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος, TG, LDL, apoB και oxLDL σε έναν πληθυσμό σταθερών ασθενών σε αιμοκάθαρση και θα μπορούσε επομένως να είναι ένα

αποτελεσματικό εργαλείο για τη βελτίωση των φτωχών καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων σε αυτούς τους ασθενείς. Η συμπλήρωση της α-τοκοφερόλης σε ατορβαστατίνη, είχε ευεργετικά αποτελέσματα για την οξειδωσιμότητα της LDL in vitro και κατά συνέπεια θα μπορούσε να έχει μια πρόσθετη αξία. Περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις κλινικές επιδράσεις της θεραπείας με ατορβαστατίνη σε συνδυασμό με άλφα-τοκοφερόλη είναι απαραίτητη.(Diepeveen et al. 2005)

Η αναλογία αλβουμίνης-κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την εκτίμηση χρόνιας νεφρικής βλάβης, ενώ η κατάσταση των αντιοξειδωτικών βιταμινών θα μπορούσε να τεθεί σε κίνδυνο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ο στόχος μιας έρευνας ήταν η εκτίμηση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών βιταμινών και της αναλογίας της κρεατινίνης-αλβουμίνης, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CRF). Τριάντα ασθενείς που είχαν προσληφθεί (15 άνδρες, 15 γυναίκες), ηλικίας 17-80 ετών είχαν διαγνωστεί με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά ήταν κλινικά σταθερή. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου ήταν υγιή. Δείγματα αίματος και ούρων συλλέχθηκαν για τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E, καθώς και για την ανίχνευση της λευκωματίνης και κρεατινίνης, αντιστοίχως. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βιταμίνη E στο πλάσμα μειώθηκε σημαντικά, ενώ η βιταμίνη C του πλάσματος δεν έδειξε σημαντική διαφορά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. Ο λόγος λευκωματίνης-κρεατινίνης ήταν σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Το συμπέρασμα είναι ότι υπάρχουν μειωμένα επίπεδα των αντιοξειδωτικών βιταμινών C και E στο πλάσμα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι τα συμπληρώματα με τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E θα μπορούσε να είναι επωφελή για να επιβραδύνουν τη διαδικασία της προοδευτικής νεφρικής βλάβης στο CRF. Ωστόσο, παρεμβατικές μελέτες πρέπει να διενεργούνται σε μεγαλύτερη κλίμακα για τις ευεργετικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων των αντιοξειδωτικών σε ασθενείς με ΧΝΑ. (Oboh & Idogun 2011)

Η αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση. Έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο και υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό οφείλεται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες. Έτσι μελέτησαν την επίδραση των υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων βιταμίνης E για καρδιαγγειακά αποτελέσματα της νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, ηλικίας 40-75 ετών, από έξι κέντρα αιμοκάθαρσης κατά την έναρξη

εισήχθησαν και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 800 IU / ημέρα βιταμίνης E ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέσο όρο 519 ημερών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν μια σύνθετη μεταβλητή που αποτελείται από: έμφραγμα του μυοκαρδίου (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο (με εξαίρεση τη αρτηριοφλεβική αναστόμωση) και την ασταθή στηθάγχη. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονται η συνολική θνησιμότητα και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα της νόσου. Διαπιστώθηκε σε 15 (16%) από τους 97 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιταμίνη E και 33 (33%) από τους 99 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Πέντε (5,1%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιταμίνη E και 17 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, στη καρδιαγγειακή νόσο ή στη συνολική θνησιμότητα. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσο, τα συμπληρώματα με 800 IU βιταμίνης E την ημέρα μειώνουν τα σύνθετα καρδιαγγειακά τελικά σημεία της νόσου και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Boaz 2000)

Αντίθετα η προκαλούμενη οξεία νεφρική βλάβη (CI-AKI) αυξάνει την πιθανότητα νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά από στεφανιαίες διαδικασίες. Συμπλήρωμα όγκου με αλατούχο διάλυμα είναι η τυπική θεραπεία για την πρόληψη CI-AKI. Η επιπλέον αντιοξειδωτική προφύλαξη έχει συχνά δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η παρούσα μελέτη διεξήχθη για να εξεταστεί ο ρόλος της εφαρμογής βιταμίνης E (τοκοφερόλη) στην πρόληψη CI-Aki. Αυτή η προοπτική, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διεξήχθη σε 305 ασθενείς με χρόνια νόσο των νεφρών (CKD) που υποβάλλονται σε στεφανιαίες διαδικασίες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για προφύλαξη 0,9% αλατούχο διάλυμα συν ημερησία από του στόματος φαρμακευτική αγωγή που αποτελούταν από είτε (i) εικονικό φάρμακο, (II) α-τοκοφερόλη, (III) γ-τοκοφερόλη, αρχίζοντας 5 ημέρες πριν και τελειώνοντας 2 ημέρες μετά από τις στεφανιαίες διαδικασίες. Επίσης υπολογίστηκε το σκορ κινδύνου για CI-AKI του κάθε ασθενή. Όλες οι στεφανιαίες διαδικασίες εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας ένα χαμηλό οσμωτικό, μη-ιοντικό παράγοντα αντίθεσης. Το CI-Aki αναπτύχθηκε στο 14,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 4,9% στην ομάδα της α-τοκοφερόλης και 5,9% στην ομάδα της γ-τοκοφερόλης. Σε ασθενείς με διαβήτη, υπέρταση, αναιμία, ηλικίας άνω των 55 ετών, φύλο άρρεν ή με δοσολογίες παράγοντα αντίθεσης > 120 mL, η α-τοκοφερόλη έδειξε μια μεγαλύτερη επίδραση από ό, τι η γ-τοκοφερόλη, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Έτσι η προφύλαξη με

από του στόματος χορήγηση α-ή γ-τοκοφερόλης σε συνδυασμό με φυσιολογικό ορό 0,9% είναι αποτελεσματική για την προστασία ενάντια της CI-AKH CKD σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές στεφανιαίες διαδικασίες.( Tasanarong et al. 2013).

Σε μια άλλη έρευνα όσον αφορά την αντίθετα προκαλούμενη οξεία νεφρική βλάβη είχε ως στόχο να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E ή της N-ακετυλοκυστεΐνης ως συμπλήρωμα στην τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία για την πρόληψη αυτής της κλινικής κατάστασης. Ελέγχθηκε η υπόθεση ότι η βιταμίνη E ή N-ακετυλοκυστεΐνη που προστέθηκαν σε καθιερωμένη θεραπεία με αλατούχο διάλυμα 0,45% είναι ανώτερα στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε στάδιο 1-4, που υποβάλλονται σε εκλεκτική υποβοηθούμενη από υπολογιστή τομογραφία με μη ιονικούς παράγοντες ραδιοαντίθεσης σε σύγκριση με 0,45% αλατούχο διάλυμα από μόνο του. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε προσθήκη βιταμίνης E (συνολική δόση 2160 mg i.v) ή N-ακετυλοκυστεΐνη (συνολική δόση 4800 mg PO) σε αλατούχο διάλυμα 0,45% (1 ml / kg / h πάνω από 24 ώρες) ή σε αλατούχο ορό από μόνο του. Η αλλαγή του ορού κρεατινίνης μεταξύ έναρξης και 24 ώρες μετά την ραδιοαντίθεση ήταν το κύριο αποτέλεσμα. Αντίθετα προκαλούμενη οξεία νεφρική βλάβη ορίστηκε ως μια αύξηση της κρεατινίνης ορού > 25% από την αρχική τιμή σε 48 ώρες. Τριάντα ασθενείς (μέση ηλικία 74,6 χρόνια, 17 γυναίκες, 9 διαβητικοί, με μέση κρεατινίνη ορού 1,35 mg / dL και μέση κάθαρση κρεατινίνης 56 ml / min) είχαν εγγραφεί. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε αντίθετη προκαλούμενη οξεία νεφρική βλάβη. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μεταβολή της κρεατινίνης ορού. Έτσι βγήκε το συμπέρασμα ότι μετά τη χορήγηση ραδιοαντίθεσης, ούτε η προσθήκη βιταμίνης E ούτε η N-ακετυλοκυστεΐνη στο αλατούχο διάλυμα έδειξαν μια πρόσθετη ευεργετική επίδραση στη λειτουργία των νεφρών σε σύγκριση με το αλατούχο διάλυμα από μόνο του. ( Kitzler et al. 2012)

Στους αρουραίους το μοντέλο-αδριαμυκίνη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η ανάπτυξη της σπειραματοσκλήρυνσης και των διαμεσοσωληναριακών βλαβών συνοδεύεται από μειωμένη δραστηριότητα και τα επίπεδα του mRNA των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Σε αυτή τη μελέτη, διερεύνησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E σχετικά με τις δραστηριότητες των αντιοξειδωτικών ενζύμων τόσο στο φλοιό όσο και στα απομονωμένα σπειράματα από αρουραίους με θεραπεία με αδριαμυκίνη. Εκτιμήθηκαν η σπειραματοσκλήρυνση, η διάμεση σωληναριακή αλλοίωση και ο τρισθενής σίδηρος με ιστοχημικές μεθόδους χρώσης και οι

δραστηριότητες των αντιοξειδωτικών ενζύμων μετρήθηκαν με φασματοφωτομετρία. Τα συμπληρώματα βιταμίνης E από τη συνήθη διαίτα εξασθενούν τη αδριαμυκίνη που προκαλεί σπειραματοσκλήρυνση και διαμεσοσωληναριακές αλλοιώσεις, αλλά όχι και τον ορό πρωτεΐνουρίας, την ολική χοληστερόλη, τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, τα τριγλυκερίδια και τις συνολικές συγκεντρώσεις πρωτεΐνης. Στο φλοιό, η βιταμίνη E εμπόδισε εντελώς μια μείωση στη δραστηριότητα του ενζύμου για την Cu/ Zn υπεροξειδίου δισμουτάση και καταλάση, και εν μέρει για την υπεροξειδική δισμουτάση Mn και υπεροξειδάση γλουταθειόνης. Στα σπειράματα, η βιταμίνη E εμπόδισε εντελώς μια μείωση στη δραστηριότητα για την Cu / Zn δισμουτάση υπεροξειδίου, καταλάση και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και εν μέρει για την υπεροξειδική δισμουτάση Mn. Οπότε τα διαιτητικά συμπληρώματα βιταμίνης E προστατεύουν τις δραστηριότητες των αντιοξειδωτικών ενζύμων στο φλοιό και στα σπειράματα των νεφρών και εξασθενούν την εξέλιξη προς το τερματικό της νεφρικής ανεπάρκειας σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με αδριαμυκίνη. (Van De Branden et al.2002)

Αξιολογήθηκε κατά πόσο τα συμπληρώματα βιταμινών C και E έχουν πρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της βλάβης των νεφρών και την εξασθένηση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με χορήγηση είτε βιταμίνης C ή βιταμίνης E μόνη της στη δεοξυκορτικοστερόνη αιθυλεστέρα-άλατος (CODA), που προκαλεί υπέρταση. Σαράντα αρουραίοι διαιρέθηκαν σε 4 ομάδες μελέτης και 1 ψευδοχειρουργημένη ομάδα. Μονομερής νεφρεκτομή διεξήχθη στις ομάδες μελέτης και η υπέρταση προκλήθηκε με ένεση δεοξυκορτικοστερόνης και 1% χλωριούχο νάτριο και 0,2% χλωριούχο κάλιο που προστέθηκε στο πόσιμο νερό. Οι βιταμίνες C και E (200 mg / kg / ημέρα) ή συνδυασμός αυτών χορηγήθηκαν με DOCA-άλατος για 4 εβδομάδες σε 3 ομάδες μελέτης. Οι επιδράσεις του DOCA και του αλατιού και η θεραπεία με βιταμίνες συγκρίθηκαν όσον αφορά την πίεση του αίματος, την αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα, την αντιοξειδωτική δράση των νεφρών, τις νεφρικές και ιστολογικές μεταβολές. Τέσσερις εβδομάδες με συμπληρώματα των βιταμινών C, E ή σε συνδυασμό σε DOCA-άλατος, αρουραίοι είχαν συγκρίσιμες σημαντικές επιδράσεις στη μείωση της συστολικής πίεσης του αίματος. Η αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα και η ιστολογική βλάβη δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με τη θεραπεία συνδυασμού των βιταμινών C και E σε σχέση με τη θεραπεία βιταμινών C και E από μόνες τους. Τα νεφρικά επίπεδα της γλουταθειόνης στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού ήταν παρόμοια με τις δύο άλλες ομάδες θεραπείας και ήταν σημαντικά υψηλότερα από ό,τι στις ομάδες που δεν δέχτηκαν θεραπεία. Η συγχορήγηση των

βιταμινών C και E δεν διαθέτει ένα πρόσθετο ευεργετικό αποτέλεσμα στη μείωση της βλάβης των νεφρών και της υπέρτασης σε σύγκριση είτε με χορήγηση βιταμίνης C ή E μόνες τους σε DOCA-άλατος που προκαλεί υπέρταση.( Seifi et al.2009)

Στόχος μιας έρευνας ήταν να προσδιοριστούν τα αποτελέσματα των βιταμινών C, E και ο συνδυασμός τους με τη συχνότητα και την ένταση στις κράμπες των αιμοκαθαρούμενων. Εξήντα(60)αιμοκαθαρούμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες. Κάθε ομάδα έλαβε έξι πανομοιότυπες κάψουλες ημερησίως για 8 εβδομάδες, που περιείχαν ένα από τα ακόλουθα: βιταμίνη E (400 mg), βιταμίνη C (250 mg), το συνδυασμό τους ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα και η ένταση στις κράμπες μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις τρεις ομάδες βιταμινών σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στο τέλος της δοκιμής και σε σύγκριση με τις τιμές πριν τη θεραπεία. Στο τέλος της δοκιμής, οι βιταμίνες E, C, ο συνδυασμός τους και το εικονικό φάρμακο μείωσαν τις κράμπες από 54, 61, 97 και 7%, αντίστοιχα. Η μείωση της κράμπας δεν είχε σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, το φύλο, την αιτιολογία του τελικού σταδίου της νεφρικής νόσου, τους ηλεκτρολύτες ορού, αλλά έδειξε μια θετική συσχέτιση με το είδος της θεραπείας. Συμπέρασμα: Η βραχυχρόνια θεραπεία με το συνδυασμό των βιταμινών E και C είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση των κραμπών σε αιμοκαθαρούμενους. Ωστόσο, η ασφάλεια της παρατεταμένης θεραπείας πρέπει να διερευνηθεί. ( Khajehdehi et al.2000)

Σε αρουραίους με 5/6 νεφρεκτομή (απομεινάρι των νεφρών), η σπειραματοσκλήρυνση μειώθηκε σημαντικά μετά από διαιτητική χορήγηση της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) κατά τη διάρκεια της 11ης και 16ης εβδομάδας μετά από τη μείωση του μεγέθους του νεφρώνα. Η δραστηριότητα της καταλάσης και η παραγωγή του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σε απομεινάρι φλοιού του νεφρού δεν επηρεάστηκαν από τη διατροφή με βιταμίνη E. Ωστόσο, οι δραστηριότητες της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της υπεροξειδικής δισμουτάσης ήταν σημαντικά αυξημένες (μέχρι 140 και 180%, αντίστοιχα, μετά από 16 εβδομάδες) . Η υπεροξειδωση των λιπιδίων, που αξιολογήθηκε από την μαλοναλδεύδη και τις συγκεντρώσεις της 4-hydroxynonenal, μειώθηκε στο φλοιό του νεφρού και στα ούρα. Αν και η έκταση της επίδρασης της βιταμίνης E στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων και στην υπεροξειδωση των λιπιδίων είναι μικρή, η σημαντική μείωση της σπειραματοσκλήρυνσης είναι υπέρ των διατροφικών συμπληρωμάτων με βιταμίνη E. (Van den Branden 1997)

Η υπεροξαλουρία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου των νεφρών στον άνθρωπο. Το οξαλικό συνήθως αποβάλλεται από τα νεφρά και το 60-80% της νεφρικής λιθίασης αποτελείται από οξαλικό ασβέστιο. Το οξαλικό είναι παρόν σε πολλά τρόφιμα και απορροφάται ελάχιστα από το έντερο, με μόνο 5-15% του διατροφικού οξαλικού να εμφανίζεται στα ούρα. Το υπόλοιπο 85% του οξαλικού παράγεται ενδογενώς. Οι περισσότεροι ασθενείς με νεφρολιθίαση οξαλικού ασβεστίου εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ασβεστίου και / ή οξαλικού στα ούρα τους. Το κύτταρο είναι προικισμένο με πολλά αντιοξειδωτικά συστήματα συμπεριλαμβανομένης της ενζυματικής (δισμουτάση υπεροξειδίου, SOD, καταλάση και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) και μη-ενζυματικής, π.χ. ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), βιταμίνες E, A και C, για να περιορίσουν την έκταση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων. Έως ένα ορισμένο όριο, τα κύτταρα είναι σε θέση να ελέγχουν τη βλάβη, αλλά αν ο ρυθμός των ζημιών και το όριο των ζημιών είναι υψηλός τότε οι κυτταρικές άμυνες είναι συγκλονισμένες και οδηγούν σε σοβαρή κυτταρική βλάβη. Έτσι, η ισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών είναι ένας κρίσιμος καθοριστικός παράγοντας της ευαισθησίας των κυττάρων στον τραυματισμό από ελεύθερες ρίζες. Η έρευνα έγινε για να καθορίσει αν η βιταμίνη E δίνει μια υπόσχεση ως ένας θεραπευτικός παράγοντας για την πρόληψη σχηματισμού πέτρας στα νεφρά σε ένα ζωικό μοντέλο υπεροξαλουρίας. Η αιθυλενογλυκόλη (EG) χορηγήθηκε σε 150 mg / ημέρα από το στόμα για 3 εβδομάδες σε αρουραίους που τρέφονταν σε δίαιτες με αρκετή (ομάδα 1), περίσσεια (ομάδα 2) ή ελλιπή (ομάδα 3) βιταμίνη E. Αξιολογήθηκαν αρκετοί δείκτες της υπεροξειδωσίας, καθώς και οι ελεύθερες ρίζες και η ενζυματική δραστηριότητα. Η θεραπεία με αιθυλενογλυκόλη στην ομάδα 1 οδήγησε σε αύξηση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων, της θειόλης πρωτεΐνης, της απέκκρισης των ενζυμικών ούρων, των οξαλικών, μείωση του ουροποιητικού ασβεστίου, των αντιοξειδωτικών ενζύμων και μεταβολή της γλουταθειόνης οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. Παρόλο που η νεφρική λειτουργία δεν αλλοιώθηκε, υπήρχε αυξημένη πρόσληψη νερού, αυξημένος όγκος ούρων και μειωμένο pH ούρων σε αυτούς τους αρουραίους. Αυτές οι αλλαγές ήταν πιο έντονες με εναπόθεση εκτεταμένων κρυστάλλων ασβεστίου-οξαλικού, σε αρουραίους στην ομάδα 3, και είχαν προληφθεί σε αρουραίους στην ομάδα 2, εκτός από το επίπεδο οξαλικού, το οποίο παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα. Η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε ότι δεν υπήρχε απόθεση κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου σε αρουραίους στην ομάδα 2. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που έδωσε in-vivo αποδείξεις ότι υπεροξαλουρία επαγόμενη από υπεροξειδωτικό τραυματισμό προκαλεί κρυστάλλους



οξαλικού ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια. Επιπλέον, η περίσσεια βιταμίνης E αποτρέπει πλήρως την εναπόθεση οξαλικού ασβεστίου, εμποδίζοντας τον υπεροξειδικό τραυματισμό, την αποκατάσταση των αντιοξειδωτικών νεφρικού ιστού και την οξειδοαναγωγική ισορροπία της γλουταθειόνης. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με βιταμίνη E μπορεί να παρέχει προστασία έναντι της εναπόθεσης των λίθων οξαλικού ασβεστίου στο νεφρό του ανθρώπου. (Thamilselvan & Menon 2005)

Πολυάριθμοι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στη νεφρική βλάβη ιστού μετά από λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις των βιταμινών A ή συμπληρωμάτων E σε συνδυασμό με αντιβιοτικά για την πρόληψη των νεφρικών ουλών σε οξεία πυελονεφρίτιδα. Μια απλή τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε σε 61 παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 10 ετών μεταξύ 2004 και 2006. Τα κριτήρια ένταξης ήταν η θετική καλλιέργεια ούρων, τα κλινικά ευρήματα και τα αποτελέσματα του σπινθηρογραφήματος. Τα παιδιά τυχαίοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες θεραπείας: 10-ημερών θεραπεία με αντιβιοτικά μόνο (ομάδα ελέγχου) και 10-ημερών θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης A ή βιταμίνης E συν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης. Η τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά τον αποκλεισμό ασθενών του αρσενικού φύλου. Κάθε ασθενής αξιολογήθηκε δύο φορές με <sup>99m</sup>Tc-DMSA σπινθηρογράφημα. Η ανάλυση περιλάμβανε 108 μονάδες νεφρού. Η συχνότητα της φλεγμονής κατά την έναρξη της θεραπείας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική στις τρεις ομάδες (63,3% στη βιταμίνη A, 61% στη βιταμίνη E και 76,2% στην ομάδα ελέγχου). Μια επιδείνωση των βλαβών, με βάση το δεύτερο <sup>99m</sup>Tc-DMSA σπινθηρογράφημα, παρατηρήθηκε 42,5, 0 και 23,3% στην ομάδα ελέγχου, στην ομάδα με βιταμίνη E και στην ομάδα με βιταμίνη A, αντίστοιχα (LR = 26.3, P <0,001). Τα συμπληρώματα βιταμίνης A και E ήταν αποτελεσματικά στη μείωση των νεφρικών δευτεροβάθμιων ουλών στην οξεία πυελονεφρίτιδα. (Sobouti, Hooman & Movahed 2013)

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της βιταμίνης E (400 mg / ημέρα) σε ορισμένες παραμέτρους στην αντιοξειδωτική άμυνα των CAPD ασθενών (Συνεχούς Φορητής Περιτοναϊκής Κάθαρσης). Σε δεκατέσσερις ασθενείς με CAPD, ερευνήθηκαν τα ερυθροκύτταρα αντιοξειδωτικών ενζύμων, η δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPX) και η καταλάση (CAT), η συγκέντρωση της μηλονοδιαλδεύδης (MDA), η βιταμίνη A, η βιταμίνη C και η βιταμίνη E. Η μελέτη διαιρέθηκε σε δύο περιόδους. Κάθε περίοδος διήρκεσε έξι εβδομάδες. Στην πρώτη περίοδο ασθενείς έλαβαν από του στόματος βιταμίνη E 400 mg / ημέρα και κατά τη δεύτερη

περίοδο δεν έλαβαν βιταμίνη E ή άλλα αντιοξειδωτικά φάρμακα. Κάθε παράμετρος προσδιοριζόταν κατά την έναρξη της μελέτης και στο τέλος της κάθε περιόδου. Έξι CAPD ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ερυθροποιητίνη (EPO) και έλαβαν από το στόμα πυριδοξίνη 20 mg / ημέρα και οι άλλοι έλαβαν 5 mg / ημέρα πυριδοξίνη χωρίς θεραπεία EPO. Έξι εβδομάδες με θεραπεία με βιταμίνη E (400 mg / ημέρα) οδήγησε σε σημαντική αύξηση του ορού βιταμίνης E και σε σημαντική μείωση της MDA. Οι μέσες τιμές των ερυθροκυττάρων ήταν στο ή κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους και δεν επηρεάστηκαν από τη βιταμίνη E σε CAPD ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση της βιταμίνη E είναι ένας πολύ σημαντικός αντιοξειδωτικός παράγοντας για τους ασθενείς με CAPD. (Mydlík et al. 2002)

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια σοβαρή επιπλοκή για τους διαβητικούς ασθενείς, αλλά ο ακριβής μηχανισμός που κρύβεται πίσω από την ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών παραμένει άγνωστος. Υπέθεσαν ότι τα διαιτητικά συμπληρώματα αντιοξειδωτικών με N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) από μόνη της ή βιταμίνη C σε συνδυασμό είτε με βιταμίνη E ή βιταμίνη E και N-ακετυλοκυστεΐνη βελτιώνουν τη διαβητική νεφρική φλεγμονή μέσω της διαφοροποίησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη απόκριση. Πειραματικά ζώα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με alloxan monohydrate που προκαλεί το διαβήτη. Ποντικοί χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες και τους χορηγήθηκαν συμπληρώματα με αντιοξειδωτικά μόνα τους ή ένας συνδυασμός αντιοξειδωτικών. Το βάρος σώματος και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μετρήθηκαν μία φορά την εβδομάδα. Μετά από 8 εβδομάδες διατροφικών συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών, τα ποντίκια θανατώθηκαν, η ουρία αίματος N (BUN) και τα επίπεδα της κρεατινίνης στο πλάσμα μετρήθηκαν για να εκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία. Η NP-κΒ πρωτεΐνη έμμεσα αποδεικνύεται από το φωσφορυλιωμένο IκΒα (pIκΒα) επίπεδο και οι εκφράσεις του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονώδους απόκρισης των σχετικών πρωτεϊνών προσδιορίστηκαν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα διαιτητικά συμπληρώματα αντιοξειδωτικών μείωσαν τα επίπεδα υπεροξειδωσης λιπιδίων που αποδεικνύεται από το θειοβαρβιτουρικό οξύ, την ουρία αίματος και τα επίπεδα της κρεατινίνης στο πλάσμα σε διαβητικούς νεφρούς. Επιπλέον, κοκτέιλ με διαιτητικά συμπληρώματα αντιοξειδωτικών βελτίωσαν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και ρύθμισαν επιλεκτικά τις εκφράσεις της Cu/Zn δισμουτάσης σουπεροξειδίου, της αίμης οξυγενάσης-1, της pIκΒα, της διεγέρσιμης συνθάσης του NO, της κυκλο-οξυγενάσης-2 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε διαβητικούς νεφρούς. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι η διαβητική νεφρική ανεπάρκεια

σχετίζεται με φλεγμονώδεις αποκρίσεις που προκαλούνται από υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι το κοκτέιλ με αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη διαβητική νεφροπάθεια μέσω επιλεκτικής μείωσης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και της φλεγμονώδους απόκρισης. ( Park et al.2011)

### 3.6 Θεραπεία Σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ετερογενής ομάδα των μεταβολικών νοσημάτων. Χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία και από την αστάθεια στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών που προκύπτουν από ανωμαλίες στην έκκριση της ινσουλίνης και / ή στη δράση της ινσουλίνης, που οδηγεί σε πολλές διαταραχές, κυρίως καρδιαγγειακή νόσο και πρόωρο θάνατο. Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη έχουν διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. ( Rafeghi et al 2011)

Οι δυο βασικοί τύποι του σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία και την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας είναι οι εξής:

1. Τύπος 1: Καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση της ινσουλίνης.

A. Ανοσολογικής αιτιολογίας

B. Ιδιοπαθής

2. Τύπος 2: Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική ένδεια ινσουλίνης μέχρι την κατ' εξοχήν διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης με μικρότερη ινσουλινοαντίσταση. (Ζαμπέλας 2007)

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία τα κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη είναι:

1. Ύπαρξη των κλασικών συμπτωμάτων του διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία, ανεξήγητη απώλεια βάρους) και επιπλέον τυχαία γλυκόζη πλάσματος (ανεξάρτητα από την ώρα του προηγούμενου γεύματος) >200mg/dl
2. Γλυκόζη νηστείας πλάσματος  $\geq 126$ mg/dl (νηστεία διάρκειας τουλάχιστον 8 ωρών)

3. Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη χορήγηση 75gr γλυκόζης  $\geq 200\text{mg/dl}$   
(Ζαμπέλας 2007)

Ο σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (IDDM) εμφανίζεται συνήθως σε άτομα μικρής ηλικίας και ορίζεται ως το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. ( Ζαμπέλας 2007)

Στον ιδιοπαθή σακχαρώδη διαβήτη η αιτιολογία δεν είναι σαφής, αφού δεν υπάρχουν ενδείξεις αυτοανοσίας. Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα ασιατικής ή αφρικανικής καταγωγής και παρουσιάζει σαφή κληρονομικότητα. ( Ζαμπέλας 2007)

Τα περισσότερα άτομα με IDDM έχουν φυσιολογικό βάρος ή χαμηλότερο. Τα συμπτώματα που συνήθως εμφανίζουν οι ασθενείς είναι υπογλυκαιμία, πολουρία, πολυδιψία (αυξημένη πρόσληψη υγρών), πολυφαγία (αυξημένη πρόσληψη τροφής) και απώλεια βάρους. (Moore 2005)

Η ιατρική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και τη χορήγηση ινσουλίνης. Ενώ, ακόμα πρέπει να υπάρχει συγχρονισμός μεταξύ του χρόνου λήψης της τροφής και του χρόνου δράσης της λαμβανόμενης ινσουλίνης. (Moore 2005)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ( NIDDM) εμφανίζεται συνήθως σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας και είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος διαβήτη. Αφορά άτομα με διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και τη συνύπαρξη άλλοτε άλλου βαθμού ινσουλινοαντίστασης. ( Ζαμπέλας 2007, Moore 2005)

Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αυξάνει ιδιαίτερα τον κίνδυνο για άλλες ασθένειες, που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ. Αν και η ηλικία δεν είναι ένας παράγοντας που μπορεί να τροποποιηθεί, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι επιλογές στον τρόπο ζωής μπορούν να αλλάξουν την εξέλιξη αυτής της ασθένειας. ( Pazdro & Burgess 2010)

Το 70-80% των ατόμων με NIDDM είναι παχύσαρκοι και έχουν συνήθως υψηλά επίπεδα ινσουλίνης. Επίσης έχουν και αντίσταση στην ινσουλίνη ή μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς σε αντίδραση στην ινσουλίνη. Τα κύρια συμπτώματα είναι

υπεργλυκαιμία, πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία, απώλεια βάρους και μερικές φορές δεν εμφανίζονται καν συμπτώματα. (Moore 2005, Ζαμπέλας 2007)

Η ιατρική αντιμετώπιση περιλαμβάνει σωματική άσκηση και κυρίως φαρμακευτική αγωγή (σουλφονουλορίες, μεγλιτινίδες, διγουανίδια, θειαζολιδινεδιόνες και αναστολείς των α-γλυκοσιδασών). Οι ασθενείς συνήθως μπορούν να επιβιώσουν χωρίς ενέσεις ινσουλίνης, παρ' όλα αυτά όμως κάποιοι έχουν την ανάγκη ινσουλίνης για τον επαρκή έλεγχο της υπεργλυκαιμίας. (Moore 2005, Ζαμπέλας 2007)

Ο διαβήτης ήταν και παραμένει μια ευρέως διαδεδομένη ασθένεια. Το 5% περίπου του συνολικού πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών και άλλων προηγμένων χωρών πάσχει σήμερα από διαβήτη. Αποτελεί την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου σε ασθενείς και μια από τις σπουδαιότερες αιτίες για την πρόκληση αναπηρίας λόγω των χρόνιων και σοβαρών επιπλοκών που προκαλεί. Η αυξημένη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα προκαλεί αυξημένο οξειδωτικό στρες που συμβάλει στην ανάπτυξη των επιπλοκών, που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη. (Παπανικολάου 2005, Pazdro & Burgess 2010)

Η έλλειψη της άσκησης, το κάπνισμα και η διατροφή που είναι πλούσια σε θερμίδες και φτωχή σε φρούτα και λαχανικά διευκολύνουν την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2. Τέτοιου είδους διατροφές έχουν συνήθως και χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών. Τα συμπληρώματα βιταμινών και πιο συγκεκριμένα της βιταμίνης E συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης του διαβήτη τύπου 2 από το National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I). (Halliwell 2002)

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί ανισορροπίες και παθολογικές αλλαγές σε διάφορους ιστούς. Όλοι οι τύποι του διαβήτη χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία και από ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροαγγειακών παθήσεων συμπεριλαμβανομένων του αμφιβληστροειδούς (αμφιβληστροειδοπάθεια), του σπειράματος (νεφροπάθεια) και των περιφερικών νεύρων (νευροπάθεια). Η τελευταία είναι η πιο συχνή πάθηση σε διαβητικούς ασθενείς. (Roldi et al 2009).

Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε πολλά συμπτώματα, όπως διαβητική εντεροπάθεια, δυσλειτουργία του ορθού, του πρωκτού και του οισοφάγου. Επίσης, άλλες συνέπειες είναι η αυξημένη συνολική έκταση του εντερικού τοιχώματος στο λεπτό έντερο, η υπερτροφία και η υπερπλασία του βλεννογόνου. (Roldi et al 2009)

Το σύνολο του γαστρεντερικού σωλήνα από τον οισοφάγο ως την ορθοπρωκτική περιοχή μπορεί να επηρεαστεί από το σακχαρώδη διαβήτη. Κοινές παθήσεις

περιλαμβάνουν την υπερπλασία και την υπερτροφία των επιθηλιακών κυττάρων, τα αυξημένα πεπτικά ένζυμα, την αυξημένη απορρόφηση σακχάρων, αμινοξέων και την αυξημένη ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Ο εντερικός βλεννογόνος είναι ευάλωτος στο οξειδωτικό στρες και στα αντιδραστικά είδη οξυγόνου που παράγονται κάτω από διάφορες συνθήκες, όπως ισχαιμία, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, χειρουργικό στρες και διαβήτη. (Shirpoor et al 2007)

Αν και η θεραπεία με χορήγηση ινσουλίνης είναι αποτελεσματική, υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν, όπως η βλάβη στην όραση, στη λειτουργία των νεφρών, στο κυκλοφορικό, στα περιφερικά νεύρα και στα δόντια. (Moore 2005)

Κλινικές μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση της βιταμίνη E στην πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη, στην ευαισθησία της ινσουλίνης, στο γλυκαιμικό έλεγχο και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Select Vitamins and minerals in the management of diabetes)

Εκτός των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της, η βιταμίνη E αφενός μειώνει την κυτταροτοξική δράση των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών και αφετέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία των συχνών επιπλοκών που επιφέρει ο σακχαρώδης διαβήτης, όπως είναι η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια (Select Vitamins and minerals in the management of diabetes, Lonn et al 2002, Khabaz et al 2009)

Οι συγκεντρώσεις της α-τοκοφερόλης είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη, όπως φάνηκε μετά από 7 χρόνια παρακολούθησης σε μη διαβητικούς άνδρες 50 χρονών στη Σουηδία. Κάποιες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σχέση μεταξύ του χαμηλού επιπέδου της βιταμίνης E και του αυξημένου κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2. Επιπλέον η συμπλήρωση με 600IU βιταμίνης E δεν έδειξε μείωση του κινδύνου στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (Pazdro & Burgess 2010)

Τέλος, η δόση της βιταμίνης παίζει σημαντικό ρόλο. Σε μια μετά- ανάλυση που περιελάμβανε 19 κλινικές μελέτες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις 9 έρευνες με υψηλές δόσεις βιταμίνης E ( $\geq 400$  IU/ ημέρα) οι ασθενείς με διαβήτη είχαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Έτσι, το συμπέρασμα είναι ότι δόσεις  $\geq 400$  IU/ ημέρα πρέπει να αποφεύγονται. (Doupis & Veves 2007)

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη σχετίζεται με τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης E. Τα άτομα με διαβήτη λόγω της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών και της υπογλυκαιμίας έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις σε αντιοξειδωτικά. Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ελαττώνει τους δείκτες του οξειδωτικού στρες. (Select Vitamins and minerals in the management of diabetes)

Ο διαβήτης συνοδεύεται από έντονο οξειδωτικό στρες και το ανθρώπινο σώμα παράγει συνεχώς ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ως αποτέλεσμα βιοχημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στα συστήματα του σώματος. Η βιταμίνη E σταματά την αλυσιδωτή αντίδραση, που προκαλείται, όταν τα αντιδραστικά είδη λιπιδίων κάνουν επίθεση στις μεμβράνες ή στις λιποπρωτεΐνες. (Halliwell 2002).

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι διαβητικοί και ειδικά εκείνοι που έχουν κακή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος έχουν αυξημένο οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα πολλές οξειδωτικές βλάβες, οι οποίες μπορούν εν μέρει να είναι συνέπεια της υπεργλυκαιμίας. Η αυξημένη υπεροξειδωση των λιπιδίων μπορεί να ανιχνευτεί κατά τα πρώτα στάδια του διαβήτη τύπου 2 και πριν εμφανιστούν οι επιπλοκές του. Ο Facchini και οι συνεργάτες του σχολίασαν ότι η υπεροξειδωση των λιπιδίων μπορεί να αυξηθεί στα άτομα που είναι ανθεκτικά στην ινσουλίνη πριν από την έναρξη του σακχαρώδη διαβήτη 2. (Halliwell 2002, Khabaz et al 2009 ).

Είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία πολλών ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Αυξημένο οξειδωτικό στρες έχει επίσης τεκμηριωθεί και στα άτομα με διαβήτη τύπου 1. Σε μια μελέτη έγινε αναφορά στο εξής γεγονός: ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, με πρόσληψη 100 IU / ημέρα συνθετικής α-τοκοφερόλης (ισοδύναμο με 45 mg RRR-α-τοκοφερόλη) για διάστημα ενός μηνός, παρουσίασαν βελτίωση τόσο στη γλυκόζη του αίματος όσο και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. (Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E).

Πολλοί επιστήμονες πιστεύουν ότι υπάρχει μια σύνδεση ανάμεσα στους υπέρβαρους και στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυτό ίσως θα μπορούσε να βρεθεί στην αναλογία των αντιοξειδωτικών με τις ελεύθερες ρίζες. Τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών είναι συνήθως χαμηλά στα υπέρβαρα άτομα, ενώ έρευνες δείχνουν ότι η παραγωγή των ελεύθερων ριζών μπορεί να αυξηθεί στα άτομα που έχουν παρά πολύ λίπος. Η ανεπιθύμητη αυτή αναλογία θέτει τα θεμέλια για μια σειρά από προβλήματα υγείας και μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Έτσι θα μπορούσε ένα καθημερινό συμπλήρωμα από αντιοξειδωτικά να βοηθήσει τα υπέρβαρα άτομα να αποφύγουν το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (Vitamin E & Diabetes: Discover the Antioxidant that helps ward off diabetes)

Παρά το γεγονός ότι στο πλάσμα ή στους ιστούς οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E δεν είναι πάντα χαμηλές σε διαβητικούς ασθενείς, τα συμπληρώματα της βιταμίνης E ενδέχεται να συμβάλουν στην αντιμετώπιση των αυξημένων οξειδωτικών συνθηκών που παρατηρούνται στο διαβήτη. Επομένως τα συμπληρώματα μπορούν να χρησιμεύσουν ως ένας επιπρόσθετος θεραπευτικός παράγοντας για την πρόληψη και τη θεραπεία ακόμα και των καρδιαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται άμεσα με το διαβήτη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τα συμπληρώματα της βιταμίνης E μείωσαν την ευαισθησία της LDL στην υπεροξειδωση. (Engelen et al 2000)

Στη μελέτη που ακολουθεί αξιολογήθηκε το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, εκτιμώντας την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την επίδραση της βιταμίνης E στο οξειδωτικό στρες και στις μεταβολικές παραμέτρους. Συνολικά 40 παιδιά (20 παιδιά με διαβήτη τύπου 1 και 20 υγιείς μάρτυρες) εξετάστηκαν στη μελέτη. Οι παράμετροι του οξειδωτικού στρες, μαλονδιαλδεύδη (MDA), αντιοξειδωτικά, ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), βιταμίνη E και μεταβολικοί παράμετροι μελετήθηκαν. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συμπλήρωμα 600mg/ημέρα βιταμίνης E για 3 μήνες. Μετά από τρεις μήνες συμπληρωμάτων όλοι οι παράμετροι που αναφέρονται ανωτέρω μελετήθηκαν και πάλι. Τα επίπεδα της ανηγμένης γλουταθειόνης και της βιταμίνης E ήταν χαμηλότερα, ενώ τα επίπεδα της μαλονδιαλδεύδης ήταν υψηλότερα στο διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Μετά τα συμπληρώματα της βιταμίνης E στους διαβητικούς ασθενείς υπήρξε μια σημαντική μείωση των επιπέδων της MDA και μια σημαντική αύξηση της GSH και της βιταμίνης E. Μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της MDA και της βιταμίνης E, μεταξύ της MDA και της GSH και μια θετική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης E και της GSH βρέθηκε. Ενώ, τέλος σημαντικές αλλαγές δεν παρατηρήθηκαν στις μεταβολικές παραμέτρους στο διαβήτη τύπου 1 μετά τα συμπληρώματα της βιταμίνης E. (Gupta et al 2011)

Η βιταμίνη E έχει επίσης προταθεί για την πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Πράγματι σε ζωικά μοντέλα μειώνει την υπεργλυκαιμία, που προκαλείται από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Τα επίπεδα της δ-ακετυλο-γλυκερόλης έχουν συσχετιστεί με ανωμαλίες στον αμφιβληστροειδή και στους νεφρικούς και αγγειακούς ιστούς στο διαβήτη. (Lonn et al 2002 )



Μια μελέτη έγινε για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιταμίνη E στην ομαλοποίηση της ροής του αίματος στον αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με 10 χρόνια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Έτσι, σε μια οκτάμηνη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo διασταυρούμενη μελέτη αξιολογήθηκαν 36 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 9 άτομα χωρίς διαβήτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία είτε να λάβουν 1800IU /ημέρα βιταμίνη E ή placebo για 4 μήνες και αυτό συνεχίστηκε μετά τη θεραπεία για 4 ακόμα μήνες. Τα επίπεδα της βιταμίνης E στον ορό ήταν σημαντικά αυξημένα τόσο στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και στα άτομα της ομάδας ελέγχου. Η αιμοσφαιρίνη A1c δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με τη βιταμίνη E. Η αρχική ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα. Μετά τη θεραπεία με τη βιταμίνη E στους διαβητικούς ασθενείς η ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή ήταν σημαντικά αυξημένη και ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των μη διαβητικών ατόμων. Έτσι, η από του στόματος θεραπεία με βιταμίνη E φάνηκε να είναι αποτελεσματική για την ομαλοποίηση των αιμοδυναμικών ανωμαλιών του αμφιβληστροειδούς. Αυτό υποδηλώνει ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E μπορεί να παρέχουν ένα πρόσθετο όφελος στη μείωση των κινδύνων για την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. (Bursell et al 1999).

Από διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχει βρεθεί ότι τα αιμοπετάλια των διαβητικών παρουσιάζουν αυξημένη τάση συγκόλλησης. Ακόμα παράγουν αυξημένα ποσά μιας αγγειοσυσπαστικής ουσίας (θρομβοξάνης A<sub>2</sub>), που είναι πιθανός διεγερτικός παράγοντας της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Θεωρείται, εξάλλου, πιθανόν, ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής μακρο-και μικροαγγειοπάθειας. ( Παλέτας 1991)

Επειδή τα αιμοπετάλια των διαβητικών περιέχουν μειωμένα ποσά βιταμίνης E, ο Karpen και οι συνεργάτες του χορήγησαν συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης E από το στόμα και παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της στα αιμοπετάλια και μείωση της παραγωγής της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο πιθανός μηχανισμός, της ανασταλτικής δράσης της βιταμίνης E στην παραγωγή θρομβοξάνης A<sub>2</sub> φαίνεται ότι είναι η αναστολή της απελευθέρωσης του αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης μέσω αναστολής της δράσης της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub>. Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρόμοια αρνητική συσχέτιση της βιταμίνης E, των αιμοπεταλίων και της παραγωγής θρομβοξάνης A<sub>2</sub>. (Παλέτας 1991)

Στην έρευνα των Collete et al αν και δεν βρέθηκαν μεταβολές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η χορήγηση της βιταμίνης E προκάλεσε μια μικρή, αλλά σημαντική μείωση στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στους διαβητικούς τύπου 1, ενώ στους φυσιολογικούς μάρτυρες δεν προκλήθηκε καμία επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. (Παλέτας 1991)

Η μελέτη που ακολουθεί έλεγξε την υπόθεση ότι ο *in vivo* σχηματισμός του F2-ισοπροστανίου, 8-ισοπροσταγλανδίνης (PG) F<sub>2α</sub>, ένα βιοενεργό προϊόν της υπεροξειδωσής του αραχιδονικού οξέος, ενισχύεται στο σακχαρώδη διαβήτη και συμβάλλει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. (Davi et al 1999)

Μελετήθηκαν 85 ασθενείς, μεταξύ Μαΐου 1995 και Δεκεμβρίου 1997, με σακχαρώδη διαβήτη εκ των οποίων οι 62 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και οι 23 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Επίσης μελετήθηκαν 62 και 23 υγιή άτομα με ηλικία και φύλο ανάλογο με των ατόμων που είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2, αντίστοιχα. Από τους 62 ασθενείς με NIDDM, 20 ασθενείς είχαν ένα ιστορικό ή μια θετική κλινική εξέταση για ενδείξεις μακροαγγειακών επιπλοκών, 12 ασθενείς είχαν σταθερή στηθάγχη ή είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και 8 είχαν περιφερική αγγειακή νόσο. Είκοσι τέσσερις ασθενείς είχαν υπέρταση (> 140/90 mm Hg), ενώ 26 ασθενείς είχαν υπερχοληστερολαιμία (> 240 mg / dL). Κατά τη στιγμή της μελέτης, 4 ασθενείς με διαβήτη NIDDM είχαν υποβληθεί σε θεραπεία μόνο με δίαιτα και 6 ασθενείς σε θεραπεία μόνο με ινσουλίνη, 43 ασθενείς σε θεραπεία με δίαιτα και υπογλυκαιμικούς παράγοντες (μετφορμίνη και / ή σουλφονουλινικές) και σε 9 ασθενείς που λάμβαναν υπογλυκαιμικούς παράγοντες προστέθηκε ινσουλίνη. (Davi et al 1999)

Κανένας από τους 23 ασθενείς IDDM δεν είχε ιστορικό ή θετική εξέταση για επιπλοκές των αγγείων. Εννέα ασθενείς ανέφεραν τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ μόνο ένας από τους ινσουλινοεξαρτώμενους ήταν υπέρτασικός. Κατά τη στιγμή της μελέτης, όλοι οι ασθενείς IDDM είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ινσουλίνη. Ασθενείς, που είχαν νεφρική ανεπάρκεια ή πρωτεϊνουρία, διαταραγμένη ηπατική λειτουργία ή έκαναν κατάχρηση αλκοόλ, αποκλείστηκαν. (Davi et al 1999)

Για να διερευνηθούν οι βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της παρέμβασης των αντιοξειδωτικών στην απέκκριση από τα ούρα της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> και της 11-δεϋδρο-θρομβοξάνης B<sub>2</sub> (TXM), δόθηκε βιταμίνη E σε 10 ασθενείς ( 6 γυναίκες και 4 άνδρες) 42 έως 69 ετών με NIDDM. Τους δόθηκαν 600mg/d, 1-α τοκοφερόλης (Evion) ημερησίως για

δύο εβδομάδες μετά την αρχική αξιολόγηση. Αυτή η δόση της βιταμίνης E είναι περίπου 60 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ημερήσια διατροφική δόση. (Davi et al 1999)

Η απέκκριση της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με NIDDM σε σχέση με την ηλικία των υγιών ατόμων και της TXM από τα ούρα ήταν πιο αυξημένη στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τα υγιή άτομα. Η ουρική έκκριση της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία σε σχέση με τους 26 ασθενείς NIDDM που δεν είχαν υπερχοληστερολαιμία. Παρομοίως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ουρική απέκκριση της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> μεταξύ των υπερτασικών και των νορμοτασικών ασθενών NIDDM, ούτε μεταξύ εκείνων που δεν είχαν μακροαγγειακές επιπλοκές. Ομοίως με τα προηγούμενα ευρήματα, NIDDM ασθενείς είχαν σημαντικά αυξημένη απέκκριση TXM σε σχέση με αυτή των ατόμων ελέγχου. Μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ TXM και 8-iso-PGF<sub>2α</sub> στην απέκκριση σε ασθενείς με NIDDM. Η ουρική απέκκριση της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> αυξήθηκε επίσης στην ομάδα των ασθενών με IDDM σε σχέση με την ηλικία των ατόμων στην ομάδα ελέγχου. (Davi et al 1999)

Είκοσι ένας ασθενείς με NIDDM, οι οποίοι δεν είχαν επιτύχει επαρκή μεταβολικό έλεγχο (γλυκόζη νηστείας στο αίμα >200 mg/dL και της HbA1c >9%) παρά τη θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία, υποβλήθηκαν σε εντατική παρακολούθηση και θεραπεία για 4 εβδομάδες και δείγματα αίματος και ούρων λήφθηκαν πριν και μετά από το βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο. Στο τέλος αυτής της περιόδου η HbA1c μειώθηκε από 9,9 ± 1,3% σε 7,5 ± 1,0% καθώς και η γλυκόζη νηστείας στο αίμα μειώθηκε σημαντικά από 306 ± 118 σε 159 ± 47 mg / dL. Η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου συσχετίστηκε με μια στατιστικά σημαντική μείωση στην απέκκριση τόσο της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> όσο και της TXM (Davi et al 1999)

Τέλος, εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της βιταμίνης E (600mg/ημέρα για 2 εβδομάδες) για την ουρική έκκριση της 8-iso-PGF<sub>2α</sub> και της TXM για τον έλεγχο της υπόθεσης μιας σχέσης αιτίου-αιτιατού μεταξύ της αυξημένης υπεροξειδωσής των λιπιδίων και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο NIDDM. Τα συμπληρώματα της βιταμίνης E συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της βιταμίνης E στο πλάσμα, στην περιεκτικότητα της LDL σε βιταμίνη E και στο χρόνο υστέρησης για την οξειδωσής της LDL. Τα συμπληρώματα της βιταμίνης E συσχετίστηκαν με μια στατιστικά σημαντική μείωση στην ουρική 8-iso-PGF<sub>2α</sub> και TXM, κατά 37% και 43%, αντίστοιχα.

Μεμονωμένες τιμές από 8-iso-PGF<sub>2α</sub> έπεσαν εντός του φυσιολογικού εύρους σε όλους τους ασθενείς με NIDDM που λάμβαναν θεραπεία με βιταμίνη E. (Davi et al 1999)

Υπάρχει μια καθιερωμένη σύνδεση του σακχαρώδη διαβήτη με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, των θρομβοεμβολικών επιπλοκών και με την εμφάνιση των διαταραχών σε μικροαγγεία. Ωστόσο, ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την επιτάχυνση της αθηρογένεσης παραμένει ασαφής. (Davi et al 1999)

Στους διαβητικούς ασθενείς, ο κίνδυνος της αθηροσκλήρωσης είναι 3 έως 4 φορές υψηλότερος σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από μια ομαδοποίηση των παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία στους ασθενείς αυτούς και από τις άμεσες συνέπειες της υπεργλυκαιμίας και της γλυκοζυλίωσης, που ευνοούν την οξειδωση και την τροποποίηση των σωματιδίων LDL και κατά συνέπεια την επιτάχυνση της ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης. (Engelen et al 2000)

Ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι ο γρήγορος ρυθμός της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με την αύξηση της LDL μικρής πυκνότητας (DLDL) στο πλάσμα. Η DLDL μπορεί να εισέλθει πιο εύκολα στα τοιχώματα της αρτηρίας, τα οποία εκτίθενται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες. Επιπλέον η DLDL οξειδώνεται πιο εύκολα σε σχέση με την LDL μεγάλης πυκνότητας (BLDL). Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η DLDL συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. (Reaven et al 1995)

Η βιταμίνη E έχει συσχετιστεί με μειωμένη συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου και σε άτομα χωρίς διαβήτη και αυτό συμβαίνει επειδή, ίσως μειώνει την οξειδωση της LDL, τις ελεύθερες ρίζες και την C πρωτεϊνική κινάση. Όμως, οι επιδράσεις των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E στους παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με διαβήτη είναι αμφιλεγόμενη. (Select Vitamins and minerals in the management of diabetes, Skyrme 2000)

Κάποιες πειραματικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E μπορούν να βελτιώσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία και διαβήτη. (Skyrme 2000)

Σε μια έρευνα που εγκρίθηκε από την Human Research Ethics Committee του Monash Medical Centre, συμμετείχαν 41 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οι

οποίοι δεν έπαιρναν οποιαδήποτε αγγειοδραστικά φάρμακα. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ινσουλίνη  $70 \pm 27U$ . Η διάρκεια της ασθένειας ήταν κατά μέσο όρο  $110 \pm 75$  μήνες και κανένας από τους διαβητικούς δεν είχε κλινικές ενδείξεις υπέρτασης, αμφιβληστροειδοπάθειας ή νευροπάθειας καθώς και τα ποσοστά απέκκρισης λευκωματίνης ήταν κανονικά. Τα 41 άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 1000 IU της βιταμίνης E/ημέρα (all-rac- α τοκοφερόλη) για τρεις μήνες ή placebo. Είκοσι ένα άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν placebo και 20 σε ενεργή θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν σημειώθηκε κάποια διαφορά στη μέση τιμή των επιπέδων των λιπιδίων της διαβητικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου, αν και 6 από αυτά τα άτομα είχαν ένα επίπεδο χοληστερόλης  $> 5,5\text{mmol/liter}$ , αλλά δεν ήταν σε υπολιπιδαιμική θεραπεία (ίσος αριθμός στο placebo και στην ομάδα της βιταμίνης E). Μετά την ενεργό θεραπεία τα επίπεδα της βιταμίνης E στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 105%, από  $19,7 \pm 1,4$  έως  $40,3 \pm 3,9$   $\mu\text{mol/liter}$ . Αυτό συνοδεύτηκε από μια αύξηση 127% στην περιεκτικότητα της LDL σε βιταμίνη E. Τα συμπληρώματα της βιταμίνης E δεν επηρέασαν τα λιπίδια ή τις γλυκαιμικές μεταβλητές. Επίσης διαπιστώθηκε μια βελτίωση στην αγγειοδιαστολή στα άτομα που έπαιρναν βιταμίνη E. Τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες, ενώ η συστηματική αρτηριακή συμμόρφωση δεν επηρεάστηκε από τη βιταμίνη E. (Skyrme 2000)

Σε μια άλλη μελέτη που έγινε από τη HOPE συμμετείχαν 3654 άτομα με διαβήτη τύπου 2, που είχαν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65,4 ετών (1358 ήταν γυναίκες) και οι 2511 είχαν ιστορικό με καρδιαγγειακές παθήσεις ή με σακχαρώδη διαβήτη και με τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Στα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν η πρωτεϊνουρία, η διαβητική νεφροπάθεια, η κρεατινίνη ορού  $> 200$   $\mu\text{mol/l}$ , το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή γνωστό χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ( $< 40\%$ ), η υπερκαλιαιμία, η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ασταθής στηθάγχη ή το εγκεφαλικό επεισόδιο εντός ενός μηνός πριν από την εγγραφή στη μελέτη καθώς και η χρήση βιταμίνης E ή η δυσανεξία σ' αυτή ή ACE αναστολείς. Τα άτομα έπαιρναν μέχρι και 400IU βιταμίνης E ή placebo και 10mg ραμιπρίλης ή placebo μια φορά την ημέρα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,5 χρόνια. Τα επίπεδα της βιταμίνης E στο πλάσμα ήταν παρόμοια κατά την έναρξη της μελέτης (  $28,1 \pm 9,7\text{mmol/l}$  στην ομάδα της βιταμίνης E και  $29,8 \pm 15,2\text{mmol/l}$  στην ομάδα του placebo.) Δύο χρόνια μετά τα

επίπεδά της αυξηθήκαν στην ομάδα της βιταμίνης E ( $48,7 \pm 17,6 \text{ mmol/l}$ ), ενώ στην ομάδα του placebo έμειναν σχεδόν αμετάβλητα ( $30,4 \pm 21,1 \text{ mmol/l}$ ). (Lonn et al 2002)

Επιπλέον δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις ομάδες μελέτης στο ποσοστό θανάτου από εγκεφαλικά επεισόδια και από καρδιαγγειακά αίτια. Ο λόγος της λευκωματίνης/κρεατινίνης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη και κατά το τέλος της μελέτης. Από όλα τα άτομα που λάμβαναν βιταμίνη E τα 146 ανέπτυξαν νεφροπάθεια, ενώ στην ομάδα του placebo 131 ανέπτυξαν νεφροπάθεια. Στο τέλος της μελέτης η κρεατινίνη ορού αυξήθηκε κατά  $1,92 \text{ } \mu\text{mol/l}$  στην ομάδα της βιταμίνης E σε σύγκριση με την αρχική τιμή και κατά  $3,39 \text{ } \mu\text{mol/l}$  στην ομάδα του placebo. Η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αυξήθηκε στην ομάδα της βιταμίνης E κατά 1,96% υψηλότερα από το ανώτατο φυσιολογικό όριο και 2% στην ομάδα του placebo σε 1 έτος. Ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο για υπεργλυκαιμία ήταν 76 άτομα στην ομάδα της βιταμίνης E καθώς και στην ομάδα του placebo, ενώ για υπογλυκαιμία οδηγήθηκαν στο νοσοκομείο 26 άτομα από την ομάδα της βιταμίνης E και 37 από την ομάδα του placebo. Τέλος η διαβητική κετοξέωση εμφανίστηκε σε 8 άτομα από την ομάδα της βιταμίνης E και σε 4 άτομα από την ομάδα του placebo. (Lonn et al 2002)

Σε μια έρευνα που έγινε σε 3.577 άτομα με διαβήτη δεν διαπιστώθηκε η ευεργετική δράση της βιταμίνης E στα καρδιαγγειακά. Σε μερικές μελέτες έχουν βρεθεί θετικές επιπτώσεις στα επίπεδα των λιπιδίων ή στην οξειδωσή τους, ενώ άλλες μελέτες δεν έδειξαν κάτι παρόμοιο. (Select Vitamins and minerals in the management of diabetes)

Υπάρχουν μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τις πιθανές επιδράσεις της βιταμίνης E στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος. Μια τέτοια μελέτη πραγματοποίησε ο Galzerano D και οι συνεργάτες του σε ηλικιωμένους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μελετήθηκαν 25 διαβητικοί ηλικιωμένοι, ελαφρώς υπέρβαροι, και απαλλαγμένοι από μακρο και μικροαγγειακές παθήσεις. Η νεφρική λειτουργία τους ήταν φυσιολογική και η διάρκεια του διαβήτη ήταν  $8,4 \pm 0,3$  έτη. Η φαρμακευτική αγωγή περιελάμβανε γλιπιζίδη, τολβουταμίδη και γλιβουρίδη, ενώ η διατροφή τους είχε τουλάχιστον 250g/ημέρα υδατάνθρακες και  $14,1 \pm 0,6 \text{ mg/ημέρα}$  βιταμίνης E. (Galzerano et al 1993)

Σ' αυτή τη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη όλοι οι ασθενείς έλαβαν 900mg/ημέρα βιταμίνης E (d-α-τοκοφερόλη) ή placebo. Από τους 25 ασθενείς, οι 13 ξεκίνησαν με το placebo, ενώ οι υπόλοιποι με τη βιταμίνη E. Κάθε περίοδος θεραπείας

(placebo ή βιταμίνη E) διήρκησε 3 μήνες και μια περίοδος έκπλυσης 30 ημερών διαχώριζε κάθε περίοδο θεραπείας. Μετά από ολονύκτια τουλάχιστον 12ωρη νηστεία στο τέλος της παρακολούθησης και της περιόδου θεραπείας έλαβαν δείγματα αίματος από τους ασθενείς για να γίνει ο προσδιορισμός της γλυκόζης του πλάσματος, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της απολιποπρωτεΐνης A και της απολιποπρωτεΐνης B. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα άτομα που έπαιρναν placebo δεν παρατηρηθήκαν σημαντικές αλλαγές σε οποιεσδήποτε από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν, ενώ η βιταμίνη E μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, τα τριγλυκερίδια, την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη, την απολιποπρωτεΐνη B και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Επιπλέον, η καθημερινή χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E αύξησε τα επίπεδά της στο πλάσμα και μείωσε την παραγωγή οξυγόνου στο πλάσμα καθώς και την αναλογία της οξειδωμένης γλουταθειόνης/ γλουταθειόνης (GSSG/ GSH) . Ακόμα μειώθηκαν τα επίπεδα της HbA<sub>1</sub> μετά τη χορήγηση της βιταμίνης E. Τέλος τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας πλάσματος, αλλά όχι τα επίπεδα της ινσουλίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα μετά τη χορήγηση βιταμίνης E. (Galzerano et al 1993)

Πίνακας 3.3 Τιμές της βιταμίνης E στο πλάσμα, της αναλογίας GSSG/GSH, της HbA<sub>1</sub>, της γλυκόζης, των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της HDL, της αναλογίας LDL/HDL, της απολιποπρωτεΐνης A και της απολιποπρωτεΐνης B.

	Αρχικά	Μετά το placebo	Μετά την βιταμίνη E
Βιταμίνη E (μg/ml)	7,0±0,6	7,3±0,4	35,4±0,5
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> (μmolX min)	0,44±0,09	0,46±0,08	0,19±0,10
GSSG- GSH*	1,16±0,08	1,18±0,07	0,70±0,09
HbA <sub>1</sub> %	7,7±0,5	7,8±0,3	7,1±0,5
Γλυκόζη (Mm)	8,2±0,4	8,3±0,3	7,5±0,2
Τριγλυκερίδια (Mm)	2,24±0,06	2,27±0,08	1,67±0,09
Ολική χοληστερόλη	6,72±0,07	6,74±0,09	5,50±0,10
LDL χοληστερόλη	4,76±0,12	4,73±0,11	3,67±0,07

(Mm)			
HDL χοληστερόλη (Mm)	1,17±0,07	1,16±0,08	1,19±0,07
LDL/HDL	4,07±0,07	4,07±0,05	3,08±0,06
Απολιποπρωτεΐ-νη A (g/L)	2,2±0,4	2,1±0,2	2,0±0,1
Απολιποπρωτεΐ-νη B (g/L)	1,8±0,4	1,7±0,3	1,0±0,1

Πηγή: Galzerano D et al 1993

\* GSSG/GSH: οξειδωμένη γλουταθειόνη/ γλουταθειόνη

Στην έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2000 από ένα αμερικάνικο περιοδικό πήραν μέρος 44 μεσήλικες, μεταβολικά καλά ελεγχόμενοι ασθενείς, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η λιπιδαιμία και η πίεση του αίματος ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Τα άτομα χωρίστηκαν σε 2 ομάδες με διπλό-τυφλό τρόπο. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η πρόσληψη φαρμάκων που παρεμβαίνουν στην αντιοξειδωτική κατάσταση. Η μία ομάδα έλαβε 250IU (168mg) RRR-α-τοκοφερόλης μαζί με τα γεύματα για 1 χρόνο. Η άλλη ομάδα έλαβε placebo (280mg ελαίου σόγιας που περιέχει 0,25mg τοκοφερόλης ανά κάψουλα) για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια 250IU (168mg) RRR-α-τοκοφερόλης 3 φορές την ημέρα για 6 μήνες επιπλέον. (Engelen et al 2000)

Όλοι οι ασθενείς ακολουθούσαν μια τυπική διατροφή για διαβητικούς, που περιείχε 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 30% λίπος. Αυτή η διατροφή εξασφάλιζε μια ημερήσια πρόσληψη  $\geq 3$ mg βιταμίνη E, 3000mg βιταμίνης A, 150mg βιταμίνης C και 26mg φλαβονοειδή. ( Engelen et al 2000)

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αρχικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης E δεν σχετίζονταν με τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων, το BMI, τη δόση ινσουλίνης, το γλυκαιμικό έλεγχο (γλυκόζη αίματος νηστείας, ημερήσια δόση ινσουλίνης και HbA1c) ή με άλλες βιοχημικές και κλινικές μεταβλητές που ερευνήθηκαν. Στην ομάδα της βιταμίνης E, οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E στον ορό αυξήθηκαν από  $36,9 \pm 10,9$   $\mu\text{mol/l}$ , που ήταν αρχικά, σε  $66,4 \pm 18,3$   $\mu\text{mol/l}$  ύστερα από 3 μήνες. Μετά από 6, 9 και 12 μήνες συνεχούς συμπλήρωσης με βιταμίνη E, οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E στον ορό δεν αυξήθηκαν περαιτέρω. Αυτό σημαίνει ότι η ικανότητα μεταφοράς της βιταμίνης E στον



ορό ήταν ήδη κορεσμένη μετά από 3 μήνες με συμπληρώματα. Στην ομάδα του placebo η βιταμίνη E στον ορό παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της μελέτης. Ωστόσο, 3 μήνες μετά τα συμπληρώματα άρχισαν οι συγκεντρώσεις της στον ορό να διπλασιάζονται και στη συνέχεια να παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης περιόδου των συμπληρωμάτων. Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E στον ορό επανήλθαν στις τιμές αναφοράς μετά τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E που έληξε. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις συνήθεις βιοχημικές τιμές αίματος, στα αντιοξειδωτικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων (γλουταθειόνη και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) ή στο λιπιδαιμικό προφίλ σε καμία από τις 2 ομάδες. Ομοίως δεν υπήρχαν σημαντικές εξελίξεις για την HbA1c, το BMI, τη δόση της ινσουλίνης ή την πίεση του αίματος και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η in vitro υπεροξειδωση της LDL και της VLDL μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E, αλλά όχι κατά τη χορήγηση του placebo. (Engelen et al 2000)

Στην Καλιφόρνια και πιο συγκεκριμένα στο Σαν Ντιέγκο έγινε μια έρευνα, στην οποία συμμετείχαν 21 άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 50-70 ετών, οι οποίοι λάμβαναν γλιπιζίδη ή γλιβουρίδη για τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης. Δεν υπήρχαν άτομα που λάμβαναν υπολιπιδαιμικά φάρμακα ή αντιοξειδωτικά ή που ήταν καπνιστές. Η διάρκεια της νόσου ήταν κατά μέσο όρο  $8,4 \pm 6,0$  χρόνια. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συμπληρώματα βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) 1600IU/ημέρα (n=10) ή placebo (n=11) για 10 εβδομάδες μετά από μια περίοδο 4 εβδομάδων με το placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 2 άτομα από τα 21, που συμμετείχαν, ανέπτυξαν κάποια προβλήματα, τα οποία οδήγησαν σε παροδική υπογλυκαιμία. Τα επίπεδα της βιταμίνης E στην LDL αυξήθηκαν σημαντικά ( $17,2 \pm 4,5$  και  $17,0 \pm 8,1$   $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) στα άτομα που έπαιρναν συμπληρώματα της βιταμίνης E, ενώ τα επίπεδα της βιταμίνης E στα άτομα που έπαιρναν placebo παρέμειναν αμετάβλητα. Επίσης η βιταμίνη E μείωσε την ευαισθησία της LDL στην οξείδωση σε σχέση με το placebo, ενώ ο γλυκαιμικός δείκτης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά και στις 2 ομάδες. Τέλος η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης, των γλυκοζυλιωμένων ολικών πρωτεϊνών του πλάσματος και της γλυκοζυλιωμένης LDL έμεινε αμετάβλητη στην ομάδα της βιταμίνης E. (Reaven et al 1995)

Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι δύο από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών του διαβήτη. Στη μελέτη που ακολουθεί εξετάστηκε κατά πόσο η συμπλήρωση με μία μικρή δόση βιταμίνης E δεν είχε καμία επίδραση στη γλυκόζη του αίματος, στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, στα τριγλυκερίδια και στα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Τριάντα πέντε άτομα με διαβήτη τύπου 1, συμπληρώθηκαν είτε με κάψουλες DL-α-τοκοφερόλης 100IU/ημέρα από το στόμα ή placebo για 3 μήνες, σε μια διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή. Τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (μέση τιμή  $\pm$  πρότυπο σφάλμα μέσου όρου) ήταν  $11.5 \pm 0.4$  και  $12.8 \pm 0.9\%$  ( $p < 0,05$ ), η γλυκόζη  $8.8 \pm 1.2$  και  $11.6 \pm 1.3$  mM και τα τριγλυκερίδια  $2.2 \pm 0.2$  και  $2.9 \pm 0.3$  mM ( $p < 0,03$ ) μετά και πριν από συμπληρώματα. Δεν υπήρχαν διαφορές στις παραμέτρους αυτές μετά τη συμπλήρωση με το placebo. Επίσης δεν υπήρχε καμία επίδραση στα ερυθρά αιμοσφαίρια, στον αιματοκρίτη και στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά τη συμπλήρωση της βιταμίνης E ή του placebo. Δεν υπήρχαν διαφορές στις ηλικίες και τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ των ομάδων του placebo και της βιταμίνης E. (Jain et al 1996)

Έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια χορήγηση βιταμίνης E ως αντιοξειδωτικός παράγοντας ενισχύει τις συγκεντρώσεις της γλουταθειόνης στο πλάσμα και στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς επίσης ότι βελτιώνει το μεταβολισμό της μη οξειδωτικής γλυκόζης σε άτομα με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. (Paolisso et al 1994)

Με βάση αυτά τα στοιχεία η συγκεκριμένη μελέτη διερεύνησε τη σχέση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις της βιταμίνης E στο πλάσμα και τη δράση της ινσουλίνης σε ηλικιωμένα άτομα. Στην έρευνα αυτή πήραν μέρος 20 ηλικιωμένοι ( $77 \pm 0,4$  χρονών, 11 άνδρες και 9 γυναίκες), με δείκτη μάζας σώματος  $26,4 \pm 0,51$  και φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Κανένα από τα υγιή άτομα δεν είχε οικογενειακό ιστορικό για διαβήτη ή δεν είχαν λάβει φάρμακα για  $\geq 3$  εβδομάδες πριν από τις εξετάσεις. Η διατροφή όλων των ατόμων περιελάμβανε  $\geq 250$ gr υδατανθράκων/ ημέρα και  $13.8 \pm 0,6$ mg βιταμίνης E κάθε ημέρα. Στη διασταυρούμενη, τυχαιοποιημένη και διπλή-τυφλή μελέτη κάθε ασθενής τέθηκε υπό παρακολούθηση για περίπου 4 εβδομάδες πριν κληθεί να λάβει placebo ή 900mg/ημέρα βιταμίνης E(d-α-τοκοφερόλη). Δέκα ασθενείς ξεκίνησαν λαμβάνοντας το placebo, ενώ οι υπόλοιποι ξεκίνησαν με βιταμίνη E. Κάθε περίοδος θεραπείας κράτησε 3 μήνες και μια περίοδος έκπλυσης 30 ημερών διαχώριζε την κάθε περίοδο θεραπείας. Στο τέλος της περιόδου αναφοράς και της κάθε περιόδου θεραπείας μετά από ολονύκτια 12ωρη νηστεία δείγματα αίματος λήφθηκαν για τον προσδιορισμό της γλυκόζης του πλάσματος, της

ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της ολικής και της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL), της απολιποπρωτεΐνης A και της απολιποπρωτεΐνης B. (Paolisso et al 1994).

Στο τέλος της βασικής περιόδου όλοι οι ασθενείς είχαν μια φυσιολογική ανοχή της γλυκόζης (στα 120 min η συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα ήταν  $6,9 \pm 0,5$  mmol/l). Οι ανθρωπομετρικοί δείκτες δεν άλλαξαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μετά τη χορήγηση της βιταμίνης E οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα αυξήθηκαν ( $26,5 \pm 1,6$  έναντι  $81,4 \pm 4,7$  μmol/L), ενώ οι συγκεντρώσεις του οξυγόνου στο πλάσμα ( $0,26 \pm 0,05$  έναντι  $0,16 \pm 0,06$  μmol/min) και η αναλογία GSSG/GSH ( $0,89 \pm 0,07$  έναντι  $0,62 \pm 0,05$ ) μειώθηκαν. Ακόμα δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες λόγω της χρόνιας χορήγησης της βιταμίνης E. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης της ινσουλίνης η γλυκόζη του πλάσματος και η ινσουλίνη δεν είχαν σημαντικές διαφορές μετά από τη χορήγηση του placebo και της βιταμίνης E. Η διεγερόμενη από την ινσουλίνη διάθεση της γλυκόζης σ' ολόκληρο το σώμα ( $18,4 \pm 0,5$  έναντι  $26,1 \pm 0,6$  μmol·min/kg άλιπης μάζας σώματος) ήταν σημαντικά ενισχυμένη μετά από το ημερήσιο συμπλήρωμα της βιταμίνης E. Ωστόσο, η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της μη οξειδωμένης γλυκόζης ήταν μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση της βιταμίνης E σε σύγκριση με το placebo. Επιπλέον μετά τη χορήγηση της βιταμίνης E οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων μειώθηκαν σημαντικά, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα κλάσματα της χοληστερόλης πλάσματος και στις συγκεντρώσεις απολιποπρωτεΐνης A και B. (Paolisso et al 1994).

Έχει αποδειχτεί ότι οι αλλαγές στην αναλογία της GSSG προς τη GSH στο πλάσμα μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση των β-κυττάρων στη γλυκόζη και ότι οι υψηλές δόσεις της βιταμίνης E από το στόμα ενισχύουν τις συγκεντρώσεις της GSH στο πλάσμα και των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε κουνέλια και σε ανθρώπους. ( Paolisso et al 1993)

Σε μια έρευνα πήραν μέρος 10 υγιή άτομα, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, τα οποία αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου και 15 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Και οι δύο ομάδες ήταν της ίδιας ηλικίας, η αναλογία φύλου 5 άνδρες, 5 γυναίκες vs 8 ανδρών και επτά γυναικών. Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν  $26,1 \pm 0,3$  vs  $26 \pm 0,4$  kg/m, η άλιπη μάζα σώματος  $63,4 \pm 0,7$  vs  $63 \pm 0,5$  kg. Η μέση αρτηριακή πίεση του αίματος  $98 \pm 5$  vs  $99 \pm 4$  mmHg, ενώ υπήρχε καθιστικός τρόπος ζωής. Κανένα από τα άτομα της ομάδας ελέγχου δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό διαβήτη ή δεν λάμβαναν φάρμακα για 3 εβδομάδες πριν από τις εξετάσεις. Οι διαβητικοί ασθενείς είχαν αμφιβληστροειδοπάθεια,

φυσιολογική νεφρική λειτουργία και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν  $6,3 \pm 0,2$  χρόνια. Η διατροφή τους περιελάμβανε 250g/ημέρα υδατάνθρακες και  $13,3 \pm 0,4$ mg/ημέρα βιταμίνης E. Τα άτομα κλήθηκαν να λάβουν 900mg/ημέρα βιταμίνης E (dl-α-τοκοφερόλη) ή placebo. (Paolisso et al 1993)

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πριν τη χορήγηση της βιταμίνης E στους διαβητικούς οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες, ενώ αυτές αυξήθηκαν κατά 1% μετά τα συμπληρώματα, παρόμοιες με εκείνες της ομάδας ελέγχου, αλλά υπήρχε μια μεγαλύτερη μείωση στην παραγωγή του οξυγόνου, στην αναλογία GSSG/GSH και στις συγκεντρώσεις της HbA1c καθώς και μια αύξηση στο σύνολο της διάθεσης της γλυκόζης στο σώμα και του μεταβολισμού της μη οξειδωμένης γλυκόζης. (Paolisso et al 1993)

Σε μια μελέτη που έγινε για να αναγνωριστούν οι επιδράσεις της βιταμίνης E στις μεταβολικές αντιδράσεις που συμβαίνουν στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, πήραν μέρος 31 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ηλικία τους ήταν από 30 έως 70 ετών, με σάκχαρο νηστείας 140-200mg/dl, η τιμή της γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα ήταν 250mg/dl, τα τριγλυκερίδια < 400mg/dl, η ολική χοληστερόλη  $\leq 300$ mg/dl και είχαν ήπια υπέρταση. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: Άτομα με χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, άτομα που κάπνιζαν, όπως επίσης και άτομα που είχαν στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, διαβητικές επιπλοκές, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ιστορικό με καρδιαγγειακά, πνευμονική λοίμωξη, χρόνια ηπατική νόσο, εγκυμοσύνη, γαλουχία και τέλος άτομα που έκαναν θεραπεία με αντιφλεγμονώδη ή άλλα φάρμακα εκτός από υπογλυκαιμικούς παράγοντες. (Khabaz et al 2009)

Οι συμμετέχοντες λάμβαναν δυο φορές την μέρα για 3 μήνες 400 IU βιταμίνης E και τα αποτελέσματα της έρευνας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3.4: Μεταβλητές πριν και μετά τη βιταμίνη E

	ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ E	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ E
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	29,3±4,26	29,22 ± 04,39
Επίπεδα σακχάρου στο	162,58±18,7	160,51 ± 43,86

αίμα (mg/dl)		
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	9,61±1,80	10,09 ± 2,13
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	240,09±55,77	223,45 ± 75,92
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	200,54±33,71	198,87 ± 43,79
LDL(mg/dl)	105,87±33,18	114,82 ± 43,38
HDL(mg/dl)	47,63±16,58	41,43 ± 9,56
Συστολική πίεση (mmHg)	134,51 ± 15,98	132,58 ± 15,43
Διαστολική Πίεση (mmHg)	82,41 ± 6,93	81,29 ± 8,36
Ινσουλίνη Νηστείας (μIU/ml)	15,23 ± 11,41	10,78 ± 6,85
HOMA*	107,18±77,96	85,49±86,37

\*HOMA: Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης-δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη

Πηγή Khabaz et al 2009

Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση (NEG) πολλών πρωτεϊνών, εμφανίζεται στο σακχαρώδη διαβήτη και έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές στους ιστούς των διαβητικών. Η συγκεκριμένη μελέτη είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E στην ασταθή, αλλά και στην σταθερή γλυκοζυλίωση in vivo σε διαβητικούς ασθενείς. (Ceriello et al 1991)

Στην έρευνα συμμετείχαν 30 διαβητικοί ασθενείς, που χρειάζονταν ινσουλinoθεραπεία και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες της ίδιας ηλικίας, της ίδιας διάρκειας της νόσου και του ίδιου μεταβολικού ελέγχου. Κανένα άλλο φάρμακο εκτός από την ινσουλίνη δεν επιτρεπόταν. Όλοι οι ασθενείς κληθήκαν να διατηρήσουν το βάρος τους και να μην

τροποποιήσουν τις δόσεις της ινσουλίνης σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η διατροφή τους περιείχε τουλάχιστον 200gr υδατάνθρακες ( 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνη και 30% λίπος). Στις 2 ομάδες των διαβητικών ασθενών δόθηκαν 600 και 1200mg/ημέρα βιταμίνης E, αντίστοιχα, ενώ η τρίτη ομάδα έπαιρνε placebo και χρησίμευε ως ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς παρατηρήθηκαν σε εβδομαδιαία βάση και η μεταβολική αξιολόγηση έγινε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι γλυκαιμικοί δείκτες (γλυκόζη πλάσματος νηστείας και μέσα ημερήσια επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, που υπολογίζονται ως ο μέσος όρος των τιμών γλυκόζης πριν και μετά τα γεύματα) καθώς και οι δείκτες γλυκοζυλίωσης (ασταθής και σταθερή HbA1 και γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες) μετρήθηκαν αρχικά και μετά από 1 και 2 μήνες θεραπείας. (Ceriello A et al 1991)

Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E στον ορό αυξήθηκαν σημαντικά μετά από 1 μήνα θεραπείας με βιταμίνη E και ήταν παρόμοιες μετά από 2 μήνες. Οι διαβητικοί ασθενείς που λάμβαναν 1200mg/ημέρα βιταμίνης E είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις αυτής στον ορό σε σύγκριση με τα άτομα που έπαιρναν 600mg/ημέρα. Επίσης δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και στη μέση ημερήσια γλυκόζη πλάσματος. Μετά από 1 μήνα με τη θεραπεία της βιταμίνης E, η ασταθής HbA1 μειώθηκε. Ομοίως και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης ήταν σημαντικά μειωμένα. Η σταθερή HbA1 ήταν σημαντικά μειωμένη μετά από 2 μήνες θεραπείας μόνο. Μια σημαντική διαφορά βρέθηκε επίσης τόσο στη γλυκόζη νηστείας όσο και στην ασταθή και σταθερή γλυκοζυλιωμένη HbA1, όπως και στις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες, μεταξύ των δύο ομάδων των διαβητικών ασθενών με τις δύο δόσεις της βιταμίνης E. Οι διαβητικοί ασθενείς που λάμβαναν υψηλότερη δόση βιταμίνης E έδειξαν τη μεγαλύτερη μείωση, ενώ καμία σημαντική αλλαγή σε αυτές τις παραμέτρους δεν παρατηρήθηκε στους διαβητικούς ασθενείς με το placebo. (Ceriello et al 1991)

### **3.7 Πρόληψη- θεραπεία άνοιας**

Η άνοια είναι ένα επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πολλά γνωστικά ελλείμματα, στα οποία περιλαμβάνεται η διαταραχή της βραχυπρόθεσμης μνήμης και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Αφασία: Διαταραχή της γλώσσας. Παρατηρούνται κυρίως προβλήματα στην ονοματολογία και στην ανεύρεση της σωστής λέξης.
- Απραξία : Διαταραχή της κινητικής μνήμης. Για παράδειγμα, μπορεί ο ασθενής να εμφανίσει δυσκολίες στην ένδυση.
- Αγνωσία : Διαταραχή της αισθητικής μνήμης. Υπάρχει κυρίως διαταραχή των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων και της αναγνώρισης.
- Διαταραχή της αφηρημένης σκέψης ή των εκτελεστικών λειτουργιών: Ελλείμματα στο σχεδιασμό και την οργάνωση.

Για να διαγνωστεί ένα άτομο με άνοια θα πρέπει τα ελλείμματα να είναι τέτοιας έκτασης ώστε να προκαλούν έκπτωση στην κοινωνική ή επαγγελματική λειτουργικότητά του και δεν πρέπει να οφείλονται σε κάποια άλλη σωματική ή ψυχική πάθηση. (Runge & Greganti, 2006)

Ένα από τα συμπτώματα της άνοιας είναι η διαταραχή στη μνήμη. Το άτομο παρουσιάζει δυσκολίες στην εκμάθηση και συγκράτηση νέων πληροφοριών, ελλείμματα στην ανάκληση πληροφοριών (αδυναμία ανάκλησης ονομάτων), έκπτωση της προσωπικής επεισοδιακής μνήμης (π.χ. μπορεί ο ασθενής να αδυνατεί να θυμηθεί που έχει τοποθετήσει κάποιο αντικείμενο) και προβλήματα στη σημασιολογική μνήμη και όχι τόσο στην διαδικαστική μνήμη. (Runge & Greganti, 2006)

Ακόμα, εμφανίζονται ελλείμματα στη γλώσσα. Το άτομο αδυνατεί να βρει συνώνυμες λέξεις, να χρησιμοποιήσει την κατάλληλη λέξη και χρησιμοποιεί προτάσεις λιγότερο σύνθετες. (Runge & Greganti, 2006)

Επιπλέον, υπάρχει έκπτωση των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων. Δηλαδή, παρουσιάζονται διαταραχές στην οπτική αναγνώριση (μη αναγνώριση συγγενικών προσώπων), χωρικά ελλείμματα (απώλεια προσανατολισμού σε οικεία περιβάλλοντα) και ελλείμματα στη δημιουργία τρισδιάστατων σκίτσων. (Runge & Greganti, 2006)

Η λειτουργική έκπτωση και τα ελλείμματα στη γνωστική λειτουργία μπορεί να μην εμφανίζονται έντονα στα αρχικά στάδια της νόσου. Ο ασθενής αρχικά μπορεί να λειτουργεί ικανοποιητικά σε πολλούς τομείς, αν και ελλείμματα στη γνωστική λειτουργία εμφανίζονται από τα αρχικά στάδια της νόσου. Ο ρυθμός και η συγκεκριμένη μορφή της απώλειας ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Αρχικά, εμφανίζονται ελλείμματα σε καθημερινές δραστηριότητες, π.χ. στη διαχείριση οικονομικών, στην οδήγηση, στη χρήση του τηλεφώνου, στα ψώνια, στην εργασία, στη συμμόρφωση προς κάποια φαρμακευτική

αγωγή και στην τήρηση των ραντεβού. Τελικά, όμως, εμφανίζονται ελλείμματα σε δεξιότητες που αφορούν την αυτοσυντήρηση και σε κοινές δραστηριότητες, όπως η σίτιση, το χτένισμα, το ντύσιμο, η ατομική υγιεινή. (Runge & Greganti, 2006)

Επίσης, εμφανίζονται συμπτώματα στη συμπεριφορά των ασθενών. Τα συμπτώματα αυτά είναι η παθητικότητα (π.χ. απάθεια, κοινωνική απόσυρση), άρση των αναστολών (π.χ. απρόσφορη σεξουαλική συμπεριφορά ή γλώσσα) και εγωκεντρικές συμπεριφορές (π.χ. παλιμπαιδισμός, απουσία γενναιοδωρίας). Αρκετά συχνά εμφανίζεται διέγερση, η οποία επιδεινώνεται με την εξέλιξη της νόσου και εκφράζεται με λεκτική και φυσική επιθετικότητα ή με άσκοπη περιπλάνηση και συνεχή βηματισμό. (Runge & Greganti, 2006)

Τέλος, κάποια άλλα χαρακτηριστικά είναι η κατάθλιψη, το ψυχωτικό παραλήρημα, το παραλήρημα παρανοϊκού τύπου περί κλοπής και απιστίας, διαταραχές στην αντίληψη, οπτικές ψευδαισθήσεις, διαταραχές του ύπνου και διαταραχές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης. (Runge & Greganti, 2006)

Η νόσος του Alzheimer είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας και επηρεάζει ένα στα τέσσερα άτομα σε ηλικίες πάνω από 85 ετών. Υπάρχουν πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες, οι κυριότεροι είναι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής. Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται το οικογενειακό ιστορικό, ο διαβήτης, η υπερινσουλιναμία, η κατάθλιψη, η παρουσία κρανιοεγκεφαλικού τραύματος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το κάπνισμα, τα εγκεφαλικά επεισόδια και η εθνικότητα. Η παθοφυσιολογία της συνίσταται στην εναπόθεση υπό μορφή γεροντικών πλακών και ενδοκυτταρικών αποθέσεων β-αμυλοειδικής πρωτεΐνης. (Runge & Greganti, 2006, Ramesh et al., 2010)

Η εναπόθεση β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών με Alzheimer. Το β-αμυλοειδές πιστεύεται ότι είναι τοξικό σε διάφορα συστήματα και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Ακόμα, μπορεί να βοηθήσει στην παραγωγή προοξειδωτικών ειδών, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ενδιάμεσων αζώτου, μέσω της ενίσχυσης των φλεγμονωδών κυττάρων. (Grundman, 2000)

Το β-αμυλοειδές μπορεί να επάγει την κυτταροτοξικότητα μέσω ενός μηχανισμού, που συμπεριλαμβάνει το οξειδωτικό στρες και την υπεροξειδωση του υδρογόνου. Η



βιταμίνη E μπορεί να εμποδίσει την παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου και την προκύπτουσα κυτταροτοξικότητα. (Grundman, 2000)

Ο εγκέφαλος έχει ένα υψηλό ποσοστό κατανάλωσης οξυγόνου και αφθονία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στις νευρωνικές μεμβράνες. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η συσσώρευση των ελευθέρων ριζών στους νευρώνες συμβάλλει διαδοχικά στην εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών και στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος του Alzheimer. Το οξειδωτικό stress διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία της άνοιας μέσω παραγωγής ελευθέρων ριζών και μεταλλικών ιόντων, αυξημένης υπεροξειδωσίας λιπιδίων, αύξησης του DNA και της πρωτεϊνικής βλάβης και αύξησης της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών. (Ramesh et al., 2010, National Institutes of health, 2013)

Το ανθρώπινο σώμα διαθέτει μηχανισμούς άμυνας για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες, οι οποίοι είναι : ενδογενή αντιοξειδωτικά που προέρχονται από ενζυματικές ή μη-ενζυματικές πηγές, δηλαδή η υπεροξειδική δισμουτάση, η αναγωγή της γλουταθειόνης και η καταλάση. Οι μη ενζυματικές πηγές ενδογενών αντιοξειδωτικών περιλαμβάνουν την γλουταθειόνη, το ουρικό οξύ, το α-λιποϊκό οξύ, την ακετυλο-L-καρνιτίνη, τη μελατονίνη και τη δεϋδροεπιανδροστερόνη. Στα ενδογενή αντιοξειδωτικά περιλαμβάνονται προϊόντα αντιδράσεων που καταλύονται από ένζυμα, τα οποία ρυθμίζονται ως απάντηση στο οξειδωτικό στρες. (Ramesh et al., 2010)

Ένας αριθμός διαιτητικών παραγόντων έχουν αναφερθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο της άνοιας, μεταξύ των οποίων η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, η υψηλότερη θερμιδική πρόσληψη, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ κ.α.. Αντίθετα, άλλοι παράγοντες ενδεχομένως μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο, όπως η υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών και βιταμινών, η κατανάλωση ψαριών και πρωτεϊνών πλούσιες σε μεθειονίνη. Συνεπώς, μια συνολική αλλαγή στη διατροφή μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. (Ramesh et al., 2010)

Ακόμα, τα διαιτητικά αντιοξειδωτικά μπορούν να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των ελευθέρων ριζών και του οξειδωτικού στρες. Η αλλαγή στη συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών σχετίζεται με την πρόσληψή τους και μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη του νευροεκφυλισμού. Υπάρχει μια σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης αντιοξειδωτικών στο πλάσμα και της γνωστικής λειτουργίας. Συνεπώς, η επαρκής πρόσληψη αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη E ή η λήψη αντιοξειδωτικών μπορούν να

συμβάλλουν στην πρόληψη της νόσου. (Ramesh et al., 2010, National Institutes of health, 2013)

Μια έρευνα έδειξε ότι η συγκέντρωση α-τοκοφερόλης στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε άτομα που έπασχαν από τη νόσο του Alzheimer σε σχέση με τα υγιή άτομα. Επομένως, η ανεπάρκεια της βιταμίνης E και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό πιθανώς σχετίζεται με την ανάπτυξη Alzheimer. (Jiménez et al., 1997)

Σε διαφορετική έρευνα φάνηκε πως τα επίπεδα της βιταμίνης C ήταν χαμηλότερα σε άτομα που έπασχαν από άνοια σε σχέση με υγιή άτομα. Ωστόσο, όσον αφορά τη συγκέντρωση βιταμίνης E στο πλάσμα δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια διαφορά μεταξύ των υγιών ατόμων και εκείνων που έπασχαν από άνοια. (Charlton et al., 2004)

Είναι ωφέλιμο, λοιπόν, ο γιατρός να εξετάζει τη συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών στο πλάσμα σε περιπτώσεις άνοιας και στη συνέχεια να αποφασίζει για τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E. (Ramesh et al., 2010)

Η βιταμίνη E, όπως και άλλοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες, μπορεί, λοιπόν, να συμβάλλουν στην πρόληψη της άνοιας. Αυτός ο ισχυρισμός φαίνεται να επιβεβαιώνεται μέσα από κάποιες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη συμμετείχαν άτομα ηλικίας 65 ετών τα οποία υποβλήθηκαν σε γνωστικά τεστ και κλινικές αξιολογήσεις για τη νόσο Alzheimer. Οι αξιολογήσεις περιελάμβαναν πλήρες ιατρικό ιστορικό, νευρολογική εξέταση, εργαστηριακές δοκιμές και νευροψυχολογικές δοκιμές. Τα άτομα με ενδείξεις άνοιας υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία προκειμένου να διευκρινιστεί αν υπήρξε κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο σχετίζεται με την άνοια. Ακόμα, πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση των ατόμων μέσα από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Διαπιστώθηκε η συνήθης πρόσληψη, η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, αλλά και η πρόσληψη τοκοφερολών μέσα από τα τρόφιμα. Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε αφορούσε μόνο πηγές τροφίμων. Στη μελέτη φάνηκε ότι τα άτομα που λάμβαναν μεγαλύτερη ποσότητα βιταμίνης E είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Αύξηση της πρόσληψης της α-τοκοφερόλης κατά 5 mg/ημέρα σχετίστηκε με μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφάνισης Alzheimer. Ακόμα, φάνηκε ότι η υψηλή πρόσληψη της βιταμίνης E μειώνει το ρυθμό της γνωστικής έκπτωσης. Συνεπώς, η βιταμίνη E μπορεί να έχει προστατευτική δράση στην εμφάνιση της άνοιας. (Morris et al., 2005)

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διευκρινιστεί αν η κατανάλωση αντιοξειδωτικών μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη του μακροπρόθεσμου κινδύνου εμφάνισης άνοιας. Στην μελέτη συμμετείχαν 5.395 άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών, τα οποία δεν έπασχαν από άνοια. Η μελέτη διήρκεσε 9,6 χρόνια και μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα τα 465 εμφάνισαν άνοια. Η διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ημι-ποσοτικά ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης E, βιταμίνης C, β-καροτενίου και φλαβονοειδών με το μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Ωστόσο, υπήρξαν κάποιες ενδείξεις οφέλους της βιταμίνης E στην πρόληψη της άνοιας βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Τα αντιοξειδωτικά της οφέλη μπορούν να επηρεάσουν τα πρώτα στάδια της άνοιας. Τα άτομα με υψηλότερη κατανάλωση βιταμίνης E φάνηκαν να έχουν μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης άνοιας μακροπρόθεσμα και βραχυπρόθεσμα. (.Devore et al., 2010)

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς προκειμένου να διευκρινιστεί η επίδραση της βιταμίνης E στη νόσο Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα ερευνήθηκε η επίδραση της βιταμίνης E στην εναπόθεση αμυλοειδούς πλάκας. Μελετήθηκαν περιπτώσεις όπου δεν είχαν εναποτεθεί αμυλοειδείς πλάκες και περιπτώσεις όπου υπήρχε εναπόθεση των αμυλοειδών πλακών. Οι ποντικοί χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στη μια ομάδα συμμετείχαν ποντικοί ηλικίας 5 έως 13 μηνών και στην άλλη ομάδα ποντικοί ηλικίας 14 έως 20 μηνών. Οι ποντικοί έλαβαν είτε ένα εικονικό φάρμακο είτε ένα συμπλήρωμα βιταμίνης E. Στη μελέτη φάνηκε ότι η βιταμίνη E καταστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων στον εγκέφαλο και μειώνει σημαντικά τα επίπεδα β-αμυλοειδούς και την εναπόθεση πλάκας, που σχετίζονται με την ανάπτυξη άνοιας. Όμως, δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E, πέρα από τη μείωση του οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο, όταν αυτά δόθηκαν σε ποντίκια μεγαλύτερης ηλικίας, όταν οι αμυλοειδείς πλάκες είχαν ήδη σχηματιστεί. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του Alzheimer και ότι η λήψη αντιοξειδωτικών μπορεί να είναι ευεργετική, αρκεί να δοθεί θεραπεία στο πρώιμο στάδιο της νόσου. (Sung et al., 2004)

Μια άλλη μελέτη διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης των οκτώ μορφών της βιταμίνης E με τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Στην μελέτη συμμετείχαν 232 άτομα, ηλικίας 80 ετών και άνω, τα οποία δεν έπασχαν από άνοια και παρακολούθηθηκαν για 6 χρόνια. Κατά την έναρξη της μελέτης μετρήθηκαν τα επίπεδα

της α-, β-, γ- και δ- τοκοφερόλης και της α-, β-, γ- και δ- τοκοτριενόλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με υψηλότερες συγκεντρώσεις τοκοφερολών και τοκοτριενολών είχαν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης Alzheimer σε σχέση με τα άτομα με χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Όταν λήφθηκε υπόψη ξεχωριστά η κάθε μορφή βιταμίνης E, τότε ο κίνδυνος φάνηκε να μειώνεται μόνο όταν τα επίπεδα β-τοκοφερόλης ήταν υψηλά. Η συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης, α-τοκοτριενόλης και β-τοκοτριενόλης είχε μια οριακή επίδραση στην εμφάνιση της άνοιας. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά επίπεδα της συνολικής βιταμίνης E σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο άνοιας σε προχωρημένη ηλικία. Η νευροπροστατευτική επίδραση της βιταμίνης E σχετίζεται με το συνδυασμό όλων των διαφορετικών της μορφών και όχι αποκλειστικά με την α-τοκοφερόλη. (Mangialasche et al.,2010 )

Μια ακόμα μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία και διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης των τεσσάρων μορφών τοκοφερόλης στο πλάσμα με τη γνωστική λειτουργία και τον κίνδυνο άνοιας. Ως δείκτες της αντιοξειδωτικής δράσης των αντίστοιχων τοκοφερολών μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της κινόνης της α-τοκοφερόλης, που είναι το κύριο προϊόν της οξείδωσης της α-τοκοφερόλης και της 5 νιτρο-γ-τοκοφερόλης, το κύριο προϊόν της νίτρωσης της γ-τοκοφερόλης. Στη μελέτη συμμετείχαν 1.353 άτομα ηλικία άνω των 65 ετών. Κατά την έναρξη πραγματοποιήθηκε γνωστική εξέταση για να διαπιστωθούν οι περιπτώσεις όπου υπήρχε ήπια γνωστική εξασθένηση ή άνοια. Τα 761 άτομα εμφάνισαν άνοια και συμφώνησαν να υποβληθούν σε περαιτέρω εξετάσεις. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε εξετάσεις αίματος και μετρήθηκε η συγκέντρωση των τοκοφερολών και των παραγώγων τους. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης των μεταβολιτών της βιταμίνης E και του κινδύνου εμφάνισης άνοιας. Εκτός, από τη α-τοκοφερόλη, οι άλλες μορφές τοκοφερόλης φάνηκε να συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο άνοιας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα επηρεάζονται και από τη συγκέντρωση της χοληστερόλης . Γι' αυτό το λόγο απαιτείται περαιτέρω έρευνα. (Ravaglia et al., 2008)

Ωστόσο, διαφορετικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E δεν παρέχουν οφέλη στη γνωστική λειτουργία. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και έλαβαν είτε ένα εικονικό φάρμακο είτε ένα συμπλήρωμα βιταμίνης E, σε δόση 600 IU, και ασπιρίνη σε δόση 100 mg /ημέρα. Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε 5 τεστ όπου μετρήθηκε η γενική αντίληψη, η λεκτική μνήμη και η ευφράδεια. Η θεραπεία με βιταμίνη E διήρκησε 10 χρόνια

και η παρακολούθηση 4 χρόνια. Σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα δεν παρατηρήθηκαν γνωστικά οφέλη. Ανάμεσα στην ομάδα που λάμβανε το εικονικό φάρμακο και στην ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα βιταμίνης δεν υπήρξε κάποια ουσιαστική διαφορά στη γνωστική λειτουργία. (Kang et al., 2006)

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει μια ακόμα μελέτη στην οποία εξετάστηκε κατά πόσο η χρήση βιταμινών C ή E μόνες τους ή σε συνδυασμό σχετίζονται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης της άνοιας ή της νόσου του Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη συμμετείχαν 2.969 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, τα οποία δεν παρουσίαζαν γνωστική εξασθένηση. Η μελέτη διήρκησε περίπου 5 χρόνια και μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα 405 άτομα εκδήλωσαν άνοια. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης E και της εμφάνισης άνοιας. Ούτε μεταξύ της βιταμίνης C με την άνοια. Ακόμα, δεν βρέθηκε να υπάρχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη της άνοιας ούτε όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα βιταμίνη C και E. (Gray et al., 2008)

Μια διαφορετική μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση βιταμίνης E σε συνδυασμό με τη βιταμίνη C μπορεί να μειώσει την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, ενώ η χορήγηση αποκλειστικά της βιταμίνης E δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη εξετάστηκε το κατά πόσο μπορεί η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E και C να αυξήσει τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, αλλά και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και κατά συνέπεια να μειωθεί η ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξείδωση. Στη μελέτη συμμετείχαν 2 ομάδες, οι οποίες αποτελούνταν από 10 άτομα η κάθε μια. Η μια ομάδα έλαβε ένα συνδυασμό με 400 IU βιταμίνης E και 1000 mg βιταμίνης C και η άλλη ομάδα έλαβε 400 IU βιταμίνης E. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E και C αύξησε σημαντικά τις συγκεντρώσεις των δυο βιταμινών στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E αύξησε τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα χωρίς, όμως, να μπορεί να μειώσει την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι είναι πιο αποτελεσματική η χρήση σκευάσματος βιταμίνης E και C σε σχέση με τη χρήση βιταμίνης E για την καθυστέρηση της εμφάνισης της νόσου Alzheimer. (Kontush et al., 2001)

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογήσει κατά πόσο τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών μπορούν να επηρεάσουν τους βιολογικούς δείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Στη μελέτη συμμετείχαν άτομα με ήπια ή μέτρια νόσο Alzheimer και χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, όπου έλαβαν είτε ένα εικονικό φάρμακο είτε 800 IU /ημέρα βιταμίνης E, 500 mg /ημέρα βιταμίνης C, 900 mg /ημέρα λιποϊκού

οξέος και 400 mg συνενζύμου Q. Τα αποτελέσματα της έρευνας δεν έδειξαν κάποια αλλαγή στους βιολογικούς δείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer, το οξειδωτικό στρες και τη γνωστική λειτουργία. Η βιταμίνη E δεν επηρέασε τη β-αμυλοειδική πρωτεΐνη ή τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης που σχετίζονται με τη παθολογία της νόσου. Παρ' όλα αυτά η θεραπεία μείωσε τη γνωστική έκπτωση. Επομένως, θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω κλινικές δοκιμές. (Galasko et al., 2012)

Μια ακόμα έρευνα, εξέτασε τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E και C στην εμφάνιση της άνοιας. Η μελέτη είχε ως στόχο να διευκρινίσει αν η λήψη συμπληρωμάτων αυτών των βιταμινών μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση της άνοιας. Στη μελέτη συμμετείχαν άτομα ηλικία 65-105 ετών, τα οποία δεν είχαν άνοια. Στη μελέτη συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, την κατάσταση της υγείας τους, την παροχή υγειονομικής περίθαλψης και τη χρήση των βιταμινών. Από τα 616 άτομα που συμμετείχαν, τα 141 εκδήλωσαν άνοια. Η άνοια διαγνώστηκε μέσα από νευρο-ψυχολογικές εξετάσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η χρήση των βιταμινών C και E σε συνδυασμό ή μεμονωμένα δεν καθυστέρησε την εκδήλωση της άνοιας. Το ίδιο συνέβη ακόμα και όταν οι συμμετέχοντες λάμβαναν υψηλές δόσεις των συμπληρωμάτων. (Fillenbaum et al., 2005)

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κάποια γνωστικά ελλείμματα αποτελούν πρώιμους δείκτες άνοιας, ενώ άλλες γνωστικές αλλαγές που μπορεί να παρατηρηθούν δεν αποτελούν προγνωστικό κριτήριο της άνοιας. Συνεπώς, θα πρέπει να εντοπίζονται εγκαίρως αυτές οι αλλαγές και να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά έτσι ώστε να ενισχύεται αποτελεσματικά η πρόληψη και ακόμα να αντιστρέφεται η εξέλιξή τους σε άνοια. (Haan, 2003)

Θα πρέπει να υπάρξουν περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της βιταμίνης E στην άνοια. Ακόμα, θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω η δόση η οποία θεωρείται καταλληλότερη για την πρόληψη της άνοιας, καθώς υψηλές δόσεις σχετίζονται με παρενέργειες, όπως αιμορραγία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις (π.χ. δυσπεψία, γαστρική δυσφορία, σοβαρές κράμπες, επίμονη διάρροια). (Grundman, 2000, Haan, 2003)

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε δόθηκε βιταμίνη E σε δόση 2000 IU/ημέρα σε συνδυασμό με 10 mg/ημέρα Deprenyl για τη θεραπεία του Parkinson και δεν φάνηκε να εμφανίζονται παρενέργειες. Σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήθηκε δόση 600-2.000 mg βιταμίνης E και πάλι δεν εμφανίστηκαν παρενέργειες. Ωστόσο, σε λίγες μελέτες όπου

υπήρξαν μεγαλύτερες δόσεις, 3000-3200 IU α-τοκοφερόλης, παρατηρήθηκαν παρενέργειες. (Grundman, 2000)

Σε δυο μελέτες αξιολόγησης των σχέσεων μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης στο πλάσμα δεν φάνηκε να υπάρχει σημαντική διαφορά για δόσεις από 1.600 έως 3.200 IU/ημέρα α-τοκοφερόλης. Τα συμπληρώματα με 1600 ή 3200 IU/ημέρα α-τοκοφερόλης μπορούν να οδηγήσουν σε τριπλάσια ή και σε τετραπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση της βιταμίνης E στο πλάσμα. Στους ανθρώπους αύξηση 50-100% της συγκέντρωσης μπορεί να συμβεί με τη χορήγηση δόσης 2000 IU/ημέρα. Συνεπώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση 1.600-2.000 IU/ημέρα ώστε να υπάρχει η επιθυμητή αύξηση της συγκέντρωσης της βιταμίνης E στο πλάσμα, χωρίς όμως να υπάρχουν παρενέργειες. (Grundman, 2000)

## **4.ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ**

### **4.1 Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα**

Τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά είναι φάρμακα που μειώνουν την πήξη του αίματος σε μια αρτηρία, σε φλέβα ή στην καρδιά. Οι θρόμβοι μπορεί να μπλοκάρουν τη ροή του αίματος στον καρδιακό μυ και να προκαλέσουν καρδιακή προσβολή. Μπορούν επίσης να αποκλείσουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο, προκαλώντας εγκεφαλικό επεισόδιο.( What Are Anticoagulants and Antiplatelet Agents? 2012)

Τα συμπληρώματα βιταμίνης E έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με διάφορους τύπους φαρμάκων. Μερικά παραδείγματα αναφέρονται παρακάτω. Τα άτομα που παίρνουν αυτά και άλλα φάρμακα σε τακτική βάση, θα πρέπει να συζητήσουν την πρόσληψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Η βιταμίνη E μπορεί να επιβραδύνει την πήξη του αίματος. Η λήψη βιταμίνης E μαζί με φάρμακα που επίσης επιβραδύνουν την πήξη του αίματος μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες για μώλωπες και αιμορραγία. Ορισμένα φάρμακα που επιβραδύνουν την πήξη του αίματος είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη (Plavix), η δικλοφενάκη (Voltaren, Cataflam, κ.ά.), η ιβουπροφαίνη (Advil, Motrin, κ.ά.),η ναπροξένη (Anaprox, Naprosyn, κ.ά.),η δαλτεπαρίνης (Fragmin), η ενοξαπαρίνη (Lovenox), η ηπαρίνη, η βαρφαρίνη (Coumadin ), και άλλα. (Vitamin E 2013)

Η βαρφαρίνη (Coumadin) είναι ένα φάρμακο που συνταγογραφείται για τους ανθρώπους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα. Μερικές φορές οι ιατρικές καταστάσεις μπορεί να κάνουν θρόμβους πολύ εύκολα και γρήγορα. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα υγείας, διότι οι θρόμβοι μπορεί να μπλοκάρουν τη ροή του αίματος προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο. Η βαρφαρίνη (Coumadin) μπορεί να αποτρέψει επιβλαβείς σχηματισμούς θρόμβων στο αίμα. (Important information to know when you are taking: Warfarin (Coumadin) and Vitamin K 2012)

Σε μια μελέτη που έγινε για να διευκρινιστεί αν η βιταμίνη E, ενισχύει την φαρμακολογική δράση της βαρφαρίνης, 21 άτομα που λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε βιταμίνη E ή εικονικό φάρμακο. Κανένα από τα άτομα που έλαβαν βιταμίνη E δεν είχε μια σημαντική αλλαγή στη διεθνή φυσιολογική αναλογία, και ως εκ τούτου φαίνεται ότι η βιταμίνη E μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί σε ασθενείς που απαιτούν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη. (Kim & White 1996)

Λαμβάνοντας δόσεις βιταμίνης E 800 IU / ημέρα ή περισσότερο μπορεί να μειωθούν οι επιδράσεις της βιταμίνης K. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε άτομα που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα φάρμακα που επιβραδύνουν την πήξη του αίματος. Οι άνθρωποι με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης K μπορεί να διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο. (Important information to know when you are taking: Warfarin (Coumadin) and Vitamin K 2012)

Οι εξαρτώμενοι από βιταμίνη K παράγοντες πήξεως (II, VII, IX, X) συντίθενται σε πρόδρομες μορφές από το ήπαρ και οι πρόδρομοι αυτοί δεν έχουν καμία βιολογική δραστηριότητα. Η βιταμίνη K εμπλέκεται σε μία αντίδραση που μετατρέπει τις πρόδρομες μορφές σε βιολογικά δραστικές πρωτεΐνες. Σε ανεπάρκεια βιταμίνης K τα επίπεδα του λειτουργικού παράγοντα II είναι μειωμένα. Σε αρουραίους με ελαφρά ανεπάρκεια βιταμίνης K, με βαρφαρίνη, δόθηκαν 1.000 μονάδες της βιταμίνης E / kg IM για 7 ημέρες και φάνηκε μια σημαντική μείωση στη δραστηριότητα του λειτουργικού παράγοντα II. Σε 12 ανθρώπους που λάμβαναν βαρφαρίνη, η βιταμίνη E χορηγήθηκε σε δόσεις των 100 ή 400 μονάδων / ημέρα από το στόμα για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έδειξαν καμία σημαντική αλλαγή στο χρόνο της προθρομβίνης, στην πηκτική δράση του παράγοντα II ή στον παράγοντα II αντιγόνου. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας μια αναλογία πηκτικής δράσης του παράγοντα II με την ανοσοαντιδραστική πρωτεΐνη, σημαντική μείωση παρατηρήθηκε σε σύγκριση με προθεραπευτικές αναλογίες. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη E δρα στο



στάδιο μεσολάβησης της βιταμίνης K και όχι στη σύνθεση του πρόδρομου παράγοντα II. Παρά το γεγονός ότι οι υψηλές δόσεις της βιταμίνης E σε ζώα, και, ενδεχομένως, στον άνθρωπο, με ανεπάρκεια βιταμίνης K ενισχύουν την ανεπάρκεια βιταμίνης K, αυτό το αποτέλεσμα δεν είναι κλινικά εμφανές με 400 IU / την ημέρα ή λιγότερο. (Corrigan & Ulfer 1981)

Η πρωταρχική επίδραση της ασπιρίνης στην αιμόσταση είναι να επηρεάσει συσσωμάτωση αιμοπεταλίων μέσω αναστολής της σύνθεσης της θρομβοξάνης A2 των αιμοπεταλίων, μειώνοντας έτσι το σχηματισμό θρόμβου στην επιφάνεια του κατεστραμμένου αρτηριακού τοιχώματος. Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η ασπιρίνη ασκεί πρόσθετη αντιθρομβωτική δράση, η οποία εμφανίζεται σε κάποιο βαθμό άσχετη με την παραγωγή της θρομβοξάνης A2 των αιμοπεταλίων. (Undas, Brummel-Ziedins & Mann 2007)

Τα αιμοπετάλια έχουν καίριο ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη των αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μειώνουν το ποσοστό των καρδιαγγειακών θανάτων, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο. Ο συνδυασμός της βιταμίνης E με ασπιρίνη έχει επιβεβαιωθεί να είναι πιο αποτελεσματικός από την ασπιρίνη μόνη της στη μείωση της επίπτωσης των ισχαιμικών επεισοδίων, αν και ο υποκείμενος μηχανισμός δεν έχει ορισθεί ακόμα. Έτσι ο συνδυασμός της βιταμίνης E με ασπιρίνη γίνεται μια ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση για την πρόληψη θρομβωτικών αγγειακών ατυχημάτων. Σε μια μελέτη ερευνήθηκε η ικανότητα της βιταμίνης E (50 και 100  $\mu$ M) για την ενίσχυση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης. Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, η πυκνότητα έκκρισης σώματος, η κινητοποίηση της φωσφολιπάσης C και η ενεργοποίηση του ασβεστίου μετρήθηκαν σε ασπιρίνες που χρησιμοποιούνται για θεραπεία με αιμοπετάλια με και χωρίς την προσθήκη βιταμίνης E (50 και 100  $\mu$ M). Ο ρόλος της βιταμίνης E στη μείωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο μελετήθηκε επίσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε αιμοπετάλια που επωάζονται, με 100  $\mu$ M βιταμίνης E, η συγκέντρωση-κολλαγόνο ( $\mu$ g / mL) ήταν σε θέση να προκαλέσει το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και η κινητοποίηση του ασβεστίου ήταν υψηλότερη από ό, τι στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, 50  $\mu$ M βιταμίνης E μείωσε τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο κατά περίπου 80%. Αυτά τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η βιταμίνη E μπορεί να ενισχύσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της ασπιρίνης αναστέλλοντας τα πρώιμα γεγονότα

της ενεργοποίησης των μονοπατιών των αιμοπεταλίων που προκαλούνται από το κολλαγόνο. Αυτό το εύρημα παρέχει μια λογική βάση για το συνδυασμό ασπιρίνης και βιταμίνης E για την πρόληψη θρομβωτικών επιπλοκών σε αθηρωματικούς ασθενείς. (Celestini et al. 2002)

Έχουν αναλύσει την επίδραση του συνδυασμού του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (2 mg / kg / ημέρα) και της άλφα-τοκοφερόλης (25 mg / kg / ημέρα ) σε διαβητικούς αρουραίους και στους παράγοντες αιμοπεταλίων, στους ενδοθηλιακούς αντιθρομβωτικούς παράγοντες και στους ιστούς του οξειδωτικού στρες. Ο συνδυασμός των φαρμάκων είχε μεγαλύτερη ανασταλτική επίδραση στην συσσωμάτωση αιμοπεταλίων από ό,τι σε ζώα με διαβήτη που δεν τους χορηγήθηκε θεραπεία (88,87%). Ο συνδυασμός των φαρμάκων είχε μικρή επίδραση στην αναστολή της παραγωγής θρομβοξάνης (-90,81%) σε σύγκριση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ από μόνο του (-84,66%), ενίσχυσε την παραγωγή προστακυκλίνης (162%) σε σύγκριση με την άλφα-τοκοφερόλη από μόνο της (30,55%) και ενίσχυσε την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (241%) σε σύγκριση με κάθε φάρμακο από μόνο του (ακετυλοσαλικυλικό οξύ 125%, άλφα-τοκοφερόλη 142%). Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων βελτίωσε την αναλογία θρομβοξάνης / προστακυκλίνης ( $0,145 \pm 0,009$ ) σε σύγκριση με διαβητικά ζώα χωρίς τη θεραπεία ( $4,221 \pm 0,264$ ) και σε υγιή ζώα χωρίς τη θεραπεία ( $0,651 \pm 0,045$ ). Δεν ενίσχυσε την αντιοξειδωτική δράση του κάθε φαρμάκου μόνο του, αλλά αύξησε τις συγκεντρώσεις ιστού της μειωμένης γλουταθειόνης, ειδικά στον αγγειακό ιστό. Συμπερασματικά, στο πειραματικό μοντέλο με διαβήτη, ο συνδυασμός ακετυλοσαλικυλικού οξέος και άλφα-τοκοφερόλης οδήγησε σε ευεργετικές αλλαγές, που μπορεί να βοηθήσουν στην προστασία των ιστών από θρομβωτικά και ισχαιμικά φαινόμενα. (González-Correa et al. 2006)

Για την επίτευξη των αντι-αιμοπεταλιακών επιδράσεων της ασπιρίνης, έχουν αποδείξει ότι μόνο 50-80 mg (χιλιοστογραμμάρια) ανά ημέρα είναι απαραίτητη, γι 'αυτό προτείνουν γενικά ασπιρίνη (81 mg) είτε κάθε μέρα ή κάθε δεύτερη μέρα. Για την επίτευξη πολλών από τα οφέλη της βιταμίνης E, 400-800 IU (Διεθνείς Μονάδες) ανά ημέρα φαίνεται να είναι το καλύτερο. Οι μελέτες που έχουν εξετάσει την πρόληψη των καρδιακών παθήσεων, συχνά χρησιμοποίησαν 400 IU. Όμως πάντα, είναι σημαντικό να συζητηθεί με το γιατρό η δοσολογία της βιταμίνης E και της ασπιρίνης. (Hart 2011)

Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, που είναι προσωρινά μπλοκαρίσματα στην αρτηριακή πλευρά της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, είναι συχνά προάγγελοι μη αναστρέψιμων εγκεφαλικών ισχαιμικών γεγονότων. Η εμφάνιση ενός παροδικού

ισχαιμικού επεισοδίου, ως εκ τούτου, δίνει την ευκαιρία για προληπτική παρέμβαση με αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες. Η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) παρεμβαίνει με τον υποτιθέμενο ρόλο των αιμοπεταλίων στην αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία από ένα μηχανισμό διαφορετικό από εκείνη της ασπιρίνης. Η α-τοκοφερόλη είναι καλύτερα γνωστή ως αντιοξειδωτικό. Αυτό το χαρακτηριστικό τόνωσε πρώτα το δυναμικό της ως αναστολέας της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων συνδέεται με την έντονη κατανάλωση οξυγόνου, κατά την διάρκεια της οποίας πραγματοποιείται υπεροξειδωση λιπιδίων. Γι' αυτό και πραγματοποιήθηκε μια έρευνα στην οποία εκατό ασθενείς με παροδική ισχαιμικές επιθέσεις, εγκεφαλικά επεισόδια ή υπολειμματικά ισχαιμικά νευρολογικά ελλείμματα συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε τα αποτελέσματα της ασπιρίνης + βιταμίνης E [0,4 g (400 IU) ] με ασπιρίνη μόνη της(325 mg). Οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή στη μελέτη για 2 χρόνια ή έως ότου φθάσει σε ένα σημείο τερματισμού. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειχναν μία σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με βιταμίνη E και ασπιρίνη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο ασπιρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η προσκόλληση αιμοπεταλίων μετρήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη υποομάδα και των δύο πληθυσμών με τη χρήση κολλαγόνου III ως κολλητική επιφάνεια. Υπήρξε μια πολύ σημαντική μείωση στη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λάμβαναν βιταμίνη E και ασπιρίνη σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ασπιρίνη μόνο. Η μέτρηση της συγκέντρωσης της α-τοκοφερόλης έδειχνε ότι η συγκέντρωσή της διπλασιάστηκε. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός της βιταμίνης E με έναν παράγοντα αντισυσσωμάτωσης αιμοπεταλίων (π.χ. ασπιρίνη) ενισχύει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της προληπτικής θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με παροδικές ισχαιμικές προσβολές και άλλα εγκεφαλικά ισχαιμικά προβλήματα.( Steiner,Glantz & Lekkos 1995)

Η άλφα-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) μπορεί να παίζει ρόλο στη θεραπεία της αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου, πιθανώς με αναστολή της συσσώματωσης αιμοπεταλίων. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για το σκοπό αυτό. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση των συμπληρωμάτων της άλφα-τοκοφερόλης για ουλορραγία είτε σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή χωρίς αυτό. Αυτή η μελέτη ήταν ένα τελικό σημείο στην εξέταση ενός τυχαίου δείγματος ανδρών-καπνιστών που είχαν συμμετάσχει σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη,

Μελέτη Α-τοκοφερόλη και Β-καροτένιο για την Πρόληψη του Καρκίνου (ATBC Study) για 5-7 χρόνια. Η μελέτη συμπεριέλαβε 409 άνδρες ηλικίας 55-74 ετών από τους οποίους 191 έλαβαν συμπληρώματα άλφα-τοκοφερόλης (50 mg / ημέρα), 56 έλαβαν ASA, 30 έλαβαν και τα δύο και 132 δεν έλαβαν κανένα από αυτά. Η αιμορραγία των ούλων ήταν πιο κοινή σε αυτούς που έλαβαν άλφα-τοκοφερόλη σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπαιρναν, μεταξύ των ατόμων με υψηλό επιπολασμό της οδοντικής μικροβιακής πλάκας. Στην ομάδα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ υπήρχε ελαφρά αυξημένη αιμορραγία. Ο υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας των ούλων ήταν μεταξύ εκείνων που πήραν τόσο άλφα-τοκοφερόλη όσο και ASA. Στη ATBC Μελέτη, οι περισσότεροι θάνατοι από αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και οι λιγότεροι από ισχαιμική καρδιακή νόσο παρατηρήθηκαν μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν άλφα-τοκοφερόλη σε σύγκριση με εκείνους που δεν την έπαιρναν. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και της ATBC Μελέτης, το συμπέρασμα είναι ότι τα συμπληρώματα της α-τοκοφερόλης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των κλινικά σημαντικών αιμορραγιών, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. (Liede et al. 1998)

#### **4.2 Η σιμβαστατίνη και η νιασίνη**

Η νιασίνη περιλαμβάνει το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο, που αποτελεί το ενεργό μέρος των συνενζύμων NAD και NADP. Η νιασίνη είναι ένα απαραίτητο στοιχείο του ενδιάμεσου μεταβολισμού. (Τ.Μόρτογλου & Κ.Μόρτογλου, 2002)

Οι στατίνες αποτελούν τη νεότερη κατηγορία υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Η σιμβαστατίνη είναι στατίνη πρώτης γενιάς και αποτελεί φυσικό προϊόν ζύμωσης. Είναι λιποδιαλυτή και κυκλοφορεί ως προφάρμακο. Στις στατίνες δεύτερης γενιάς περιλαμβάνονται οι συνθετικές στατίνες, όπως η ατοραστατίνη και η φλουβαστατίνη. (Ευθυμιάδης, 1999)

Οι στατίνες θεωρούνται από τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος. Μπορούν, ακόμα, να μειώσουν την ηπατική σύνθεση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν Apo B, να ελαττώσουν την ολική χοληστερόλη και να αυξήσουν την HDL-χοληστερόλη. Από την άλλη μεριά η νιασίνη εμφανίζει μια ευρεία δράση τροποποίησης των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των

συνολικών λιπιδίων και των αθηρογόνων υποκατηγοριών των λιποπρωτεϊνών. Η νιασίνη, λοιπόν, μπορεί να μειώσει την ολική, την LDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την απολιποπρωτεΐνη Β και τη λιποπρωτεΐνη Α. Ακόμα, μπορεί να αυξήσει σημαντικά την HDL-χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη Α. (Ευθυμιάδης, 1999, Lyseng-Williamson, 2010)

Οι στατίνες και η νιασίνη αποτελούν παράγοντες τροποποίησης του λιπιδαιμικού προφίλ και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με τις θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής του ασθενούς. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρόληψη και θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, της ασθένειας της καρωτιδικής αρτηρίας και σε άλλες αγγειακές παθήσεις. (Lyseng-Williamson, 2010)

Η νιασίνη και η σιμβαστατίνη έχουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης. Έτσι, ο συνδυασμός αυτών των δυο παραγόντων σε μια σταθερή δόση μπορεί να οδηγήσει στη ρύθμιση των λιπιδίων. Από τη άλλη μεριά, η θεραπεία μόνο με σιμβαστατίνη ή μόνο με νιασίνη θεωρείται ανεπαρκής. Ακόμα, ο συνδυασμός των δυο παραγόντων σε ένα σκεύασμα μπορεί να βελτιώσει δυνητικά τη συμμόρφωση του ασθενούς. (Lyseng-Williamson, 2010)

Η νιασίνη-σιμβαστατίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα διατροφής στην αντιμετώπιση πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας, μικτής δυσλιπιδαιμίας και υπετριγλυκεριδαιμίας όταν η θεραπεία μόνο με σιμβαστατίνη ή μόνο με νιασίνη θεωρείται ανεπαρκής. (Lyseng-Williamson, 2010)

Μια μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της νιασίνης με σιμβαστατίνη στην αντιμετώπιση της μικτής δυσλιπιδαιμίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 35 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιασίνη και σιμβαστατίνη. Η χορηγούμενη δόση ήταν 250 mg νιασίνης με 10 mg σιμβαστατίνης τις πρώτες δύο εβδομάδες. Τις επόμενες δύο εβδομάδες η δόση ήταν 500 mg νιασίνης και 20 mg σιμβαστατίνης και τις τέσσερις τελευταίες εβδομάδες η δόση ήταν 750 mg νιασίνης και 20 mg σιμβαστατίνης. Ακόμα, οι ασθενείς λάμβαναν 200 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος 30 λεπτά πριν τη χορήγηση του κάθε φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρξε σημαντική αύξηση της απολιποπρωτεΐνης Α και της HDL-χοληστερόλης και μείωση της απολιποπρωτεΐνης Β, της ολικής και της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Συνεπώς, η θεραπεία με νιασίνη και σιμβαστατίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και στην επίτευξη

των στόχων που συνιστώνται για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. (Salgado et al., 2010)

Σε μια μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού της νιασίνης με σιμβαστατίνη σε 520 ασθενείς με μικτή δισλιπιδαιμία. Συνολικά η παρέμβαση διήρκησε 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν 2.000 mg νιασίνης και 40 mg σιμβαστατίνης. Στις κύριες παρενέργειες της θεραπείας ήταν η εμφάνιση έξαψης. Σε γενικές γραμμές η θεραπεία θεωρήθηκε καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μειώθηκε η LDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, ενώ αυξήθηκε η HDL-χοληστερόλη. (Karas et al. 2008)

Έχει προταθεί ότι η χρήση αντιοξειδωτικών από μόνη της ή σε συνδυασμό με υπολιπιδαιμική θεραπεία μπορεί να παρέχει οφέλη σε καρδιαγγειακά νοσήματα μέσα από βελτιώσεις στην οξείδωση της LDL-χοληστερόλης. Έχουν πραγματοποιηθεί κάποιες μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο η χρήση αντιοξειδωτικών σε συνδυασμό με παράγοντες τροποποίησης των επιπέδων των λιπιδίων μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ. (Matthan et al., 2003)

Το κύριο σκεπτικό για τη χρήση αντιοξειδωτικών για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών είναι το εξής: η καρδιαγγειακή νόσος μπορεί να προκληθεί από χρόνιες ανεπάρκειες βασικών θρεπτικών συστατικών, όπως βιταμινών, συνενζύμων, αντιοξειδωτικών. Η χρόνια εξάντληση αυτών των απαραίτητων συστατικών σε ενδοθηλιακά και αγγειακά κύτταρα του λείου μυός μπορεί να εξασθενήσει τη φυσική λειτουργία τους. Αρτηριοσκληρωτικές πλάκες μπορεί να αναπτυχθούν ως αποτέλεσμα υπεραντιστάθμισης του μηχανισμού επιδιόρθωσης, στον οποίο περιλαμβάνονται η απόθεση παραγόντων του πλάσματος και τοπικών κυτταρικών αποκρίσεων στο αγγειακό τοίχωμα. Επομένως, τίθεται το ερώτημα αν η λήψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών σε συνδυασμό με την υπολιπιδαιμική θεραπεία μπορεί να έχει πρόσθετα οφέλη στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακών. (Rath & Niedzwiecki 1996)

Τα αποτελέσματα των ερευνών σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού νιασίνης και σιμβαστατίνης μαζί με αντιοξειδωτικά είναι αντικρουόμενα. Σε μια μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με καρδιακή νόσο και έλαβαν ένα συνδυασμό νικοτινικού οξέος με τοκοφερόλη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η χρήση της οξικής τοκοφερόλης είχε θετικές επιδράσεις στην πήξη του αίματος, αλλά δεν επηρέασε την ινωδολυτική δραστηριότητα και τη μικροκυκλοφορία. Η θεραπεία με τοκοφερόλη και

νικοτινικό οξύ φάνηκε να έχει καλύτερα αποτελέσματα βελτιώνοντας τη διαδικασία της πήξης, της ινωδόλυσης και της μικροκυκλοφορίας. ( Chernomorets et al., 1990)

Σε άλλη μελέτη συμμετείχαν δώδεκα ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή/και με υπερτριγλυκεριδαιμία. Έλαβαν θεραπεία με 600 mg νικοτινικού οξέος/ημέρα και στη συνέχεια με 300 mg νικοτινικού οξέος με 60.000 U ρετινόλη και 140 mg τοκοφερόλης ημερησίως. Και οι δύο θεραπείες διήρκησαν για 30 ημέρες. Οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων του πλάσματος μετρήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στο τέλος της κάθε θεραπείας. Σε όλες τις περιπτώσεις φάνηκε να υπάρχει μια μείωση της LDL-χοληστερόλης και μια μικρή, αλλά σημαντική, αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Οι διαφορές μεταξύ των δυο θεραπειών δεν φάνηκε να είναι σημαντικές. Ωστόσο, ο συνδυασμός του νικοτινικού οξέος με την βιταμίνη E και A φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματικός σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με νικοτινικό οξύ.( Odetti et al., 1984)

Από την άλλη υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών δεν μπορεί να παρέχει οφέλη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με νιασίνη-σιμβαστατίνη. Ακόμα, η πρόσληψη αντιοξειδωτικών μπορεί και να μειώσει τα οφέλη που παρέχει η νιασίνη με τη σιμβαστατίνη. Μια διπλή-τυφλή μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εξεταστεί αν η θεραπεία με μετατροπείς των λιπιδίων σε συνδυασμό με αντιοξειδωτικές ουσίες, μπορεί να επηρεάσει και να παρέχει πρόσθετα οφέλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Στη μελέτη συμμετείχαν 160 άντρες (ηλικίας κάτω των 63 ετών) και γυναίκες ( ηλικίας κάτω των 70 ετών) με στεφανιαία νόσο ή και με τουλάχιστον τρεις στενώσεις. Όλοι είχαν χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Συγκεκριμένα στους άντρες η συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης ήταν 35 mg ανά δεκατόλιτρο και στις γυναίκες 40 mg ανά δεκατόλιτρο, της LDL χοληστερόλης ήταν από 145 mg ανά δεκατόλιτρο και κάτω και των τριγλυκεριδίων από 400 mg ανά δεκατόλιτρο και κάτω. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το φύλο, το επίπεδο των τριγλυκεριδίων και το επίπεδο του κινδύνου. Οι καπνίζοντες, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και τα άτομα με συγκέντρωση χοληστερόλης πάνω από 130 θεωρήθηκαν ως άτομα υψηλότερου κινδύνου. Τα τέσσερα σχήματα που δόθηκαν στους συμμετέχοντες ήταν τα εξής: σιμβαστατίνη με νιασίνη, αντιοξειδωτικές βιταμίνες, σιμβαστατίνη-νιασίνη μαζί με αντιοξειδωτικές βιταμίνες και ένα εικονικό φάρμακο. Τα άτομα με LDL χοληστερόλη χαμηλότερη από 110 mg ανά δεκατόλιτρο, κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο, έλαβαν 10 mg σιμβαστατίνης ημερησίως και τα άτομα με LDL χοληστερόλη υψηλότερη από 110 mg, κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο, έλαβαν 20

mg σιμβαστατίνης ημερησίως. Η δόση αυξήθηκε κατά 10 mg ανά ημέρα στα άτομα με LDL χοληστερόλη πάνω από 90 mg ανά δεκατόλιτρο, σε οποιοδήποτε δείγμα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και μειώθηκε κατά 10 mg ανά ημέρα όταν η LDL χοληστερόλη βρισκόταν κάτω από 40 mg ανά δεκατόλιτρο, σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο έλαβαν 10 mg σιμβαστατίνης αν η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης ήταν πάνω από 140 mg ανά δεκατόλιτρο. Στους ασθενείς που τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν παρουσίασαν σημαντική βελτίωση δόθηκε νιασίνη σε δόση που σταδιακά αυξανόταν και έφτασε μέχρι και τα 4 γραμμάρια/ημέρα. Η χορήγηση των αντιοξειδωτικών γινόταν δυο φορές ημερησίως και η συνολική ημερήσια δόση ήταν η εξής: 800 IU βιταμίνης E (ως d-άλφα-τοκοφερόλη), 1.000 mg βιταμίνης C, 25 mg βήτα-καροτίνης και 100 μg σεληνίου. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία και μετρούνταν ανά τέσσερις μήνες η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων της ολικής, της HDL, της VLDL, της IDL και της LDL χοληστερόλης του πλάσματος. Ακόμα, ανά τακτά χρονικά διαστήματα πραγματοποιούνταν μετρήσεις της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος, της ομοκυστεΐνης, της γλυκόζης, της κινάσης, της κρεατίνης και της ινσουλίνης νηστείας. Ακόμα, ανά 12 μήνες γινόντουσαν μετρήσεις της συγκέντρωσης των βιταμινών E και C και του β-καροτενίου του πλάσματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, κανονικά επίπεδα LDL χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης που έλαβαν τη θεραπεία με σιμβαστατίνη και νιασίνη για τρία χρόνια παρουσίασαν σημαντικά οφέλη και παρατηρήθηκε ελαφριά υποχώρηση της στένωσης σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, τα άτομα που λάμβαναν θεραπεία με αντιοξειδωτικές ουσίες δεν παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις πέρα από την αύξηση της συγκέντρωσης των βιταμινών και της αντίστασης της LDL χοληστερόλης στην οξείδωση. Υπήρξε, ωστόσο, μια τάση επιβράδυνσης της εξέλιξης της στένωσης. Επιπρόσθετα, όταν χορηγήθηκαν μαζί με τη σιμβαστίνη και τη νιασίνη και οι αντιοξειδωτικές ουσίες τότε τα οφέλη μειώθηκαν σε σχέση με τις βελτιώσεις που παρατηρούνταν με θεραπεία με τη σιμβαστίνη και τη νιασίνη. (Brown et al., 2001)

Σε μια άλλη μελέτη συμμετείχαν 160 άτομα με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης με σκοπό να αξιολογηθεί η χρήση αντιοξειδωτικών και νιασίνης-σιμβαστατίνης στην εξέλιξη καρδιαγγειακών. Όλα τα άτομα είχαν στένωση τουλάχιστον 50% της στεφανιαίας αρτηρίας ή στεφανιαία βλάβη. Επίσης είχαν χαμηλή HDL-χοληστερόλη (κάτω από 35 mg / dl για τους άντρες και κάτω από 40 mg / dl για τις



γυναίκες και η LDL-χοληστερόλη ήταν κάτω από 140 mg / dL.) Τα άτομα χωρίστηκαν τυχαία σε 4 ομάδες ως εξής: η μια ομάδα έλαβε 10-20 mg σιμβαστατίνης με 1 γραμμάριο νιασίνης, η δεύτερη ομάδα έλαβε συμπληρώματα αντιοξειδωτικών που περιείχαν 12,5 mg β-καροτενίου, 500 mg βιταμίνης C, 400 IU βιταμίνης E και 50 μg σεληνίου, η τρίτη ομάδα έλαβε ένα συνδυασμό σιμβαστατίνης-νιασίνης με αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, ίδιας σύστασης με τα συμπληρώματα που έλαβε η δεύτερη ομάδα, και η τέταρτη ομάδα έλαβε ένα εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα που έλαβε θεραπεία με σιμβαστατίνη και νιασίνη εμφάνισε μείωση από 25% μέχρι και 57% της απολιποπρωτεΐνης-β, της VLDL, της LDL-χοληστερόλης και αύξηση της HDL-χοληστερόλης από 13% μέχρι 42%. Η θεραπεία, λοιπόν, με νιασίνη και σιμβαστατίνη βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών. Όταν, όμως, η νιασίνη-σιμβαστατίνη λήφθηκε μαζί με αντιοξειδωτικά τότε η ευεργετική δράση της νιασίνης και της σιμβαστατίνης ήταν σημαντικά εξασθενημένη. Παρατηρήθηκε μείωση στην ολική χοληστερόλη και στην απολιποπρωτεΐνη-β, αλλά οι αλλαγές στην HDL-χοληστερόλη ήταν παρόμοιες με εκείνες στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Επομένως, θα πρέπει να υπάρξει περαιτέρω έρευνα για τη χρήση αντιοξειδωτικών μαζί με νιασίνη-σιμβαστατίνη. (Cheung et al.,2001)

Η νιασίνη πέρα από την υπολιπιδαιμική της δράση, αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αυτή η μικρή αύξηση στα επίπεδα της γλυκόζης λόγω της θεραπείας με νιασίνη, πιθανώς, μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη προσαρμογή της διαίτας, της άσκησης και των αντιδιαβητικών φαρμάκων στη θεραπεία. Επομένως, τίθεται το ερώτημα αν η θεραπεία με σιμβαστατίνη και νιασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση δισλιπιδαιμιών στο μεταβολικό σύνδρομο. (Vittone et al., 2007)

Μια διπλή-τυφλή μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διευκρινίσει αν η επιθετική θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας με νιασίνη και στατίνη μπορεί να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη μελέτη συμμετείχαν 160 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και φυσιολογική LDL-χοληστερόλη με στόχο την εκτίμηση της μετατροπής του λιπιδαιμικού προφίλ με αντιοξειδωτικά και με σιμβαστατίνη και νιασίνη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες και έλαβαν νιασίνη με σιμβαστατίνη, ένα εικονικό φάρμακο με αντιοξειδωτικές βιταμίνες ή μόνο ένα εικονικό φάρμακο. Για να μπορούσε να θεωρηθεί ότι ένα άτομο πάσχει από μεταβολικό σύνδρομο θα έπρεπε να πληρεί τρία ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: η HDL

χοληστερόλη να ήταν χαμηλότερη από 40 mg / dl στους άντρες και 50 mg / dl στις γυναίκες, τα τριγλυκερίδια να ήταν πάνω από 150 mg / dl, να έπασχε από υπέρταση ή η τρέχουσα αρτηριακή πίεση να ήταν πάνω από 130/85 mmHg, η γλυκόζη νηστείας να ήταν πάνω από 100 mg / dl ή να υπήρχε προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη και η περίμετρος μέσης να ήταν πάνω από 102 cm στους άνδρες και πάνω από 88 cm στις γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών ήταν με τη νιασίνη και τη σιμβαστατίνη. Η θεραπεία με νιασίνη και σιμβαστατίνη μείωσε τη στένωση σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Με αυτή τη θεραπεία μειώθηκαν σημαντικά οι κλινικές εκδηλώσεις σε σχέση με τις ομάδες που χρησιμοποίησαν το εικονικό φάρμακο, παρά την αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης και τη μείωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη που παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία. Επομένως, η θεραπεία με νιασίνη και σιμβαστατίνη έχει πιθανώς ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμίες. (Vittone et al., 2007)

#### **4.3 Χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία**

Παρά τις σχεδόν δύο δεκαετίες έρευνας για τη χρήση των διατροφικών αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια της συμβατικής χημειοθεραπείας και της θεραπείας με ακτινοβολία, εξακολουθεί να υπάρχει αντιπαράθεση σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της συμπληρωματικής θεραπείας. Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αντιοξειδωτικών με τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία μειώνει τις ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται με τις θεραπείες. Ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα αντιοξειδωτικά μπορεί να προστατεύσουν τα καρκινικά κύτταρα καθώς και τα υγιή κύτταρα από την οξειδωτική βλάβη που παράγεται από τη θεραπεία με ακτινοβολία και από ορισμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Άλλα στοιχεία δείχνουν ότι τα αντιοξειδωτικά μπορεί να προστατεύσουν τους φυσιολογικούς ιστούς από τη ζημία που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοβολία χωρίς να μειώσουν τον έλεγχο του όγκου. Επίσης ότι τα αντιοξειδωτικά μπορεί να προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα μειώνοντας έτσι την ογκολογική αποτελεσματικότητα της κυτταροτοξικής θεραπείας. Αυτός είναι και ο λόγος που οι περισσότεροι ογκολόγοι αποθαρρύνουν τους ασθενείς από τη χρήση αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. (D'Andrea 2005, Lawenda et al 2008)

Οι υποστηρικτές της αντιοξειδωτικής θεραπείας προτείνουν ρητά ότι τα αντιοξειδωτικά θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Ισχυρίζονται ότι οι προστατευτικές επιδράσεις των αντιοξειδωτικών είναι επιλεκτικές για τα φυσιολογικά κύτταρα, έτσι ώστε να μπορούν να μειώσουν τις τοξικότητες, χωρίς να διακυβεύεται η ογκολογική αποτελεσματικότητα. Ισχυρίζονται επίσης, ότι ενίοτε τα αντιοξειδωτικά είναι άμεσα κυτταροτοξικά ή/και μπορεί πραγματικά να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα των κυτταροτοξικών θεραπειών. (D'Andrea 2005)

Το Σεπτέμβριο του 2005, το CA: Cancer Journal for Clinicians δημοσίευσε μια προειδοποίηση κατά της ταυτόχρονης χρήσης των αντιοξειδωτικών με τις κυτταροτοξικές θεραπείες. Το άρθρο αυτό μιλά για τη συνολική αποφυγή των συμπληρωματικών αντιοξειδωτικών ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, δηλώνοντας ότι δεν είναι όλα τα αντιοξειδωτικά ευεργετικά στον τρόπο δράσης ή στο αποτέλεσμα τους. Ορισμένα αντιοξειδωτικά μπορεί πράγματι να είναι αναποτελεσματικά ή μπορεί ακόμη και να παρεμβαίνουν στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και είναι σημαντικό, ως εκ τούτου, να είμαστε επιλεκτικοί όσον αφορά τη χρήση τους. ( Moss 2006)

Οι ισχυρισμοί αυτοί βασίζονται σε μια ποικιλία από εργαστηριακές μελέτες. Ακόμα και αν τα εργαστηριακά δεδομένα δεν ήταν αντιφατικά και δεν προκαλούσαν σύγχυση, θα ήταν ανεπαρκή για να καθοδηγήσουν την κλινική πρακτική. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να καθοδηγούνται από τα υπάρχοντα δεδομένα στα πλαίσια της θεμελιώδους αρχής της ιατρικής. (D'Andrea 2005)

### Χημειοθεραπεία

Αν και η χημειοθεραπεία ως λέξη μπορεί να σημαίνει τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου (όπως ασπιρίνη ή πενικιλίνη) για τη θεραπεία οποιασδήποτε ασθένειας, για τους περισσότερους ανθρώπους η χημειοθεραπεία αναφέρεται σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου. Δύο άλλοι ιατρικοί όροι που συχνά χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη χημειοθεραπεία του καρκίνου είναι η αντινεοπλασματική θεραπεία και η κυτταρολογική θεραπεία. (Chemotherapy Principles 2013)

Οι θεραπείες, όπως η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοβολία θεωρούνται τοπικές θεραπείες. Δρουν μόνο σε μία περιοχή του σώματος, όπως του μαστού, του πνεύμονα ή

του προστάτη και συνήθως στοχεύουν τον καρκίνο άμεσα. Η χημειοθεραπεία διαφέρει από τη χειρουργική επέμβαση ή την ακτινοβολία κατά το ότι σχεδόν πάντα χρησιμοποιείται ως μία συστηματική θεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι τα φάρμακα «ταξιδεύουν» σε όλο το σώμα για να φτάσουν στα καρκινικά κύτταρα οπουδήποτε και αν βρίσκονται. Περισσότερα από 100 φάρμακα χημειοθεραπείας χρησιμοποιούνται είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή θεραπείες. Αυτά τα φάρμακα διαφέρουν ευρέως στη χημική τους σύνθεση, τον τρόπο που λαμβάνονται, τη χρησιμότητά τους στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων μορφών καρκίνου καθώς και τις παρενέργειές τους. (Chemotherapy Principles 2013)

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας είναι η ναυτία, ο εμετός, η κούραση, η βλεννογονίτιδα, η βλάβη στα νεύρα, οι λοιμώξεις, η διάρροια, η δυσκοιλιότητα και η τριχόπτωση. Οι περισσότερες απ'αυτές είναι βραχυπρόθεσμες, αλλά μερικές μπορεί να διαρκέσουν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και για αρκετό καιρό μετά. (Understanding and Managing Chemotherapy Side Effects)

Οι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να λαμβάνουν αντιοξειδωτικά συμπληρώματα για να ανακουφιστούν από τις τοξικές παρενέργειες της χημειοθεραπείας, που συχνά οδηγούν σε μειωμένες δόσεις, διακοπές, καθυστερήσεις και ελλιπείς κύκλους θεραπείας. Μια μείωση αυτών θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια βελτιωμένη ποιότητα ζωής για τον ασθενή και πιθανώς σε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης. (Block et al 2008)

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη δυνατότητα των αντιοξειδωτικών να συμβάλουν στη μείωση των τοξικών παρενεργειών. Μεγάλο μέρος του διαλόγου έχει επικεντρωθεί στη χρήση αυτών των συμπληρωμάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, λόγω των ανησυχιών ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το μηχανισμό δράσης του θεραπευτικού παράγοντα και ακολούθως να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του. Ωστόσο, άλλοι υποστηρίζουν ότι τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών είναι επωφελή για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, επειδή ενισχύουν την αποτελεσματικότητά της, καθώς επίσης ανακουφίζουν από τις τοξικές παρενέργειες επιτρέποντας στους ασθενείς να ανεχθούν τη χημειοθεραπεία για την πλήρη πορεία της θεραπείας και να ελαττώσουν την ανάγκη για τη μείωση της δόσης. (Block et al 2008)

Η σισπλατίνη, μια ένωση που περιέχει πλατίνα, είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά αντικαρκινικά φάρμακα που διατίθενται για τη θεραπεία μιας ποικιλίας στερεών όγκων,

συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, των ωοθηκών και του καρκίνου του προστάτη. Νευρολογικές και νευροφυσιολογικές εξετάσεις έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σισπλατίνη σε αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg/m<sup>2</sup> εμφανίζουν συμπτώματα νευροτοξικότητας. Η επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία περιφερική νευροπάθεια είναι μια σημαντική παρενέργεια. Η συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας μπορεί να είναι μεταβλητή, αλλά συχνά κυμαίνεται από το 30% έως το 40% των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Αν και τα συμπτώματα μπορούν να επιλυθούν εντελώς, σε ορισμένες περιπτώσεις η περιφερική νευροπάθεια είναι μόνο εν μέρει αναστρέψιμη και σε άλλες περιπτώσεις δεν φαίνεται να είναι αναστρέψιμη. Επίσης μπορεί να είναι εξαιρετικά επώδυνη ή/και να καθιστά ανίκανους τους ασθενείς προκαλώντας σημαντική απώλεια των λειτουργικών ικανοτήτων και μείωση στην ποιότητα ζωής. Οι νευροτοξικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν δομικές βλάβες στα περιφερικά νεύρα με αποτέλεσμα την ανώμαλη σωματοαισθητική επεξεργασία του περιφερικού και / ή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μια κοινή κλινική πορεία ξεκινά με παραισθησία (μυρμήγκιασμα) και δυσαισθησίες, που συνήθως βρίσκονται στα δάχτυλα των ποδιών και των χεριών. Τα συμπτώματα αυτά στη συνέχεια μπορούν να εξαπλωθούν και να επηρεάσουν τόσο τα άνω όσο και τα κάτω άκρα. (Pace et al 2003 ,Wolf et al 2008, Mustacich 2010)

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα κλινικά και τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρήθηκαν στην επαγόμενη από σισπλατίνη νευροπάθεια είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στη νευροπάθεια που προκαλείται από ανεπάρκεια της βιταμίνης E. Στους ανθρώπους, τα σύνδρομα ανεπάρκειας της βιταμίνης E (π.χ. κακή απορρόφηση λιπιδίου, χολοστατική ηπατική νόσος, σύνδρομο βραχέος εντέρου, κυστική ίνωση και οικογενής σποραδική ανεπάρκεια βιταμίνης E) χαρακτηρίζονται από μια περιφερική αισθητική νευροπάθεια με αταξία, παραισθησίες και μούδιασμα στα πόδια και τα χέρια και απώλεια των αντανακλαστικών, που προκαλείται είτε από τον ανάδρομο εκφυλισμό των νευραξόνων μεγάλου διαμετρήματος σε περιφερικά νεύρα ή από τον εκφυλισμό των οπίσθιων (ραχιαίων) στηλών του νωτιαίου μυελού. Παθολογικές μελέτες δείχνουν ότι η ραχιαία ρίζα των νευρώνων των γαγγλίων είναι ο πρωταρχικός στόχος της ανεπάρκειας της βιταμίνης E. ( Pace et al 2003)

Η σισπλατίνη εξαντλεί την άλφα-τοκοφερόλη στην οσφυϊκή περιοχή του νωτιαίου μυελού, συγκεκριμένα το γάγγλιο της ραχιαίας ρίζας, με έναν οξειδωτικό μηχανισμό

στρες, οπότε η πλατίνα δρα ως καταλύτης για την υπεροξειδωση των λιπιδίων, με αποτέλεσμα τη νευροπάθεια από ανεπάρκεια της άλφα-τοκοφερόλης. (Mustacich 2010)

Διάφορες μελέτες ελέγχου έχουν αναζητήσει τρόπους για την πρόληψη ή για την ανακούφιση εγκατεστημένης περιφερικής νευροπάθειας. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η βιταμίνη E δυνητικά μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και / ή τη σοβαρότητα της περιφερικής νευροπάθειας. (Wolf et al 2008)

Μια πιλοτική μελέτη, που δημοσιεύθηκε από τον Pace και τους συνεργάτες του, εξέτασε τη νευροπροστατευτική επίδραση της βιταμίνης E για την πρόληψη της περιφερικής νευροπάθειας σε 47 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία είτε σε μια ομάδα στην οποία λάμβανε συμπληρώματα βιταμίνης E κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη ή σε μια ομάδα που έκανε χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και μόνο. Η άλφα-τοκοφερόλη (βιταμίνη E 300 mg / ημέρα) χορηγήθηκε από του στόματος πριν από τη χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και συνεχίστηκε για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Από τους 47 ασθενείς μόνο οι 27 ασθενείς (20 άνδρες και 7 γυναίκες) αξιολογήθηκαν ως προς την ανάλυση, επειδή έλαβαν μια αθροιστική δόση σισπλατίνης υψηλότερη από 300mg/m<sup>2</sup>. Δεκαπέντε ασθενείς είχαν επηρεαστεί από καρκίνο του πνεύμονα, τρεις από καρκίνο των ωοθηκών, δύο από καρκίνο του ρινοφάρυγγα, δύο από ουρηθρικό καρκίνο και από έναν με γαστρικό καρκίνο, καρκίνο των όρχεων, του οισοφάγου, του ηθμοειδούς και της γλώσσας. Η σισπλατίνη χορηγήθηκε σε αγωγές συνδυασμού με βάση την ειδική θέση του όγκου. Οι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε βιταμίνη E, ανέφεραν σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας (31%, 4 από 13 ασθενείς) σε σύγκριση με εκείνους χωρίς τη βιταμίνη E (86%, 12 από 14 ασθενείς). Επιπλέον, το ποσοστό ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία με σισπλατίνη δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E προστατεύουν σημαντικά έναντι της περιφερικής νευροτοξικότητας που επάγεται από τη σισπλατίνη και μειώνουν τη συχνότητα και την ένταση των νευροπαθητικών σημείων και συμπτωμάτων. Επίσης η κλινική μελέτη επιβεβαίωσε τα ευρήματα της *in vivo* μελέτης ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E δεν επηρεάζουν την αντικαρκινική δόση της σισπλατίνης. (Pace et al 2003, Wolf et al 2008)

Το 2005 ο Argyriou AA και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια πιλοτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή με τυφλή αξιολόγηση, ελεγχόμενη μελέτη, που είχε ως σκοπό να διαπιστώσει αν τα συμπληρώματα της βιταμίνης E έχουν νευροπροστατευτική δράση στη

χημειοθεραπεία που προκαλεί περιφερική νευρική βλάβη. Τριάντα ένας ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν θεραπεία με σισπλατίνη, πακλιταξέλη ή αγωγές συνδυασμού χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα I (n = 16) έλαβαν από του στόματος βιταμίνη E σε μία ημερήσια δόση των 600 mg / ημέρα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και 3 μήνες μετά τη διακοπή της, συγκρίθηκαν με τους ασθενείς της ομάδας II (n = 15), που δεν έλαβαν κανένα συμπλήρωμα. Η συχνότητα εμφάνισης της νευροτοξικότητας διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, που συνέβη σε 4/16 (25%) ασθενείς στην ομάδα της βιταμίνης E και σε 11/15 (73,3%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (p = 0,019). Το σκορ της μέσης περιφερικής νευροπάθειας ήταν 3,4 + / - 6,3 για τους ασθενείς της ομάδας I και 11,5 + / - 10,6 για τους ασθενείς της ομάδας II (p = 0,026). Ο σχετικός κίνδυνος (RR) ανάπτυξης νευροτοξικότητας ήταν σημαντικά υψηλότερος στην περίπτωση των ασθενών ελέγχου, RR = 0,34, 95% CI = 0,14 - 0,84. Το συμπέρασμα αυτής της έρευνας ήταν ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης E σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να έχουν ένα σημαντικό νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα. (Argyriou et al 2005)

Ο Leonetti και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια μελέτη που αξιολόγησε τα αποτελέσματα της βιταμίνης E σε θεραπεία αντί-όγκου με σισπλατίνη τόσο in vitro όσο και in vivo. Δεν βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά στην επιβίωση των κυττάρων μεταξύ των in vitro κυττάρων με μόνη θεραπεία τη σισπλατίνη έναντι εκείνων με την προσθήκη βιταμίνης E. Επίσης, διαπίστωσαν ότι, in vivo, μόνο σισπλατίνη μείωσε τον όγκο κατά 40% και η προσθήκη της βιταμίνης E δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου. (Wolf et al 2008)

Ο Suhail N και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια μελέτη για να ελέγξουν αν τα συμπληρώματα βιταμινών E και C προστατεύουν από τις βλαβερές συνέπειες των αντικαρκινικών φαρμάκων στον καρκίνο του μαστού. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 5 μηνών, η δραστηριότητα των διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων και τα επίπεδα μηλονοδιαλδεϋδης και ανηγμένης γλουταθειόνης μετρήθηκαν σε σαράντα ασθενείς που δεν έκαναν θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού (στάδιο II) και σε σύγκριση με εκείνα των υγιών μαρτύρων. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία είτε σε θεραπεία με χημειοθεραπεία ή στην ίδια αγωγή χημειοθεραπείας με συμπληρώματα βιταμίνης C και E (βιταμίνη C 500 mg σε δισκίο και βιταμίνη E 400 mg σε κάψουλα ζελατίνης). Η άνευ αγωγής ομάδα παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων (P <0,001) και ανηγμένης γλουταθειόνης (P <0,001), πιο εκτεταμένη υπεροξειδωση των λιπιδίων (P <0,001) και βλάβη του DNA από τους υγιείς μάρτυρες. Παρόμοια, αλλά

λιγότερο έντονα μοτίβα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία μόνο. Η ομάδα των ασθενών που έλαβε συμπληρώματα βιταμινών E και C είχε όλα τα επίπεδα δεικτών να κινούνται προς τις κανονικές τιμές. Οι δραστηριότητες της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της καταλάσης, της γλουταθειόνης-S-τρανσφεράσης, της αναγωγάσης της γλουταθειόνης και τα επίπεδα της ανηγμένης γλουταθειόνης αυξήθηκαν σημαντικά ( $P < 0,01$ ), ενώ τα επίπεδα της μηλονοδιαλδεΐδης και η βλάβη του DNA ήταν σημαντικά ( $P < 0,01$ ) μειωμένα στην ομάδα που έλαβε συμπληρώματα σε σχέση με εκείνα των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, καθώς και σε σχέση με τα επίπεδα προθεραπείας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση αυτών των δύο βιταμινών αποκαθιστά την αντιοξειδωτική κατάσταση, που μειώνεται από την παρουσία του καρκίνου του μαστού και τη χημειοθεραπεία, ενώ επίσης μειώθηκε η βλάβη του DNA. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα συμπληρώματα βιταμινών E και C θα πρέπει να είναι χρήσιμα στην προστασία έναντι των παρενεργειών που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία και μια τυχαίοποιημένη δοκιμή ελέγχου για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των συμπληρωμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού χρησιμοποιώντας τα κλινικά αποτελέσματα θα ήταν κατάλληλη. (Suhail et al 2012)

Επίσης μια ινδική κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε σε ένα αμερικάνικο περιοδικό μελέτησε την υψηλή δόση πολλαπλών αντιοξειδωτικών (βιταμίνη C, E και β-καροτένιο) ως συμπλήρωμα για τα συνήθη φάρμακα πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Εκατόν τριάντα έξι ασθενείς στα στάδια IIIB και IV με NSCLC τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν μόνο χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία συν αυτά τα αντιοξειδωτικά. Στη χημειοθεραπεία μόνη της το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 33%, χωρίς πλήρεις ανταποκρίσεις. Με τα προστιθέμενα αντιοξειδωτικά το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 37% και 2 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση. Η διάμεση επιβίωση ήταν 9 μήνες στην ομάδα της χημειοθεραπείας έναντι 11 μηνών στην ομάδα με τα αντιοξειδωτικά. Η συνολική επιβίωση στο 1 έτος ήταν 32,9% για τη χημειοθεραπεία έναντι 39,1% σε αυτή με τα προστιθέμενα αντιοξειδωτικά. Στα 2 χρόνια ήταν 11,1% κατά τη χημειοθεραπεία μόνη της και 15,6% στο συνδυασμό. Η τοξικότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Σε κάθε παράμετρο, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής επιβίωσης, οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο πήγαν καλύτερα όταν έλαβαν αντιοξειδωτικά σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «τα αποτελέσματα αυτά δεν υποστηρίζουν την



ανησυχία ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατεύσουν τα καρκινικά κύτταρα από τη βλάβη των ελεύθερων ριζών που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία». ( Moss 2006)

### Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του καρκίνου για πολλές δεκαετίες. Η ακτινοβολία λειτουργεί καταστρέφοντας τα γονίδια στα κύτταρα. Όταν η ακτινοβολία βλάπτει τα γονίδια ενός καρκινικού κυττάρου, αυτά δεν μπορούν να αναπτυχθούν και να διαιρεθούν πια και με την πάροδο του χρόνου, τα κύτταρα πεθαίνουν. Ουσιαστικά χρησιμοποιείται για την εξάλειψη του καρκίνου και ως παρηγορητική να ανακουφίσει τον πόνο που σχετίζεται με μεταστάσεις. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ακτινοβολία προκαλεί πολλές βιολογικές διαταραχές σε κύτταρα. Επειδή η κανονική κυτταρική τοξικότητα περιορίζει τις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην αποτελεσματική θεραπεία, προσεγγίσεις έχουν σχεδιαστεί για να επιτευχθεί ισορροπία μεταξύ της εξάλειψης των καρκινικών κυττάρων και της προστασίας των φυσιολογικών ιστών. ( Borek 2004, Radiation Therapy Principles 2012)

Η ακτινοβολία είναι μία τοπική θεραπεία, γι αυτό οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από την περιοχή του σώματος που υποβάλλεται σε θεραπεία. Τα πρώτα αποτελέσματα της ακτινοβολίας μπορεί να φανούν σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες μετά το ξεκίνημα της θεραπείας και μπορεί να συνεχιστούν για αρκετές εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας. Άλλες επιδράσεις μπορεί να μην εμφανιστούν για μήνες ή ακόμη και για χρόνια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κόπωση, οι αλλαγές στο δέρμα, προβλήματα στο στόμα και στο λαιμό. Επίσης μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες σε ορισμένες περιοχές του σώματος, όπως είναι ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, ο πεπτικός σωλήνας και τα φυλετικά όργανα. ( Radiation Therapy Principles 2012)

Η ακτινοβολία σε δόσεις που χρησιμοποιείται στη θεραπεία εξαντλεί την κυτταρική άλφα-τοκοφερόλη στα κανονικά κύτταρα αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ζημιάς. Τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακτινοβολία αποτελούν ένα αίνιγμα για τον ογκολόγο ακτινοβολίας, όπως αντιοξειδωτικές ουσίες που προστατεύουν τα φυσιολογικά κύτταρα από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, μπορεί να παρέχουν τα ίδια οφέλη στα καρκινικά κύτταρα και να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι βραχυπρόθεσμες και οι μακροπρόθεσμες ζημιές σε υγιή κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων της βλάβης του ιστού και του αυξημένου κινδύνου ογκογόνου

μετασχηματισμού, μπορούν να προληφθούν με αντιοξειδωτικά, όπως φαίνεται πειραματικά. Ευρήματα ότι τα αντιοξειδωτικά επάγουν την απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα και προστατεύουν τους ασθενείς από επώδυνες παρενέργειες της θεραπείας με ακτινοβολία, μπορεί να αποδείξουν ότι αυτές οι ενώσεις θα είναι χρήσιμες στο μέλλον της ανοσοενισχυτικής θεραπείας. ( Borek 2004)

Οι ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να αποφύγουν ορισμένα τρόφιμα, λόγω της θεραπείας, αλλά η κατανάλωση μιας ισορροπημένης διατροφής είναι σημαντική. Είναι επίσης σημαντικό να λάβουν αρκετές θερμίδες για την παροχή ενέργειας για την επούλωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεννοηθούν με το γιατρό τους πριν λάβουν οποιαδήποτε βιταμίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακτινοβολία. Ορισμένες βιταμίνες, όπως οι A, E, και C, λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά και αποτρέπουν το σχηματισμό ιόντων (ηλεκτρικών φορισμένων σωματιδίων), που προκαλούν βλάβη του DNA στα κύτταρα. Αυτή η βλάβη θεωρείται ότι έχει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόκληση καρκίνου. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι το να πάρει κανείς αρκετά αντιοξειδωτικά θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία με ακτινοβολία εργάζεται για την καταπολέμηση του καρκίνου με την παραγωγή αυτών των ιόντων, που βλάπτουν σοβαρά το DNA των καρκινικών κυττάρων. Μερικοί επιστήμονες πιστεύουν ότι η λήψη υψηλών δόσεων αντιοξειδωτικών βιταμινών κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να κάνει την ακτινοθεραπεία λιγότερο αποτελεσματική μειώνοντας τη βλάβη στα καρκινικά κύτταρα. (Radiation Therapy Principles 2012)

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία είναι συχνά η μόνη θεραπεία για τον καρκίνο του στόματος και του λαιμού. Η φλεγμονή και η εξέλκωση στο εσωτερικό του στόματος, γνωστή ως βλεννογονίτιδα, είναι από τις πιο κοινές αρνητικές παρενέργειες της θεραπείας με ακτινοβολία σε αυτό το τμήμα του σώματος. Είναι συχνά απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία ακτινοβολίας, όταν αναπτύσσεται βλεννογονίτιδα, διότι είναι εξαιρετικά επώδυνη και μπορεί να κάνει δύσκολη την κατανάλωση τροφής. Η διακοπή της θεραπείας και η κακή διατροφή που προκύπτει από την αδυναμία του ασθενούς να φάει μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα της ανάκαμψης από τον καρκίνο. Έτσι, η πρόληψη και η θεραπεία της επώδυνης βλεννογονίτιδας, που προκύπτει από θεραπεία με ακτινοβολία, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην επιτυχία των θεραπειών με ακτινοβολία σε άτομα με καρκίνο. (Maureen 2004)

Σε μια μελέτη 54 ασθενείς με καρκίνο του στόματος ή του λαιμού, για τους οποίους η θεραπεία με ακτινοβολία ήταν η μόνη συνταγογραφούμενη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 400 IU βιταμίνης E δύο φορές την ημέρα ή placebo 500 mg, που περιείχε έλαιο ηράνθεμου, δύο φορές την ημέρα. Οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να διαλύσουν κάθε κάψουλα και να κρατήσουν το λάδι στο στόμα τους για πέντε λεπτά, στη συνέχεια να το καταπιούν, πριν από τη θεραπεία ακτινοβολίας και πάλι 8 έως 12 ώρες αργότερα. Την αγωγή αυτή την ακολούθησαν πέντε ημέρες την εβδομάδα για επτά εβδομάδες. Στο τέλος της μελέτης, λιγότερα άτομα που λάμβαναν βιταμίνη E από το placebo είχαν βιώσει επώδυνη βλεννογονίτιδα: 21,6% έναντι 33,5%. Επιπλέον, ο πόνος και η περιορισμένη κατανάλωση ήταν σημαντικά λιγότερα στους ασθενείς που λάμβαναν βιταμίνη E από αυτούς που έπαιρναν placebo. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η βιταμίνη E μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόληψη και στη μείωση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας, μια σημαντική παρενέργεια της θεραπείας με ακτινοβολία. (Maureen 2004)

Μια άλλη μελέτη είχε κι αυτή ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης E και του σεληνίου στη βλεννογονίτιδα που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία ή / και τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο στο κεφάλι και στο λαιμό. Η έρευνα περιελάμβανε ασθενείς με καρκίνο στο κεφάλι και στο λαιμό που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σχετικά με τη χρήση ταυτόχρονης χημειοθεραπείας. Ενενήντα τρεις ασθενείς συμπεριλήφθηκαν, οι οποίοι έπαιρναν ένα συμπλήρωμα βιταμίνης E ή σεληνίου την ημέρα. Η θεραπεία άρχισε κατά την πρώτη ημέρα της ακτινοθεραπείας και έληξε μία εβδομάδα μετά την ολοκλήρωσή της. Κατά τη διάρκεια των 10 εβδομάδων 82 ασθενείς (88,2%) ανέπτυξαν βλεννογονίτιδα. Η παρουσία της βλεννογονίτιδας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες των συμπληρωμάτων ( $p=0,777$ ). Όσον αφορά το βαθμό βλεννογονίτιδας, οι περισσότεροι ασθενείς (63,0%) παρουσίασαν ένα βαθμό II βλεννογονίτιδας (τρέφονταν κανονικά, αλλά με πόνο). Η χορήγηση συμπληρωμάτων επίσης δεν άλλαξε το βαθμό της βλεννογονίτιδας μεταξύ των ομάδων ( $p = 0,559$ ). Κατά συνέπεια, η συμπλήρωση με 10μg σεληνίου ή 400mg βιταμίνης E δεν ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη της βλεννογονίτιδας. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι το σελήνιο και τα συμπληρώματα της βιταμίνης E δεν εμπόδισαν ούτε μείωσαν την ένταση της βλεννογονίτιδας. (Santos et al 2009)

Αρκετές μελέτες παρείχαν αποδείξεις ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ακτινοβολία. Για παράδειγμα η Ferreira και οι

συνεργάτες της εξέτασαν τυχαιοποιημένα 54 ασθενείς με καρκίνο στο κεφάλι και στο λαιμό. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ακτινοβολίας λάμβαναν ένα στοματικό διάλυμα, με βάση το λάδι, που περιείχε είτε βιταμίνη E είτε placebo πριν και μετά από κάθε ημερήσια δόση ακτινοβολίας. Αν και η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E συνδέθηκε με μια μείωση κατά 36% στη συμπτωματική βλεννογονίτιδα, οι συγγραφείς ανέφεραν μια μείωση 2 χρόνων στη συνολική επιβίωση (32% με συμπλήρωμα βιταμίνης E έναντι 63% με placebo  $P = 0,13$ ). Αυτή η μείωση, που αφορά τη συνολική επιβίωση, αν και όχι στατιστικά σημαντική, μπορεί να είχε επηρεαστεί από το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> στάδιο όγκου που βρέθηκαν στην ομάδα της βιταμίνης E. (Lawenda et al 2008)

Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες - ο Misirlioglu et al, έκανε δοκιμή με πεντοξιφυλλίνη και α-τοκοφερόλη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και ο Lissoni et al έκανε δοκιμή με μελατονίνη σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα του εγκεφάλου- διαπίστωσαν ότι όταν η ακτινοθεραπεία συνδυάζεται με συμπληρώματα α-τοκοφερόλης ή με μελατονίνη αυξάνει την επιβίωση. Ωστόσο, αυτή η υπόδειξη ραδιοευαισθητοποίησης όγκων δεν επιβεβαιώθηκε από τον Berk και τους συνεργάτες του σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με θεραπεία ακτινοβολίας και υψηλή δόση μελατονίνης σε μεταστάσεις στον εγκέφαλο. (Lawenda et al 2008)

Ο Bairati και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι μεταξύ των 540 ασθενών με καρκίνο στο κεφάλι και στο λαιμό, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε α-τοκοφερόλη με ή χωρίς β-καροτένιο έναντι του placebo ταυτόχρονα με τη θεραπεία ακτινοβολίας τους, εκείνοι που έλαβαν τα δύο αντιοξειδωτικά είχαν μια στατιστικά σημαντική μείωση 38% σε σοβαρές, οξείες παρενέργειες. Ωστόσο το όφελος φάνηκε να αντισταθμίζεται με μειώσεις 29% και 56% στα ποσοστά ελέγχου του τοπικού όγκου, για την α-τοκοφερόλη και την α-τοκοφερόλη συν το β-καροτένιο, αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι σε μια ανάλυση υποομάδας των ασθενών αυτών οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών και του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακτινοβολία συσχετίστηκαν με αύξηση τόσο στην υποτροπή της νόσου (αναλογία κινδύνου [HR] = 2.41, 95%, διάστημα εμπιστοσύνης [CI] = 1,25 έως 4,64) όσο και στην ειδική θνησιμότητα λόγω καρκίνου (HR = 3.38, 95% CI = 1,11 - 10,34). Δεν υπήρξε καμία αύξηση είτε αποτέλεσμα των μέτρων αυτών για τους μη καπνιστές. Τα περισσότερα από τα σχετικά στοιχεία παρουσιάστηκαν σε μια μεταγενέστερη δημοσίευση του Bairati και των συνεργατών του σχετικά με την ίδια ομάδα των ασθενών. Σε αυτό το άρθρο

αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν αντιοξειδωτικά είχαν στατιστικά σημαντικά φτωχότερη τη συνολική επιβίωση. (Lawenda et al 2008)

Δυο μελέτες που χρησιμοποίησαν τη βιταμίνη E για την πρόληψη της προκαλούμενης από ακτινοβολία παρενέργειας στους ασθενείς με καρκίνο στο κεφάλι και το λαιμό έδειξαν ότι η βιταμίνη E στον πληθυσμό αυτό μπορεί να αντενδείκνυται. Στη μία μελέτη, 15 ασθενείς, που λάμβαναν συμπληρώματα με βιταμίνη E (400 IU / ημέρα) και β-καροτένιο (30 mg / ημέρα ) έναντι του placebo κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο στο κεφάλι και στο λαιμό, εξετάστηκαν. Λόγω της ηθικής ανησυχίας σχετικά με τις εκθέσεις ότι τα συμπληρώματα της βήτα-καροτίνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, σταμάτησαν τη χρήση της βήτα-καροτίνης νωρίς και συνέχισαν με τη χρήση της βιταμίνης E και μόνο έναντι του placebo. Αυτή η μελέτη ανέφερε υψηλότερο ποσοστό τοπικών υποτροπών στην ομάδα που συμπληρώθηκε με βήτα-καροτίνη και βιταμίνη E και μια μέτρια αύξηση του ποσοστού υποτροπής μόνο στην ομάδα της βιταμίνης E. Η άλλη μελέτη εξέτασε τη χρήση της βιταμίνης E (400 mg) έναντι του placebo ως στοματική έκπλυση για την πρόληψη της επαγόμενης από την ακτινοβολία βλεννογονίτιδας. Υπήρξε ένα μικρότερο ποσοστό επιβίωσης τόσο συνολικά όσο και στο διάμεσο στην ομάδα της βιταμίνης E έναντι της ομάδας του placebo (32% και 8,5 μήνες έναντι 63% και 12,5 μήνες, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι ένας δυνητικός παράγοντας σύγχυσης στις διαφορές στην επιβίωση ήταν η υψηλότερη επικράτηση του σταδίου III και IV των ασθενών στην ομάδα της βιταμίνης E. (Wolf et al 2008)

Αρκετοί γιατροί συμβουλεύουν τους ασθενείς να απέχουν από τη λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακτινοβολία. Άλλοι, ωστόσο, εξετάζοντας τα δεδομένα προτείνουν ότι μια προσεκτική και συνετή χρήση των αντιοξειδωτικών βοηθά τον ασθενή να διατηρήσει μια καλή ποιότητα ζωής και μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία του καρκίνου. ( Borek 2004)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Πηγές από βιβλία:

- Courtney Moore M. ,Διαιτολογία, Βήτα Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ 2005
- Hans Kornad Biesalski ,Peter Grimm ,Εγχειρίδιο διατροφής, ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2008.
- Hendricks K., Duggan C., Walker A, Εγχειρίδιο Παιδικής Διατροφής Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού 2000
- M.S.Runge &M.A.Greganti, Παθολογία 2, ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2006.
- Nestle M, Διατροφή στην Κλινική πράξη Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγ. Κ. Παρισιανός 1987
- Sareen S.Gropper,Jack L.Smith,James L-Groff, Διατροφή και Μεταβολισμός 2, Ιατρικές Εκδόσεις Α.Πασχαλίδη 2008
- Stevevens & J. Lowe, Παθολογική ανατομική, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 1998.
- Βαλαβανίδης Α., Περιβάλλον και κακοήθεις νεοπλασίες, Εξωτερικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο και εκτίμηση κινδύνου, Αθήνα, εκδόσεις Βήτα, 2000.
- Βαλαβανίδης Α., Ελεύθερες ρίζες και μηχανισμοί καρκινογένεσης, Ο ρόλος των ελευθέρων ριζών και οξειδωτικών ενώσεων στην έναρξη και προαγωγή κακοήθων νεοπλασιών στον άνθρωπο, Αθήνα,εκδόσεις Βήτα, 2003
- Γαρδίκια Κ.Δ,Ειδική Νοσολογία,Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε,Αθήνα 2005
- Ευθυμιάδης Α., Υπερλιπιδαιμίες Θεραπευτική αντιμετώπιση, Θεσσαλονίκη ,1999
- Ζαμπέλας Α., Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας Τόμος 1, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2007
- Ζερφυρίδης Γ. Διατροφή του ανθρώπου, Εκδόσεις Γιαχούλη- Γιαπούλη, 1998

- Μόρτογλου Τ. & Μόρτογλου Κ., Διατροφή από το σήμερα για το αύριο, τόμος 1, Αθήνα 2002.
- Παπανικολάου Γ. Σύγχρονη διατροφή και δαιτολογία Εκδόσεις Θυμάρι 2005
- Πλέσσα Τ. Διαιτητική του ανθρώπου, Εκδόσεις Φαρμάκου-Τύπος, Αθήνα 1998
- Ράπτη Σ.Α., Εσωτερική παθολογία, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, τόμος γ, Αθήνα, 2007

Πηγές στο διαδίκτυο:

- American Cancer Society : Chemotherapy Principles: An In-depth Discussion (2013) διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:  
<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/chemotherapy/chemotherapyprinciplesanin-depthdiscussionofthetechniquesanditsroleintreatment/chemotherapy-principles-what-is-chemo> (7/5/2013)
- American Cancer Society: Radiation Therapy Principles (2012) διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003019-pdf.pdf> (18/2/2013)
- Ataxia with Vitamin E Deficiency Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:  
<https://rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/658/viewFullReport> (2008/04/10)
- Blumberg J. Unraveling the Conflicting Studies on Vitamin E and Heart Disease(2002) διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο:  
<http://ipi.oregonstate.edu/ss02/blumberg.html> (7/4/2013)
- Bowen. R. Vitamin E. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:  
[http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/misc\\_topics/vitamine.html](http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/misc_topics/vitamine.html) (17/5/2003)
- Cowles Robert A. Gastrectomy. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002945.htm> (12/10/2012)
- Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:  
<http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/> (10/6/2013)

- Doupis J, Veves A, Antioxidants, Diabetes, and Endothelial Dysfunction (2007) διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://www.touchbriefings.com/pdf/3049/veves.pdf> ( 1/1/2013)
- From the National Institutes of Health Clinical Center Drug-Nutrient Interaction Task Force. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: [http://www.cc.nih.gov/ccc/patient\\_education/drug\\_nutrient/coumadin1.pdf](http://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/drug_nutrient/coumadin1.pdf) (9/5/2012)
- Gentili A. Vitamin E Toxicity 2012, διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://emedicine.medscape.com/article/126268-overview> (3/6/2013)
- Hart J. Taking aspirin and vitamin E together to prevent heart attacks and strokes. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.al-hikmah.org/aspirin-vitamin-e-prevent-heart-attacks-strokes.htm> (2011)
- Hypertension (high blood pressure) Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://whfoods.org/genpage.php?tname=disease&dbid=15>
- Hypertension. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=21725> (2013)
- Important information to know when you are taking: Warfarin (Coumadin) and Vitamin K. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: [http://www.cc.nih.gov/ccc/patient\\_education/drug\\_nutrient/coumadin1.pdf](http://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/drug_nutrient/coumadin1.pdf) (14/2/2013)
- Maureen W (2004) Vitamin E Prevents Painful Radiation Therapy Side Effect διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.bastyrcenter.org/content/view/407/> (15/2/2013)
- Mustacich J Debbie (2010) Vitamin E and Chemotherapy διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://lpi.oregonstate.edu/ss10/vitechemo.html> (17/1/2013)
- National Institutes of health, Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E (2013) Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/> (6/2/2013)
- Schuelke M. Ataxia with Vitamin E Deficiency. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1241/> (2/11/2010)
- Select Vitamins and minerals in the management of diabetes διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://spectrum.diabetesjournals.org/content/14/3/133.full.pdf> (11/1/2013)
- The Nutrition Source, Vitamin E and Health διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-e/index.html#references> (27/4/2013)



- Understanding and Managing Chemotherapy Side Effects: διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: [http://www.cancercare.org/publications/24-understanding\\_and\\_managing\\_chemotherapy\\_side\\_effects](http://www.cancercare.org/publications/24-understanding_and_managing_chemotherapy_side_effects) (7/5/2013)
- Vitamin E & Diabetes: Discover the Antioxidant that helps ward off diabetes (2004) διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://www.thehealthierlife.co.uk/natural-health-articles/diabetes/vitamin-e-help-prevent-diabetes-00655.html> (8/2/2013)
- Vitamin E tocopherol διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://www.vitamins-supplements.org/vitamin-E.php> (6/5/20013)
- Vitamin E. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/954.html> (02/27/2013)
- What Are Anticoagulants and Antiplatelet Agents? American Heart Association. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: [http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm\\_300338.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_300338.pdf) (2012)
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου διαθέσιμο το δικτυακό τόπο: <http://www.cardio-asklepeion.org/files/mixanismos%20emfragmatos.pdf>

Πηγές από άρθρα:

- Age-Related Eye Disease Study Research Group, The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study AREDS Report No. 22, Arch Ophthalmol. 2007, 125(9):1225-1232
- Ahuja JK, Goldman JD, Moshfegh AJ. Current status of vitamin E nutriture. Ann N Y Acad Sci. 2004;1031:387-390. (PubMed)
- Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellull J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, Iconomou G, Kalofonos HP. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology. 2005;64(1):26-31. (abstract)
- Arria AM, Tarter RE, Warty V., Thiel D.V.H. Vitamin E deficiency and psychomotor dysfunction. Am J Clin Nutr 1990;52:383-90. (Abstract)

- Avunduk M. et al., Prevention of Lens Damage Associated with Cigarette Smoke Exposure in Rats by a Tocopherol (Vitamin E) Treatment, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999, 40(2):537-541
- Azen SP, Qian D, Mack WJ, Sevanian A., Selzer RH, Liu Chao-Ran, Liu Ci-Hua, Hodis HN. Effect of Supplementary Antioxidant Vitamin Intake on Carotid Arterial Wall Intima-Media Thickness in a Controlled Clinical Trial of Cholesterol Lowering. *Circulation.* 1996; 94: 2369-2372 (Abstract)
- B.J Lyle et al., Serum carotenoids and tocopherols and incidence of age-related nuclear cataract, *Am J Clin Nutr*, 1999; ;69(2):272-7.
- Babaev R. Vladimir, Liying L., Sanket S., MacRae F.S, May J.M. Combined Vitamin C and Vitamin E Deficiency Worsens Early Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(9): 1751–1757.
- Barone C. et al., Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists, *Am. J. Epidemiol.* 1996, 144 (5):496-500.
- Bell E F, Filer L J Jr. The role of vitamin E in the nutrition of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(3): 414-422
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett WA randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. 1993; 111(6):761-772. ( Abstract)
- Bertoni JM, Abraham FA, Falls HF, Itabashi HH. Small bowel resection with vitamin E deficiency and progressive spinocerebellar syndrome. 1984;34(8):1046-52 (Abstract)
- Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2008;123(6):1227-39
- Blumberg JB, Frei B. Why clinical trials of vitamin E and cardiovascular diseases may be fatally flawed. Commentary on "The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans". 2007 ;43(10):1374-6
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gaftor U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of

cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1213-8(abstract)

- Borek C .Antioxidants and Radiation Therapy. *J. Nutr* 2004: 134(11): 3207–3209
- Brown BG et al., Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease, *N Engl J Med* 2001, 345:1583-1592
- Bursell S-E, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L and King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1245-51. (abstract)
- Carman S. et al., Vitamin E intake and Risk of Esophageal and Gastric Cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study, *Int J Cancer*. 2009 , 125(1): 165–170.
- Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Donato S.Di, Reutenauer L ,Mandel J L, and Koenig M. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet*. 1998; 62(2): 301–310.
- Celestini A.,Pulcinelli F.M.,Pignatelli P.,Lenti L.,Fрати G.,Gazzaniga P.P,Violi F. Vitamin E potentiates the antiplatelet activity of aspirin in collagen-stimulated platelets. *haematologica* 2002; 87:420-426
- Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New prospect for prevention of diabetic complications *Diabetes Care* 1991;14(1):68-72
- Chae CU, Albert CM, Moorthy MV, Lee IM, Buring JE. Vitamin E supplementation and the risk of heart failure in women. 2012;5(2):176-82.
- Chattopadhyay A, Bandyopadhyay A.Vitamin E in the prevention of ischemic heart disease *Pharmacol Rep*.2006;58(2):179-87.
- Chen X., Touyz RM, Park JB, Schiffrin EL., Antioxidant Effects of Vitamins C and E Are Associated With Altered Activation of Vascular NADPH Oxidase and Superoxide Dismutase in Stroke-Prone SHR. 2001; 38: 606-611
- Chernomorets N.N et al., The effect of tocopherol and nicotinic acid on the microcirculation and blood coagulability in patients with ischemic heart disease, *Vrach Delo*. 1990 ,12):6-8.

- Cherubini A, Zuliani G, Costantini F, Pierdomenico SD, Volpato S, Mezzetti A, Mecocci P, Pezzuto S, Bregnocchi M, Fellin R, Senin U High vitamin E plasma levels and low low-density lipoprotein oxidation are associated with the absence of atherosclerosis in octogenarians *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49(5):651-4.
- Cheung M. C., Zhao XQ., Chait A., Albers J.J & Brown B.G, Antioxidant Supplements Block the Response of HDL to Simvastatin-Niacin Therapy in Patients With Coronary Artery Disease and Low HDL, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, 2001, 21:1320-1326.
- Christen W. G. , Liu S, Glynn R.J. , Gaziano J. M.& Buring J. E. , A prospective study of dietary carotenoids, vitamins C and E, and risk of cataract in women, *Arch Ophthalmol.* 2008, 126(1): 102–109.
- Christen W. G., Glynn R.J, Chew E. Y & Buring J.E, Vitamin E and Age-related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Women, *Ophthalmology.* 2010 ,117(6): 1163–1168.
- Cook NR, Albert CM, Gazianon JM, Zaharris E., MacFadyen J, Danielson E,Buring JE, Manson JM, A Randomized Factorial Trial of Vitamins C and E and Beta Carotene in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in WomenResults From the Women's Antioxidant Cardiovascular Study *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1610-1618.(Abstract)
- Corrigan J.J, Ulfers L.L, Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency, *Am J Clin Nutr.*1981,34(9)1701-1705
- Couturier M., Lemonnier F.Conti M.,Feneant-Thibault M.,Lemonnier A.Effect of vitamin E on 2-deoxy-d-glucose uptake in human fibroblast cultures.In vitro cell.*Deb.Biol.*1990;26:29-3
- Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, Canaud B. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2312-7.(Abstract)
- D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin.*2005;55(5):319-21
- Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C.In vivo formation of 8-

iso-prostaglandin f<sub>2</sub>alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*. 1999;99(2):224-229

- Department of Urology, Detroit, Michigan calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status.. 2005;96,117 – 126.
- Diepeveen SH, Verhoeven GW, Van Der Palen J, Dikkeschei LD, Van Tits LJ, Kolsters G, Offerman JJ, Bilo HJ, Stalenhoef AF. Effects of atorvastatin and vitamin E on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients: a randomised-controlled trial. *J Intern Med*. 2005;257(5):438-45
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;7;354(9177):447-55.(Abstract)
- Dror DK, Allen LH. Vitamin E deficiency in developing countries. *Food Nutr Bull* 2011;32(2):124-43(Abstract)
- Eidelman RS, Hollar D.,Hebert PR,Lamas GA, Hennekens CH. Randomized Trials of Vitamin E in the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2004;164(14):1552-1556.(Abstract)
- Shekelle P, Morton S, Hardy ML.. Effect of Supplemental Antioxidants Vitamin C, Vitamin E, and Coenzyme Q10 for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease.2003;(83):1-3 (Abstract)
- Engelen W, Keenoy BM, Vertommen J, De Leeuw I.Effects of long-term supplementation with moderate pharmacologic doses of vitamin E are saturable and reversible in patients with type 1 diabetes *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000;72(5):1142-9.
- Engin K.N., Yemişçi B., Yiğit U. , Ağaçhan A. & Coşkun C , Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients, *Molecular Vision*, 2010; 16:1260-1271
- Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M, Behrendt D, Suh J, Frei B, Mudge GH, Selwyn AP, Ganz P. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet*. 2002.30;359(9312):1108-13.(Abstract)

- Ford ES, Sowell A. Serum alpha-tocopherol status in the United States population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):290-300. (PubMed)
- Gaetano G, Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *2001;357(9250):89-95.*
- Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001;74(3):402-408
- Galzerano D, Giugliano D, Paolisso G, D'Amore A, Balbi V, Varricchio M, D'Onofrio F. Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care.* 1993;16(11):1433-1437.
- Gaziano J. Michael. *Vitamin E and Cardiovascular Disease.* Boston, Massachusetts 2004;1031: 280–291(Abstract)
- González-Correa J.A., Arrebola M.M, Guerrero A., Cañada M.J, Muñoz Marín J., Sánchez De La Cuesta F., De La Cruz J.P. Antioxidant and antiplatelet effects of the alpha-tocopherol–aspirin combination in type 1-like diabetic rats. Department of Pharmacology and Therapeutics. Málaga, Spain 2006;1405–1412(Abstract)
- Gritz DG et al., The Antioxidants in Prevention of Cataracts Study: effects of antioxidant supplements on cataract progression in South India, *Br J Ophthalmol* 2006, 90:847-851
- Gupta S, Sharma TK, Kaushik GG, Shekhawat VP Vitamin E supplementation may ameliorate oxidative stress in type 1 diabetes mellitus patients 2011;57(5-6):379-86. (Abstract)
- Halliwell B. Vitamin E and the Treatment and Prevention of Diabetes: A Case for a Controlled Clinical Trial 2002 43(9) : 479-484
- Hayton SM, Kriss T., Wade A., Muller DPM. Effects on Neural Function of Repleting Vitamin E–Deficient Rats With  $\alpha$ -Tocopherol. *AJP - JN Physiol.* 2006;95 (4): 2553-2559
- Heart outcomes prevention evaluation study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:154-160 (Abstract)

- Institute of medicine, DRI DIETARY REFERENCE INTAKES FOR Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids, National academy press, 2000, 194-233
- Jaber A, Sendlhofer G, Rehak P, Binder C, Petnehazy E, Stacher R, Kotanko P. Efficacy of vitamin E and N-acetylcysteine in the prevention of contrast induced kidney injury in patients with chronic kidney disease: a double blind, randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(9-10):312-9.(Abstract)
- Jain SK, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. 1996 ;15(5):458-61 ( Abstract)
- Jeffrey GP, Muller DP, Burroughs AK, Matthews S, Kemp C, Epstein O, Metcalfe TA, Southam E, Tazir-Melboucy M, Thomas PK, et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. *J Hepatol* 1987;4(3):307-17 (Abstract)
- Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, Visser L, Marks IN. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1986;1(2):119-28.(Abstract)
- Kamgar M, Zaldivar F, Vaziri ND, Pahl MV. Antioxidant therapy does not ameliorate oxidative stress and inflammation in patients with end-stage renal disease. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(4):336-44(Abstract)
- Kang J.H et al., Antioxidant Intake and Primary Open-Angle Glaucoma: A Prospective Study, *Am. J. Epidemiol.* , 2003,158 (4):337-346.
- Karas RH et al., Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study., *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008,8(2):69-81.
- Khabaz M, Rashidi M, Kaseb F, Afkhami-Ardekani M Effect of Vitamin E on Blood Glucose, Lipid Profile and Blood Pressure in Type 2 Diabetic Patients *Iranian journal of diabetes and obesity.* 2009;(1)1:11-5
- Khajehdehi P., Mojerlou M., Behzadi S, Rais-Jalali G.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000;16 (7): 1448-1451.

- Kim JM, White RH. Effect of vitamin E on the anticoagulant response to warfarin. *Am J Cardiol.* 1996 Mar 1;77(7):545-6.
- Knekt P. , Heliovaara M. ,Rissanen A,Aromaa A & Aaran R-K. , Serum antioxidant vitamins and risk of cataract, *BMJ*, 1992, 305: 1392-4
- Kris-Etherton P.M, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D.,Witztum J.L. Antioxidant Vitamin Supplements and Cardiovascular Disease.*Circulation* 2004; 110: 637-641
- Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women 1996 2;334(18):1156-62.
- Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(11):773-83.
- Ledesma M. C,Jung-Hynes B, Schmit T.L, Kumar R., Mukhtar H. & Ahmad N, Selenium and Vitamin E for Prostate Cancer: Post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) Status, *MOL MED*, 2011, 17 (1-2), 134-143
- Liede KE, Haukka JK, Saxén LM, Heinonen OP. Increased tendency towards gingival bleeding caused by joint effect of alpha-tocopherol supplementation and acetylsalicylic acid. *Ann Med.* 1998 Dec;30(6):542-6.(Abstract)
- Ling M.T, Luk SU, Al-Ejeh F& Khanna K.K, Tocotrienol as a potential anticancer agent, *Carcinogenesis* ,2012, 33 (2):233-239.
- Lonn E , Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B, Bosch J, Dagenais G, Mann JF, Gerstein HC; HOPE Study; MICRO-HOPE Study. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. 2002 ;25(11):1919-27.
- Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR. Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer *JAMA.* 2005;293(11):1338-47.
- Losowsky M.S , Leonard P.J.Evidence of vitamin E deficiency in patients with malabsorption or alcoholism and the effects of therapy. *Gut.*1967;8:539-542



- Lubrano R, Taccone-Gallucci M, Piazza A, Morosetti M, Meloni C, Citti G, Mannarino O, Castello MA, Casciani CU. Vitamin E supplementation and oxidative status of peripheral blood mononuclear cells and lymphocyte subsets in hemodialysis patients. *Nutrition*. 1992 Mar-Apr;8(2):94-7( Abstract)
- Luciak M. Antioxidants in the treatment of patients with renal failure. Department of Internal Medicine and Dialysis, Medical University of Łódź, Poland 2004;49,158-159
- Lyseng-Williamson K.A, Niacin Extended Release (ER)/Simvastatin (Simcor®), *Drugs R D* , 2010 , 10(4): 253–260
- Mahabir S., Schendel K, Dong Y.Q, Barrera S.L, Spitz M.R&Forman M.R, Dietary  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -tocopherols in lung cancer risk, *Int J Cancer*. 2008 , 1; 123(5): 1173–1180.
- Majalan N.N, Ardakani EF, Forouzannia K., Moshtaghian H. Effects of allopurinol and vitamin E on renal function in patients with cardiac coronary artery bypass grafts. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 489–494
- Maras JE, Bermudez OI, Qiao N, Bakun PJ, Boody-Alter EL, Tucker KL. Intake of alpha-tocopherol is limited among US adults. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(4):567-575. (PubMed)
- Matthan N.R, Giovanni A, Schaefer E.J, Brown B.G & Lichtenstein A.H, Impact of simvastatin, niacin, and/or antioxidants on cholesterol metabolism in CAD patients with low HDL, *The Journal of Lipid Research*, 2003, 44, 800-806.
- Mazdak H. & Zia H , Vitamin E Reduces Superficial Bladder Cancer Recurrence: A Randomized Controlled Trial, *Int J Prev Med.*, 2012 , 3(2): 110–115.
- Milman U, Blum S, Shapira C, Aronson D, Miller-Lotan R, Anbinder Y, Alshiek J, Bennett L, Kostenko M, Landau M, Keidar S, Levy Y, Khemlin A, Radan A, Levy AP. Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype: a prospective double-blinded clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(2):341-7(Abstract)
- Moss RW. Should patients undergoing chemotherapy and radiotherapy be prescribed antioxidants? *Integr Cancer Ther*. 2006;5(1):63-82
- Mydlík M, Derzsiová K, Rácz O, Sipulová A, Boldizsár J, Lovásová E, Hříbiková M. Vitamin E as an antioxidant agent in CAPD patients. *Int J Artif Organs*. 2002;25(5):373-8.

- Navarro F., Navas P., Burgess R.J, Bello I.R, Cabo R. De ,Arroyo A.and Villalba J.M.Vitamin E and selenium deficiency induces expression of the ubiquinone-dependent antioxidant system at the plasma membrane. *FASEB J.* 1998;12(15)1665-1673
- Newaz MA, Nawal NN, Rohaizan CH, Muslim N, Gapor A.Alpha-Tocopherol increased nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1999;12(8 Pt 1):839-44.(Abstract)
- Norazlina M, Chua CW, Ima-Nirwana S. Vitamin E deficiency reduced lumbar bone calcium content in female rats. *Med J Malaysia.*2004;59(5):623-30.(Abstract)
- Oboh HA, Idogun ES. The assessment of plasma ascorbic acid, alpha tocopherol and albumin creatinine ratio in patients with chronic renal failure. *Nig Q J Hosp Med.* 2011;21(4):294-8(Abstract)
- Odetti P. , Cheli V, Carta G, Maiello M & Viviani GL, Effect of nicotinic acid associated with retinol and tocopherols on plasma lipids in hyperlipoproteinaemic patients., *Pharmatherapeutica.* 1984, 4(1):21-4.
- Oski FA.,Barness LA. Hemolytic Anemia in Vitamin E Deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1968; 21(1):45-50(Abstract)
- P. Knekt et al., Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-year follow-up., *Am J Epidemiol.* 1988 , 127(1):28-41
- Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, Biroccio A, Leonetti C, Jandolo B, Cognetti F, Bove L. Neuroprotective effect of vitaminE supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):927-31.
- Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients 1993 ;57(5):650-6.
- Paolisso G, Di Maro G, Galzerano, Cacciapuoti F , Varricchio G, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacological doses of vitamin E and insulin action in elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(6):1291-1296

- Park NY, Park SK, Lim Y. Long-term dietary antioxidant cocktail supplementation effectively reduces renal inflammation in diabetic mice. *Br J Nutr.* 2011 Nov;106(10):1514-21(Abstract)
- Pazdro R, Burgess JR. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. 2010;131(4):276-86
- Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in cardiovascular disease and cancer prevention: Part 1. 2005;39(11):1870 ( abstract)
- Philip M.F, Bieri JG, Fratantoni J.F, Wood R.E, di Sant'Agnese P.A. The Occurrence and Effects of Human Vitamin E Deficiency:a study in patients with cystic fibrosis.*J Clin Invest.* 1977;60(1):233–241
- Powell HR, McCredie DA, Taylor CM, Burke JR, Walker RG. Vitamin E treatment of haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child.* 1984;59(5):401-4 (Abstract)
- R.Z Stolzenberg-Solomon et al., Vitamin E intake,  $\alpha$ -tocopherol status, and pancreatic cancer in a cohort of male smokers, *Am J Clin Nutr.* 2009 , 89(2): 584–591.
- Rafighi Z, Arab S, Yusof RM Shiva A The Effect of Vitamin C and E on Lipid Profile in People with Type 2 Diabetes Mellitus Global. *Journal of Health Science* 2011;(3)2:69-74
- Ramos LF, Kane J, McMonagle E., Le P., Wu P.,Shintani M,Ikizler T.A,Himmelfarb J., Effects of Combination Tocopherols and Alpha Lipoic Acid Therapy on Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2011; 21(3): 211–218(Abstract)
- Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet.* 1997 Jun 14;349(9067):1715-20.(Abstract)
- Rath M. & Niedzwiecki A , Nutritional Supplement Program Halts Progression of Early Coronary Atherosclerosis Documented by Ultrafast Computed Tomography, *The Journal of the American Medical Association*, 1996
- Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S. Effects of Vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. 1995 ;18(6):807-16.

- Richard C, Auzepy P. Vitamin E deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1990;18(1):4-9
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *The New England Journal of Medicine* 1993 ;328(20):1450-6
- Robertson J, Donner A & Trevithick J.R, A possible role for vitamins C and E in cataract prevention, *Am J Clin Nutr* ,1991 53(1) ,346-351
- Roldi LP, Pereira RV, Tronchini EA, Rizo GV, Scoaris CR Zandoni JN, Natali MR. Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) supplementation in diabetic rats: effects on the proximal colon 2009;23 9-88
- Rouhiainen P, Rouhiainen H. & Salonen J.T, Association between Low Plasma Vitamin E Concentration and Progression of Early Cortical Lens Opacities, *Am. J. Epidemiol.* ,1996, 144 (5) :496-500.
- Salgado BJ , Salgado JV, Dos Santos AM & Casulari LA, Effects of low-dose of niacin associated to simvastatin in the treatment of mixed dyslipidemia *Salgad., Minerva Cardioangiol.* 2010 ,58(5):531-42.
- Santos S.B, Peres S.V, Freire A.R.S, Pena L.S.R, Carvalho A.L. Randomized trial evaluating the effect of the vitamin E and selenium in mucositis prevention in patients with head and neck cancer submitted to radiotherapy 2009;3(1):234-235 (abstract)
- Seifi B, Kadkhodae M, Karimian SM, Zahmatkesh M, Shams S, Bakhshi E. Reduction of kidney damage by supplementation of vitamins C and E in rats with deoxycorticosterone-salt-induced hypertension. *Iran J Kidney Dis.* 2009;3(4):197-202.
- Sen C.K, Khanna S.& Roy R., Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family, *Mol Aspects Med.* 2007, 28(5-6): 692–728.
- Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(18):2123-33.
- Shekelle P G, Morton S C, Jungvig L K, Udani J, Spar M, Tu W, Suttorp M J, Coulter I, Newberry S J, Hardy M. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and

treatment of cardiovascular disease. *Journal of General Internal Medicine* 2004; 19(4): 380-389(Abstract)

- Shirpoor A, Ansari MH, Salami S, Pakdel FG, Rasmi Y. Effect of vitamin E on oxidative stress status in small intestine of diabetic rat. 2007 ;13(32):4340-4
- Simon E, Garipey J, Cogny A, Moatti N, Simon A, Paul JL. Erythrocyte, but not plasma, vitamin E concentration is associated with carotid intima-media thickening in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. 2001 ;159(1):193-200
- Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):94-102.
- Slattery M.L, Edwards S.L, Anderson K. & Caan B., Vitamin E and colon cancer: Is there an association?, *Nutrition and Cancer*, 1998, 30:3
- Smolarek K. & Suh N., Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on  $\gamma$ - and  $\delta$ -Tocopherol, *Nutrients*, 2011 , 3 (11): 962–986
- Sobouti B, Hooman N, Movahed M. The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):277-83
- Sokol R.J, Balistreri W.F, Hoofnagle J.H, Anthony E.J. Vitamin E deficiency in adults with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1985;41: 66-72
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Disease in Women *The New England Journal of Medicine* 1993;328(20):1444-9.
- Stampfer MJ, Rimm EB, Epidemiologic evidence for E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(6 Suppl):1365-1369.
- Stampfer MJ., Hennekens CH., Manson JE., Colditz GA., Rosner Bernard, Willett WC. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Disease in Women. *N Engl J Med* 1993; 328:1444-1449(
- Stein G, Richter G, Fünfstück R, Sperschneider H, Günther K. Serum vitamin E levels in patients with chronic renal failure. *Int J Artif Organs.* 1983;6(6):285-7 (Abstract)

- Steiner M., Glantz M., Lekos A. Vitamin E plus aspirin compared with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1381-4S.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) *Lancet*. 1996 Mar 23;347(9004):781-6(Abstract)
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996;347(9004):781-6.
- Suhail N, Bilal N, Khan HY, Hasan S, Sharma S, Khan F, Mansoor T, Banu N. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(1):22-6. (abstract)
- Tain YL, Freshour G., Dikalova A., Griendling K., Baylis C. Vitamin E reduces glomerulosclerosis, restores renal neuronal NOS, and suppresses oxidative stress in the 5/6 nephrectomized rat. *AJP - Renal Physiol* 2007;292(5) 1404-1410
- Tasanarong A, Kongkham S, Duangchana S, Thitiarchakul S, Eiam-Ong S. Vitamin E ameliorates renal fibrosis by inhibition of TGF-beta/Smad2/3 signaling pathway in UUO mice. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 7:S1-9. (Abstract)
- Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P, Piyayotai D. New strategy of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):337-44
- Taylor H. R., Tikellis G., Robman L. D., McCarty C, McNeil J.J, Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial, *BMJ*, 2002
- Terada Y, Okura Y, Kikusui T, Takenaka A. Dietary vitamin E deficiency increases anxiety-like behavior in juvenile and adult rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(10):1894-9(Abstract)
- Thamilselvan S., Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU Int*. 2005;96(1):117-26

- Tian N, Thrasher KD, Gundy PD, Hughson MD, Manning RD Jr. Antioxidant treatment prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2005;45(5):934-9.
- Traber M.G. Heart disease and single-vitamin supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):293-299.
- Traber MG. Utilization of vitamin E. *Biofactors*. 1999;10(2-3):115-120
- Traber MG. Vitamin E. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Volume 1. Washington, D.C.: ILSI Press; 2006:211-219
- Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:396-411.
- Ueda N, Suzuki Y, Rino Y, Takahashi T, Imada T, Takanashi Y, Kuroiwa Y. Correlation between neurological dysfunction with vitamin E deficiency and gastrectomy. *J Neurol Sci* 2009;15;287(1-2):216-20(Abtract)
- Undas A., Brummel-Ziedins K.E, Mann K.G. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *American Society of Hematology* 2007 109: 2285-2292
- Van den Branden C, Deman A, Ceysens B, Pauwels M, Empsen C, Verbeelen D. Vitamin E protects renal antioxidant enzymes and attenuates glomerulosclerosis in Adriamycin-treated rats. *Nephron*. 2002;91(1):129-33.(Abstract)
- Van den Branden C, Verelst R, Vamecq J, Vanden Houte K, Verbeelen D. Effect of vitamin E on antioxidant enzymes, lipid peroxidation products and glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. *Nephron*. 1997;76(1):77-81.(Abstract)
- Vittone F et al., Niacin plus Simvastatin Reduces Coronary Stenosis Progression Among Patients with Metabolic Syndrome Despite a Modest Increase in Insulin Resistance: A Subgroup Analysis of the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), *J Clin Lipidol*. 2007 ,1(3): 203–210.
- Weinstein S.J et al., Serum  $\alpha$ -Tocopherol and  $\gamma$ -Tocopherol Concentrations and Prostate Cancer Risk in the PLCO Screening Trial: A Nested Case-Control Study, *PLoS One.*, 2012, 7(7)

- Weiping Y. et al., Anticancer actions of natural and synthetic vitamin E forms: RRR- $\alpha$ -tocopherol blocks the anticancer actions of  $\gamma$ -tocopherol, *Mol Nutr Food Res.* 2009, 53(12): 1573–1581.
- Winkler B.S., Boulton M. E ,Gottsch J. D.& Sternberg P., Oxidative damage and age-related macular degeneration, *Molecular Vision* 1999, 5:32
- Wise R. Relationship between elevated lipid peroxides, vitamin E deficiency and hypertension in preeclampsia. *Mol Cell Biochem* 1995; 151( 1)33-38
- Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer.* 2008;44(11):1507-15.
- Wright M. E.et al., Supplemental and Dietary Vitamin E Intakes and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2007 , 16; 1128
- Wu K.et al., A Prospective Study on Supplemental Vitamin E Intake and Risk of Colon Cancer in Women and Men, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11:1298
- Yalçın AS, Yurtkuran M, Dilek K, Kiliç A, Tağa Y, Emerk K. The effect of vitamin E therapy on plasma and erythrocyte lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients. *Clin Chim Acta.* 1989;31;185(1):109-12.(Abstract)
- Yukawa S, Hibino A, Maeda T, Mimura K, Yukawa A, Maeda A, Kishino M, Sonobe M, Mune M, Yamada Y, et al Effect of alpha-tocopherol on in vitro and in vivo metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10 Suppl 3:1-3.9 (Abstract)
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. 2000 ;342(3):154-60.
- Παλέτας Γ., Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία στο σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1991 (2):77-101