

Α.Τ.Ε.Ι. ΣΗΤΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ
ΚΙΝΔΥΝΟΙ & ΟΦΕΛΗ



ΣΠΟΥΔΑΣΤΕΣ : ΚΑΛΑΝΤΖΗ ΕΥΑΝΘΙΑ & ΚΑΤΩΠΟΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ : ΓΚΟΥΣΚΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2010
ΣΗΤΕΙΑ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι έρευνες για την λειτουργία των αντιοξειδωτικών όσον αφορά την υγεία , την ευεξία καθώς και τη θεραπεία σε πλήθος παθήσεων συγκεντρώνει καθημερινά όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον .

Καθημερινά ανακοινώνονται εργασίες που εκθειάζουν τα οφέλη των αντιοξειδωτικών και τα παρουσιάζουν ως θαυματουργά με αποτέλεσμα να κεντρίζουν το ενδιαφέρον του κόσμου και να επικρατεί μια τάση μανίας για κατανάλωση τροφών πλούσια σε αντιοξειδωτικά .

Η εργασία αυτή επιλέχθηκε με σκοπό να ανακαλύψουμε τι είναι αλήθεια και τι μύθος . Αν και τα αντιοξειδωτικά είναι αποδεδειγμένο ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στον οργανισμό θέλουμε να αποδείξουμε ότι η υπέρμετρη κατανάλωση τους μπορεί να έχει και αντίθετα αποτελέσματα .

Από την άλλη , οι ελεύθερες ρίζες έχουν ενοχοποιηθεί ως οι κύριοι παράγοντες για κάθε βλαπτική επίδραση που προκαλείται στον οργανισμό μας .

Θέλουμε να δείξουμε ότι παρ' όλα αυτά οι ελεύθερες ρίζες είναι απαραίτητες για τον οργανισμό επομένως, τόσο τα αντιοξειδωτικά όσο και οι ελεύθερες ρίζες πρέπει να βρίσκονται στον οργανισμό μας σε μια ισορροπία.

Researches into the function of antioxidants on health, wellness and cure of many diseases every day gather more and more interesting.

Daily papers announced extolled the benefits of antioxidants and are presented as miracle so that whip up world's interest and there is a tendency for maniac eating foods rich in antioxidants.

The paper was chosen in order to discover what is true and what a myth is, although, antioxidants have been shown that have beneficial effects on the body and we want to prove that excessive consumption of them may also have adverse effects.

On the other hand, free radicals have been implicated as the main factors for any harmful effects caused to our organization. We want to show that despite all these , free radicals are necessary for the body so as antioxidants and free radicals should be in our bodies in balance.

Ευχαριστούμε:

Την εισηγήτρια μας κα Καλλιόπη Γκούσκου.

Την κα Κατερίνα στην γραμματεία για την υπομονή της, την αγάπη της και την πολύτιμη προσφορά της στο ΤΕΙ μας όλα αυτά τα χρόνια.

Τις οικογένειες Καλαντζή και Κατωπόδη για την υποστήριξη τους.

Τον κύριο Φραγκιαδάκη Γεώργιο, τον καλύτερο καθηγητή που συναντήσαμε στις σπουδές μας. Τον ευχαριστούμε θερμά για την πολύτιμη προσφορά του στο ΤΕΙ μας και είμαστε πολύ ευτυχείς που γνωρίσαμε έναν εξαιρετικό επιστήμονα με απέραντες γνώσεις και μεγάλη αγάπη στους φοιτητές του.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
1. Οξειδωτική καταπόνηση	
α. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, παραγωγή και μηχανισμός δράσης	7
i. Το μόριο του οξυγόνου	8
ii. Βιολογικές διαδικασίες παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου	9
iii. Το ανιόν σουπεροξειδίου	11
iv. Η ρίζα υδροξυλίου	13
v. Ελεύθερες ρίζες αζώτου	17
β. Οξειδωτική καταπόνηση και καρδιαγγειακά νοσήματα	18
γ. Οξειδωτική καταπόνηση και νευροεκφυλιστικά νοσήματα	26
δ. Οξειδωτική καταπόνηση και καρκίνος	32
ε. Οξειδωτικό στρες και γήρας	35
ζ. Οξειδωτικό στρες διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο	37
η. Οξειδωτικό στρες και ρευματοειδής αρθρίτιδα	42
2. ANΤIOΞEIDΩTIKA	46
α. Διατροφή και αντιοξειδωτικά	48
i. Διατροφικές πηγές	56
β. Το αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα	57
β.1.Ενδογενείς αντιοξειδωτικοί παράγοντες	
i. Υπεροξειδική Δισμουτάση	60
ii. Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης	62
iii. Ο ρόλος του ουρικού οξέος	63
iv. Αντιοξειδωτικά πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα	65
v. Τα συστήματα επανόρθωσης του DNA	65
vi. Η Μελατονίνη	66
γ. Εξωγενείς αντιοξειδωτικοί παράγοντες	
i. β-καροτένη	68
ii. Η λουτεΐνη	70
iii. Το σελήνιο	71
iv. Οι βιταμίνες A, C, E,	72

ν. Το συνένζυμο Q10	78
νι. Τα φλαβονοειδή	80
νι.1 Οι ανθοκυανιδίνες και οι προανθοκυανιδίνες	82
νι.2. Οι φλαβανόλες, οι φλαβανόνες και οι φλαβονόλες,	83
νι.3. Οι σουλφοραφάνες	86
νii. Οι φαινόλες,	87
νiii. Η αλληλομεθυλοτρι σουλφίδη και οι διθυλθειόλες	89
. Το λιποϊκό οξύ	90
χ. Τα κανναβινοειδή	91
δ. ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	
ι. Αμινοστεροειδή	92
3. Η προασπιστική δράση των αντιοξειδωτικών παραγόντων	
α. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στα καρδιαγγειακά νοσήματα	94
β. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στις νευροεκφυλιστικές νόσους	95
ι. Η αντιοξειδωτική δράση των κανναβινοειδών και η νευροπροστατευτική τους επίδραση	98
γ. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στον καρκίνο	100
δ. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στο γήρας	106
ε. Αντιοξειδωτικά και σακχαρώδης διαβήτης	107
ζ. Αντιοξειδωτικά και ρευματοειδής αρθρίτιδα	107
4.Αντιοξειδωτικοί παράγοντες και κίνδυνοι	110

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φυσιολογικά όλα τα κύτταρα του οργανισμού ζουν, λειτουργούν και αναπαράγονται στηριζόμενα σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις (οξειδωτική φωσφορλίωση, κύκλος του κιτρικού οξέος) απότοκος των οποίων είναι η παραγωγή της απαραίτητης για την επιβίωση του κυττάρου ενέργειας. Κατά τις διαδικασίες αυτές σχηματίζονται και δυνητικά επιβλαβείς για το κύτταρο παράγοντες που πρέπει να αποβληθούν ή να εξουδετερωθούν, όπως υψηλής δραστηριότητας μόρια οξυγόνου (μονήρες οξυγόνο) και ρίζες οξυγόνου όπως το ανιόν του υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) και η ρίζα υδροξυλίου (OH^-) δημιουργούνται από το μοριακό οξυγόνο με διέγερση ή με μονοσθενή αναγωγή αντίστοιχα [1].

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ιδιαίτερα δραστικές διότι αυτά τα μόρια περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Μπορούν έτσι εύκολα να οξειδώσουν και να βλάψουν ζωτικά βιολογικά μόρια όπως λίπη, πρωτεΐνες και DNA. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που είναι ενσωματωμένα στις κυτταρικές μεμβράνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην οξείδωση, διαδικασία γνωστή ως υπεροξειδωση των λιπιδίων [1].

Οι ελεύθερες ρίζες αναπτύσσονται ενδογενώς στον οργανισμό σε ένα σύνολο μεταβολικών διαδικασιών και αυξάνονται από εξωτερικούς παράγοντες, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση, το κάπνισμα, η σωματική κόπωση, η κακή διατρο-

φή, τα χημικά πρόσθετα των τροφών, η έκθεση στην έντονη ηλιακή ακτινοβολία καθώς και η χρήση ορισμένων φαρμάκων.

Με τον όρο οξειδωτική καταπόνηση προσδιορίζεται η κατάσταση εκείνη που προκαλείται από την συσσώρευση και βλαπτική επίδραση των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου στα κύτταρα και συνδέεται με μια σειρά παθολογικών καταστάσεων [2]. Παθολογικές οντότητες που σχετίζονται με την οξειδωτική καταπόνηση είναι η αθηρωσκληρωτική νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η νόσος του Parkinson, η νόσος του Alzheimer, το σύνδρομο του εύθραυστου Χ χρωμοσώματος και το σύνδρομο της χρόνιας κόπωσης. Ωστόσο οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αποδεικνύονται χρήσιμες καθώς συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού και την διακυτταρική επικοινωνία [3, 6].

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες ελαχιστοποιούν την καταστροφική επίδραση των δραστικών μορφών του οξυγόνου στα βιολογικά συστήματα, καθώς είτε αποτρέπουν τον σχηματισμό των ελευθέρων ριζών, είτε τις εξουδετερώνουν πριν οι τελευταίες αλληλεπιδράσουν με τα βιολογικά μακρομόρια. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες είναι είτε ενδογενείς παράγοντες με ή χωρίς ενζυμική δράση που παράγονται στα πλαίσια της προάσπισης των κυττάρων από το οξειδωτικό στρες, είτε εξωγενείς παράγοντες που λαμβάνονται με την διατροφή [4].

Η υπέρμετρη κατανάλωση αντιοξειδωτικών ουσιών ωστόσο δεν είναι άμοιρη κινδύνου, καθώς συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, ιδιαίτερος στις γυναίκες, ενώ παράλληλα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης [57,58].

Τα κυριότερα ενδογενή αντιοξειδωτικά είναι η καταλάση, η υπεροξειδική δισμουτάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, το ουρικό οξύ, πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα και τα συστήματα επανόρθωσης του DNA. Τα σημαντικότερα εξωγενή αντιοξειδωτικά είναι η β-καροτένη, η λουτεΐνη, το σελήνιο, η βιταμίνη A, C, E, οι ανθοκυανιδίνες, οι φλαβανόλες, οι φλαβανόνες και φλαβονόλες, οι προανθοκυανιδίνες, οι σουλφοραφάνες, οι φαινόλες, η αλκυλομεθυλοτρι σουλφίδη και οι διθυλθειόλες [5, 6].

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, παραγωγή και μηχανισμός δράσης

Ο όρος ελεύθερη ρίζα αρχικά είχε την έννοια τμήματος ενός μορίου που είχε ανεξάρτητη ύπαρξη [6]. Ελεύθερη ρίζα με τη νεώτερη έννοια, είναι άτομο ή ομάδα ατόμων (ανόργανα ή οργανικά μόρια) που φέρει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο [7]. Υπάρχουν και οι διρίζες όπου τα δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια βρίσκονται σε κάποια απόσταση μεταξύ τους αλλά στο ίδιο μόριο [8].

Οι πυρήνες των ατόμων και των μορίων περιβάλλονται από ηλεκτρόνια τα οποία περιφέρονται γύρω από τον πυρήνα, διευθετημένα σε έναν αριθμό τροχιακών, τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικές αποστάσεις από τον πυρήνα. Όταν σε κάθε τροχιακό τα ηλεκτρόνια φέρονται κατά ζεύγη το άτομο χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά υψηλή χημικά σταθερότητα [7,8].

Τα άτομα που φέρουν ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα, έχουν την τάση να σχηματίζουν δεσμούς με άλλα άτομα αποσπώντας ή προσφέροντας ηλεκτρόνια, προκειμένου να περιέλθουν σε κατάσταση υψηλότερης ενεργειακής σταθερότητας, εμφανίζουν επομένως αυξημένη χημική και φυσική δραστηριότητα και αστάθεια [1,7,8].

Στη βιολογία, κεντρικό ρόλο παίζουν οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου, οι οποίες παράγονται στα πλαίσια των φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών του κυττάρου [1].

Το μόριο του οξυγόνου

Το μοριακό οξυγόνο χαρακτηρίζεται από μια μοναδική κατανομή ηλεκτρονίων, η οποία το καθιστά ελεύθερη ρίζα [1, 7, 8]. Συγκεκριμένα, ο ατομικός αριθμός (Z) του οξυγόνου είναι οκτώ, γεγονός που σημαίνει ότι διαθέτει οκτώ πρωτόνια και οκτώ ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια είναι κατανεμημένα, γύρω από τον πυρήνα, σε δύο στιβάδες, τη στιβάδα K και τη στιβάδα L. Η στιβάδα K περιέχει δύο ηλεκτρόνια, ενώ η στιβάδα L περιέχει έξι ηλεκτρόνια [8].

Τα έξι ηλεκτρόνια της στιβάδας L του ατόμου του οξυγόνου διατάσσονται ως εξής: τα δύο στην υποστιβάδα $2s$, ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα διατάσσονται στις υποστιβάδες $2p$ [9].

Τα δύο από τα τέσσερα αυτά ηλεκτρόνια παρουσιάζουν αντίθετη στροφορμή και καταλαμβάνουν το πρώτο τροχιακό, ενώ τα υπόλοιπα δύο παρουσιάζουν την ίδια στροφορμή και καταλαμβάνουν από ένα τροχιακό το καθένα. Επειδή τα δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια του μοριακού οξυγόνου έχουν την ίδια στροφορμή, το μοριακό οξυγόνο μπορεί να αντιδράσει με ένα μόνο ηλεκτρόνιο κάθε φορά, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η δραστηριότητά του [1, 9]. Εάν όμως ένα από τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια διεγερθεί και αλλάξει στροφορμή, προκύπτει το μονήρες οξυγόνο, το οποίο είναι ιδιαίτερα δραστικό, αφού τα δύο ηλεκτρόνια με αντίθετη στροφορμή μπορούν να αντιδράσουν με άλλα ζεύγη ηλεκτρονίων [9].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην οξειδωτική καταπόνηση, είναι η ρίζα του υδροξυλίου (OH^\cdot) και του υπεροξειδίου (O_2^\cdot), καθώς και χημικά μόρια που δεν φέρουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα, τα ηλεκτρόνια τους ωστόσο βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση και είναι ιδιαίτερα τοξικά για τα κύτταρα, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) [4].

Βιολογικές διαδικασίες παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου

Οι κυριότερες διαδικασίες παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου περιλαμβάνουν:

(α) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών σουπεροξειδίου, ως παραπροϊόν κατά τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων των κυττάρων [10].

(β) Τη φυσιολογική δράση οξειδωτικών ενζύμων όπως, οι λιποξυγονάσες, οι κυκλοοξυγονάσες, οι υπεροξειδάσες και οι αφυδρογονάσες κατά την οποία παράγονται ελεύθερες ρίζες ως παραπροϊόντα των ενζυμικών αντιδράσεων [11].

(γ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου, οι οποίες είναι και οι πλέον δραστικές, με χημικές αντιδράσεις παρουσία μεταλλικών ιόντων [11].

(δ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [11].

Την σημαντικότερη θέση παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου αποτελούν τα μιτοχόνδρια, τα οποία φέρουν τα ένζυμα της αναπνευστικής αλυσού και εντός αυτών πραγματοποιείται η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Κατά τις παραπάνω ιδιαίτερης σημαντικότητας για την επιβίωση του κυττάρου μεταβολικές διεργασίες σημαντικός αριθμός ηλεκτρονίων μεταφέρονται από τα ένζυμα απευθείας στο μοριακό οξυγόνο, δημιουργώντας ανιόντα υπεροξειδίου, ρίζες υδροξυλίου ή υπεροξειδίου του υδρογόνου [1, 11].

Τα υπεροξεισωμάτια αποτελούν επίσης θέσεις σημαντικής παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, καθώς εντός αυτών τα λιπαρά οξέα υφίστανται μια οξειδωτική διεργασία, στο πρώτο στάδιο της οποίας μια φλαβοπρωτεΐνη αφαιρεί ένα ζευγάρι ατόμων υδρογόνου από ένα μόριο ενεργοποιημένου λιπαρού οξέος, για να ακολουθήσει στο δεύτερο στάδιο η μεταφορά τους στο μοριακό οξυγόνο που οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου [1, 11].

Στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενεργός παραγωγή ριζών γίνεται μέσω του κυτοχρώματος P450, που διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη διαδικασία αποτοξίνωσης. Το κυτόχρωμα P450 είναι μια αιμοπρωτεΐνη που έχει τη δυνατότη-

τα να καταλύει αντιδράσεις υδροξυλίωσης για την παραγωγή ενεργών οξειδωτικών ριζών [11].

Τέλος σημαντική θέση παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου ιδίως για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελεί η κυτταρική μεμβράνη.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου χαρακτηρίζονται από αυξημένη οξειδωτική ικανότητα, τείνουν δηλαδή να αποσπάζουν ένα ηλεκτρόνιο από οργανικά βιομόρια, όπως είναι οι υδατάνθρακες, τα λιπίδια, τα αμινοξέα, οι πρωτεΐνες και τα νουκλεοτίδια, προκαλώντας μια σειρά βιοχημικών μεταβολών, με ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο και κατ' επέκταση στο σύνολο του οργανισμού [3, 11] .

Η παραγωγή και η βλαπτική επίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου ενισχύεται από εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι η ιονίζουσα και η υπεριώδης ακτινοβολία, οι αρωματικοί πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, καθώς και φαρμακευτικά σκευάσματα που ενεργοποιούν το κυτόχρωμα P450 [3, 11, 12].

Το ανιόν σουπεροξειδίου

Η προσθήκη ενός ηλεκτρονίου στο μοριακό οξυγόνο δημιουργεί την ελεύθερη ρίζα του ανιόντος του υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$). In vivo, το $O_2^{\cdot-}$ παράγεται τόσο ενζυμικά όσο και μη ενζυμικά. Τα μιτοχόνδρια φαίνεται να αποτελούν την κύρια κυτταρική πηγή $O_2^{\cdot-}$ [3, 11].

Στις ενζυμικές πηγές συμπεριλαμβάνονται οι NADPH οξειδάσες που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη των πολυμορφοπυρήνων, των μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και οι εξαρτώμενες από το κυτόχρωμα P450 οξυγενάσες. Μια άλλη ενζυμική πηγή $O_2^{\cdot-}$ και H_2O_2 (και κατά συνέπεια αποτελεί πηγή και του $\cdot OH$) αποτελεί η πρωτεολυτική μετατροπή της αναγωγάσης της ξανθίνης σε οξειδάση της ξανθίνης [3, 11].

Η μη ενζυμική παραγωγή του $O_2^{\cdot-}$ γίνεται όταν μονήρες ηλεκτρόνιο μεταφέρεται άμεσα στο οξυγόνο είτε από αναχθέντα συνένζυμα είτε από προσθετικές ομάδες (π.χ. ομάδες σιδήρου, θείου) ή από ξеноβιοτικά, τα οποία προηγουμένως έχουν αναχθεί από ορισμένα ένζυμα. Η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων των μιτοχονδρίων διαθέτει πολλά οξειδοαναγωγικά κέντρα, από τα οποία μπορούν να διαφύγουν ηλεκτρόνια προς το οξυγόνο συνιστώντας έτσι την κύρια πηγή $O_2^{\cdot-}$ για τους περισσότερους ιστούς.

Το ανιόν του υπεροξειδίου παράγεται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, στη θεμέλια ουσία αλλά και στις δύο πλευρές της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων [11, 12].

Το ανιόν του υπεροξειδίου, το οποίο παράγεται είτε από τις μεταβολικές διεργασίες είτε από την ενεργοποίηση του οξυγόνου δια της φυσικής ακτινοβολίας, θεωρείται η κύρια ελεύθερη ρίζα οξυγόνου και μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με άλλα μόρια και να οδηγήσει στη γένεση δευτερογενών δραστικών

ριζών οξυγόνου είτε άμεσα, είτε κυρίως μέσω διεργασιών που καταλύονται από μέταλλα και ένζυμα [3, 11, 12].

Το $O_2^{\cdot-}$ συμμετέχει στην αντίδραση Haber-Weiss: ($O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow O_2 + \cdot OH + OH^-$), η οποία συνδυάζει την αντίδραση Fenton με την αναγωγή του τρισθενούς σιδήρου από το $O_2^{\cdot-}$ προς δισθενή σίδηρο και μοριακό οξυγόνο ($Fe^{3+} + O_2^{\cdot-} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$) [3, 11, 12].

Ο απελευθερωμένος σίδηρος μπορεί να συμμετάσχει στην αντίδραση Fenton ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$ αντίδραση μεταξύ του H_2O_2 και των αλάτων σιδήρου), η οποία οδηγεί στην παραγωγή ιδιαίτερα δραστικών ριζών υδροξυλίου, ικανών να οξειδώσουν μεγάλο αριθμό οργανικών υποστρωμάτων [3, 11, 12, 13].

Η ρίζα υδροξυλίου

Η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot OH$) είναι ιδιαίτερα δραστική, με χρόνο ημιζωής *in vivo* περίπου 10^{-7} s [13]. Συνεπώς, όταν παράγεται *in vivo*, αντιδρά πλησίον της θέσης σχηματισμού της [14]. Η οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυτάρου συνδέεται στενά με τα οξειδοαναγωγικά ζεύγη σιδήρου και χαλκού [11, 14].

Η ρύθμιση του σιδήρου έχει ως στόχο την απουσία ελεύθερου σιδήρου στον ενδοκυττάριο χώρο. Παρόλα αυτά, υπό συνθήκες stress, η περίσσεια $O_2^{\cdot-}$ ελευθερώνει σίδηρο από τις πρωτεΐνες που περιέχουν σίδηρο [14]. Συνεπώς, υπό συνθήκες stress το $O_2^{\cdot-}$ δρα ως οξειδωτική ουσία για τα μεταλλοένζυμα

και διευκολύνει την παραγωγή $\cdot\text{OH}$ από το H_2O_2 , παρέχοντας ιόντα σιδήρου για την αντίδραση Fenton [13, 14].

Η ρίζα υδροξυλίου ($\text{OH}\cdot$) είναι η πιο δραστική ελεύθερη ρίζα οξυγόνου και αποτελεί έναν εξαιρετικά ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα, ικανό να αντιδράσει με τα βιολογικά μακρομόρια προκαλώντας σημαντικές αλλοιώσεις. Η επίδρασή του στα νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA), έχει ως αποτέλεσμα την απαμίνωση των βάσεων, την απομάκρυνση ατόμων H ή την προσθήκη ενός υδροξυλίου και την δημιουργία θραυσμάτων [3, 11]. Η επίδραση της ρίζας του υδροξυλίου στις πρωτεΐνες έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία υπεροξειδίων στον πεπτιδικό κορμό ή στις πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων, την οξείδωση ομάδων του θείου (S), την δημιουργία πρωτεϊνικών καρβονυλίων, την απαμίνωση του πρωτεϊνικού μορίου και ως εκ τούτου μεταβολές της λειτουργίας και την δομή των πρωτεϊνών [3, 11].

Η επίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου επί των λιπιδίων είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντική [14]. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων και κυρίως των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων πραγματοποιείται σε δύο στάδια: 1. Κατά πρώτο στάδιο μια ελεύθερη ρίζα αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από μια ομάδα μεθυλενίου (CH_2), με περισσότερο ευάλωτες τις θέσεις της H-ανθρακικής αλυσίδας που είναι πλησίον διπλών δεσμών, οπότε και δημιουργείται μια ελεύθερη ρίζα άνθρακα με ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, που επει-

δή η παραπάνω διάταξη είναι ασταθής, συνήθως υφίσταται μια ενδομοριακή αναδιάταξη και μεταπίπτει σε συζυγές διένιο (αλληλουχία διπλού - μονού - διπλού δεσμού, προκύπτοντας δύο ισομερή συζυγή διένια) [15].

2. Στο δεύτερο στάδιο ή στάδιο διάδοσης η ρίζα άνθρακα που σχηματίζεται ($R\cdot$) συνδυάζεται με ένα μόριο O_2 που αντιδρά εύκολα με ελεύθερες ρίζες και συσσωρεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο εσωτερικό των μεμβρανών λόγω της υδροφοβικότητάς του και δημιουργείται μία ρίζα υπεροξυλίου. Η ελεύθερη ρίζα υπεροξυλίου είναι πολύ δραστική και μπορεί να αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου από κάποιο γειτονικό μόριο πολυακόρεστου λιπαρού οξέος, μετατρέπόμενη στο αντίστοιχο υδροϋπεροξειδίο .

Σχηματίζεται με τον τρόπο αυτό μια νέα ελεύθερη ρίζα άνθρακα, η οποία μπορεί να αντιδράσει με O_2 και να δώσει εκ νέου ρίζα υπεροξυλίου, που με τη σειρά της μπορεί να αποσπάσει ένα υδρογόνο από άλλο μόριο πολυακόρεστου λιπαρού οξέος, συνεχίζοντας την αλυσίδα αντιδράσεων που ξεκίνησε από την προσβολή ενός αρχικού μορίου πολυακόρεστου λιπαρού οξέος από $OH\cdot$ [16].

Άλλες δραστικές ρίζες οξυγόνου που μπορούν να παραχθούν στους ζώντες οργανισμούς είναι οι ρίζες υπεροξειδίου $ROO\cdot$. Η απλούστερη ρίζα υπεροξειδίου είναι η $HOO\cdot$, η οποία είναι η πρωτονιωμένη μορφή του $O_2^{\cdot-}$ και είναι γνωστή ως ρίζα υδροϋπεροξειδίου [3].

Εκτός από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου πολύ σημαντικές είναι και οι δραστικές μορφές (ρίζες ή μη) άλλων χημικών στοιχείων και μορίων, που διακρίνονται ανάλογα με την προέλευσή τους σε εκείνες που υπάρχουν στο περιβάλλον των κυττάρων και σε εκείνες που σχηματίζονται από τη δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου επί των βιολογικών μακρομορίων [16].

Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα ιόντα σιδήρου (Fe), χαλκού (Cu) και άλλων μετάλλων μετάπτωσης, τα ιόντα χλωρίου (Cl) και το NO• (που παράγεται από την L-αργινίνη με τη δράση του ενζύμου συνθετάση του NO και έχει οξειδωτική και αντιοξειδωτική δράση). Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι ελεύθερες ρίζες θείου RS• (προϊόντα της οξειδωτικής βλάβης ή αντιοξειδωτικής δράσης διαφόρων θειολών), ελεύθερες ρίζες άνθρακα R-C• (ενδιάμεσα προϊόντα της υπεροξειδωσης λιπιδίων), ο υπεροξυνιτρίτης ONOO⁻ (προϊόν της αντίδρασης O₂⁻ και NO•), το υποχλωριώδες οξύ HOCl (προϊόν της αντίδρασης H₂O₂ και Cl⁻) [17].

Ελεύθερες ρίζες αζώτου

Η ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου (NO•) αποτελεί ένα μικρό μόριο, το οποίο περιέχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και συνεπώς αποτελεί ελεύθερη ρίζα. Συντίθεται κατά την οξείδωση της L-αργινίνης προς κιτρουλίνη, με μια διεργασία που καταλύεται από τις συνθετάσες του NO (NOSs) [17].

Το NO αποτελεί σημαντικό μόριο μεταγωγής σήματος σε μεγάλο αριθμό φυσιολογικών διεργασιών, όπως η νευρομεταβίβαση, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η χάλαση των λείων μυϊκών ινών, η ανοσία. Μπορεί να μετατραπεί σε πολλές άλλες δραστικές ρίζες αζώτου, όπως NO⁺, (NO) και υπεροξεινιτρώδες (ONOO⁻). Το ONOO⁻ παράγεται από την αντίδραση του μονοξειδίου του αζώτου με το ανιόν υπεροξειδίου $\text{NO} + \text{O}_2 \cdot \rightarrow \text{ONOO}^-$ [17, 18].

Οξειδωτικό stress και καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν μείζονες αιτίες θανάτου και νοσηρότητας. [18]

Η οξειδωτική καταπόνηση που οφείλεται στην ανατροπή της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή ελευθέρων ριζών και αντιοξειδωτικής ικανότητας των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος και ιδίως στην αθηροσκλήρωση, την μυοκαρδιακή ισχαιμία και την καρδιακή ανεπάρκεια [19]. Ο καρδιακός ιστός είναι ιδιαίτερα ευπαθής στην διαταραχή των ομοιοστατικών μηχανισμών που προκαλούνται από την επίδραση των ελευθέρων ριζών, καθώς χαρακτηρίζεται από μικρό βαθμό κυτταρικής διαίρεσης και λειτουργεί έντονα ως παράγοντας με αυξημένο μεταβολικό έργο [20]

Η επίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στο μυοκάρδιο οδηγεί σε απώλεια του κυτταρικού καλίου, ελάττωση των πηγών ενέργειας, μείωση της συστολικής ικανότητας, υψηλή κυτταροπλασματική συγκέντρωση ασβεστίου και διαταραχή των μεταβολικών μηχανισμών [21].

Η ταχεία οξειδωση υποστρωμάτων, με αντίστοιχη σύνθεση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), ανταποκρίνεται στις υψηλές ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου, χάρις στον μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων που φέρει ο καρδιακός μυς, ο μεταβολισμός του οποίου είναι αποκλειστικά αερόβιος. Τα μιτοχόνδρια καταλαμβάνουν το 30% του όγκου των μυοκαρδιοκυττάρων [21], γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία τους για τη φυσιολογική λειτουργία τους [22].

Τα μιτοχόνδρια παράγουν την ενέργεια που χρειάζεται το κύτταρο μέσω της διαδικασίας οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, παραπροϊόν της οποίας είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών. Ως οξειδωτική φωσφορυλίωση ορίζεται η σύζευξη της μεταφοράς ηλεκτρονίων κατά μήκος της αναπνευστικής αλυσίδας και της παραγωγής ενέργειας με τη μορφή ATP [23].

Στο μεταβολικά ενεργό μυοκαρδιοκύτταρο τα μιτοχόνδρια αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι πρωτεΐνες που βρίσκονται στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου υφίστανται τον υψηλότερο βαθμό οξειδωτικής τροποποίησης [24]. Η αδενινο -νουκλεοτιδική τρανσφεράση και το μιτοχον-

δριακό DNA, το οποίο στερείται πολύπλοκης οργάνωσης και της δυνατότητας επιδιόρθωσης, όπως το γονιδιωματικό πυρηνικό DNA, υφίστανται σημαντικές βλάβες [3, 14, 25]

Χρόνια αύξηση των επιπέδων ελευθέρων ριζών σχετίζεται με μιτοχονδριακή βλάβη και δυσλειτουργία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αλυσιδωτές αντιδράσεις περιορισμού της μιτοχονδριακής λειτουργίας, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός αυτοτροφοδοτούμενου συστήματος, αύξησης της παραγωγής ελευθέρων ριζών και επίτασης των κυτταρικών βλαβών [25]. Η μεταβολή του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης έχει σοβαρές συνέπειες στην επιβίωση και ομαλή λειτουργία του μιτοχονδρίου και έχει περιγραφεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης [25].

Τα μιτοχόνδρια έχουν θεμελιώδη ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού θανάτου μέσω τριών κυρίως μηχανισμών:

- 1) Διακοπή της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, της οξειδωτικής φωσφορλίωσης και της παραγωγής ATP,
- 2) Απελευθέρωση πρωτεϊνών που ενεργοποιούν τις κασπάσες και
- 3) αλλοίωση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού, το οποίο οδηγεί στην παραγωγή ROS. Η παραγωγή $O_2^{\bullet-}$ και η λιπιδική υπεροξείδωση αυξάνονται στην

απόπτωση που προκαλείται από χιλιάδες ερεθίσματα, αν και δεν είναι επιβεβαιωμένο ότι οδηγούν άμεσα σε απόπτωση [26].

Το οξειδωτικό stress ή η κυτταροπλασματική υπερφόρτωση σε ιόντα ασβεστίου είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην μεταβολή του μιτοχονδριακού μεμβρανικού δυναμικού [26].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου επιδρούν στην καρδιαγγειακή λειτουργία με μια σειρά παθογενετικών μηχανισμών. Πρώτον οι ρίζες έχουν άμεση βλαπτική δράση στις κυτταρικές μεμβράνες και στους πυρήνες των κυττάρων [16, 27]. Δεύτερον οι δραστικές ρίζες οξυγόνου επιδρούν στη διεργασία της αθηρογένεσης αλληλεπιδρώντας με ενδογενείς αγγειοδραστικούς μεσολαβητές, που παράγονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα [28]. Τρίτον, οι δραστικές ρίζες οξυγόνου προκαλούν υπεροξείδωση των λιπιδίων οδηγώντας στο σχηματισμό οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών LDL, οι οποίες αποτελούν μεσολαβητές-κλειδιά στη διεργασία της αθηροσκλήρυνσης [16, 28].

Η υπεροξείδωση των λιποπρωτεϊνών και συγκεκριμένα των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών συμβάλλει σημαντικά στην αθηρωματογόνο δράση τους. Η οξείδωση των LDL οδηγεί στην ενεργοποίηση της διαδικασίας της φλεγμονής που με τη σειρά της ενεργοποιεί τις βιοχημικές οδούς της αθηρωμάτωσης. Η σύνδεση των οξειδωμένων LDL με τους υποδοχείς των μονοκύτ-

ταρων μακροφάγων οδηγεί στον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων, η άθροιση των οποίων ενισχύει την αθηρωματική πλάκα [28].

Πέραν της οξειδωσης των λιποπρωτεϊνών οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν σημαντικές βλάβες και στο αγγειακό ενδοθήλιο, επηρεάζοντας την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου που χαρακτηρίζεται από αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και αντιαθηρωγόνο δράση, ενώ παράλληλα συμβάλλουν στην φλεγμονή των αγγειακών τοιχωμάτων και συνδέονται με διαταραχή της παραγωγής παραγόντων του πήκτικού μηχανισμού και ως εκ τούτου συμβάλλουν αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και στη δημιουργία θρομβωτικών συμβαμάτων [29].

Η οξειδωμένη LDL προκαλεί άθροιση εστέρων χοληστερόλης στα μακροφάγα. Επίσης, έχει ενοχοποιηθεί και σε άλλους μηχανισμούς, που πιθανόν εμπλέκονται στη διεργασία της αθηροσκλήρυνσης, όπως κυτταροτοξικές ή χημειοτακτικές δράσεις στα μονοκύτταρα και αναστολή της κινητικότητας των μακροφάγων, ενώ θεωρείται υπεύθυνη για την αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης, η οποία οδηγεί σε προσκόλληση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκυττάρων, μακροφάγων, T-λεμφοκυττάρων) στο ενδοθήλιο. Αυτή η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου οδηγεί στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ιντερλευκινών, ιντερφερόνης και χημειοτακτικών παραγόντων. Το ενδοθήλιο γίνεται διαπερατό στα λιπίδια και

στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα τα μακροφάγα να φαγοκυτταρώνουν την οξειδωμένη LDL και να μετατρέπονται έτσι σε αφρώδη κύτταρα. Οι οξειδωτικές βλάβες του αγγειακού τοιχώματος οδηγούν σε αθηροσκλήρυνση, όταν διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών του αγγειακού τοιχώματος [29, 30].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αντιδρούν ταχέως με το μονοξειδίο του αζώτου, το οποίο χαρακτηρίζεται από αντιαθηρογόνο δράση, γεγονός που οδηγεί στην μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς του και παράλληλη παραγωγή υπεροξυνιτρίτη (ONOO^-), ενός μορίου ιδιαίτερα τοξικού για τον κυτταρικό πληθυσμό. Η υπεροξείδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH_4) [30] που αποτελεί σημαντικό συνένζυμο της συνθάσης του νιτρικού οξέος αυξάνει επιπλέον την παραγωγή ελευθέρων ριζών, επιφέρει σημαντικές βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνοντας τα επίπεδα της NADPH και συμβάλει στην αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών βλαβών [31].

Η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά σοβαρών επιπλοκών και θνησιμότητας [32].

Η οξειδωτική καταπόνηση σχετίζεται με το σύνδρομο της επαναιμάτωσης των ισχαιμικών περιοχών στους πάσχοντες από στεφανιαία νόσο ασθενείς [33],

την υπεροξειδωση των λιπιδίων [34] και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόοδο της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου και την αναδόμηση του μυοκαρδίου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [35].

Η αναδόμηση του μυοκαρδίου μετά από ένα οξύ έμφραγμα χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην σύσταση, τον όγκο και την οργάνωση της εξωκυττάριας ύλης. Η οξειδωτική καταπόνηση μεταβάλλοντας τους μηχανισμούς πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και την δραστικότητα των μεταλλοπρωτεϊνών, επάγουν την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ύλης και λειτουργώντας ως σηματοδοτικά μόρια στην ανάπτυξη της αντισταθμιστικής υπερτροφίας συμβάλλει στην εμφάνιση αρρυθμιών, προοδευτικής κοιλιακής διάτασης, μείωσης του κλάσματος εξώθησης και καρδιακής ανεπάρκειας [36, 37], ενώ επιπλέον συμμετέχει στην απώλεια κυττάρων του μυοκαρδίου μέσω της ενεργοποίησης των μηχανισμών της απόπτωσης [35, 36, 37, 38].

Η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει 3-20 ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού του σύγχρονου δυτικού κόσμου και παρουσιάζει διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση [38]. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη αντιρροπιστική ικανότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών και σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα υπεροξειδικού ανιόντος και υδροξυλικής ρίζας [24,27,59], ενώ αναφέρεται επίσης συσχέτιση της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας και των δεικτών της οξειδωτικής καταπόνησης. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση προϊόντων λιπιδικής

υπεροξειδωσης και μείωση των αντιγράφων του μιτοχονδριακού DNA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες που παρατηρούνται στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επάγουν επιπλέον το οξειδωτικό stress μέσω μηχανισμών, όπως είναι το σύστημα της αγγειοτενσίνης II, ο TNFα και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες [35].

Τέλος από πειραματικές και κλινικές μελέτες αναφέρεται μεταβολή στην χρήση υποστρώματος για την παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης από τα κύτταρα του μυοκαρδίου στην καρδιακή ανεπάρκεια καθώς παρατηρείται στροφή στη χρήση υδατανθράκων-γλυκόζης και όχι λιπαρών οξέων για την παροχή ακέτυλο-συνενζύμου A, γεγονός που συμβαίνει φυσιολογικά στην εμβρυϊκή ηλικία και υποδηλώνει έκφραση εμβρυϊκών γονιδίων και συνδέεται με την επίδραση των ελευθέρων ριζών [38].

Οξειδωτική καταπόνηση και νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Η οξειδωτική καταπόνηση διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, καθώς διαταραχή των μηχανισμών προάσπισης εξ αυτής και αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών αναφέρεται στην νόσο του Parkinson, την νόσο του Alzheimer και την νόσο του κινητικού νευρώνα [39, 40].

Το νευρικό σύστημα είναι πλούσιο σε ακόρεστα λιπαρά οξέα και σίδηρο, που το καθιστούν σε συνδυασμό με το αυξημένο μεταβολικό έργο που χαρακτηρίζει τα νευρικά κύτταρα ιδιαίτερα ευαίσθητο στην επίδραση της οξειδωτικής καταπόνησης [41].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν ιδιαίτερα βλαπτική επίδραση επί των νευρικών κυττάρων καθώς:

- Προκαλούν κυτταρικό οίδημα [42, 43]
- Αναστέλλουν την ενεργό μεταφορά ιόντων και την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών [43, 44]
- Διαταράσσουν την απελευθέρωση ασκορβικού οξέος από τα αστροκύτταρα [43, 44]
- Αυξάνουν την κατανάλωση γλυκόζης από τα αστροκύτταρα [43, 44]
- Αυξάνουν τα επίπεδα ασβεστίου στο κυττοδιάλυμα και διαταράσσουν την είσοδο ασβεστίου στα μιτοχόνδρια [43]
- Ελαττώνουν το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης και τη συγκέντρωση του ATP [43]
- Προάγουν την οξειδωση των πρωτεϊνών και την υπεροξειδωση και διάσπαση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών [44]
- Προκαλούν σημαντικές βλάβες στο DNA [43]

Παράγοντες οι οποίοι ενισχύουν την επίδραση των ελευθέρων ριζών στα νευρικά κύτταρα είναι οι ακόλουθοι [43]

- Οξειδωση
- Αυξημένες συγκεντρώσεις μετάλλων
- Β- αμυλοειδές
- Τα οξειδωτικά παράγωγα των κατεχολαμινών
- Το καϊνικό οξύ
- Η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων
- Το οξείδιο του αζώτου
- Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα
- Η υπογλυκαιμία και η παρατεταμένη υποξία

Η νόσος του Parkinson νευροπαθολογικώς χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των κυττάρων της μέλαινας ουσίας, περιοχής του εγκεφάλου πλούσιας σε σίδηρο. Ο σίδηρος, απαραίτητος κατά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, ενισχύει μέσω της αντίδρασης Fenton την παραγωγή ελευθέρων ριζών και ως εκ τούτου υφίσταται την βλαπτική τους επίδραση [41].

Επιπλέον η ανεύρεση παθολογικών μορφών α-συνουκλεΐνης εντός εγκλείστων στην μέλαινα ουσία σε ασθενείς πάσχοντες από την νόσο του Parkinson, ενός μορίου που είναι ιδιαίτερος ευαίσθητο στην επίδραση των ελευθέρων ριζών του αζώτου και η συσχέτιση της νόσου με την επίδραση μιας

σειράς παραγόντων που ενισχύουν την οξειδωτική καταπόνηση, όπως είναι η 1-Μεθυλ-4-φαινυλ-1,2,3,6- τετραϋδροπυριδίνη και η ροτενόνη, καθιστούν την οξειδωτική καταπόνηση μείζονος σημασίας παθογενετικό παράγοντα [41, 44]. Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν την υπεροξειδική δισμουτάση, ενός ενζύμου με σπουδαίο ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα, έχουν ταυτοποιηθεί στην νόσο του κινητικού νευρώνα [45], ενώ αλλοιώσεις των μιτοχονδρίων και της συσκευής του Golgi, οξείδωση του DNA και των πρωτεϊνών, καθώς και υπεροξείδωση των λιπαρών οξέων σε περιοχές του εγκεφάλου που χαρακτηρίζονται από σημαντική νευρωνική απώλεια, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πάσχοντες από την νόσο του Alzheimer [43], επιβεβαιώνοντας τον ρόλο της οξειδωτικής καταπόνησης στην αιτιοπαθογένεια της νόσου.

Πειραματικές μελέτες σε μύες που φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου της α-τοκοφερόλης, αναπτύσσουν εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και των οπίσθιων δεσμών του νωτιαίου μυελού, ενώ πειραματόζωα με μετάλλαξη του γονιδίου της υπεροξειδικής δισμουτάσης εμφανίζουν σημαντική νευρωνική απώλεια στο εγκεφαλικό στέλεχος και σε φλοιϊκές περιοχές, γεγονός που καταδεικνύει τον ρόλο των μηχανισμών προάσπισης από την οξειδωτική καταπόνηση στην επιβίωση και την ομαλή ανάπτυξη του νευρικού συστήματος [45].

Η οξειδωτική καταπόνηση αναφέρεται ως αιτιοπαθογενετικός παράγοντας επίσης στην χορεία του Huntington, την προϊούσα υπερπυρηνική οφθαλμο-

πληγία και τις διαταραχές των ριγον πρωτεϊνών, χωρίς ωστόσο να έχει πλήρως αποσαφηνιστεί ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός [45].

Η πλειοψηφία των νευρικών συνάψεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι γλουταμινεργικές και σχηματίζονται κυρίως στις δενδριτικές άκανθες. Το σχήμα και ο αριθμός τους δεν παραμένει σταθερός αλλά βρίσκεται σε μια δυναμική κατάσταση κάτω από τον έλεγχο νευροτρόφων παραγόντων και νευροτροποποιητών όπως είναι ο NGF και οι βιογενείς αμίνες αντίστοιχα [44]. Η σύνδεση του νευροδιαβιβαστή στο μετασυναπτικό υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη μετάδοση της νευρικής ώσης που βιοχημικά χαρακτηρίζεται από μια πληθώρα μηχανισμών όπου κυριαρχεί η ενεργοποίηση μέσω φωσφορυλίωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Το γλουταμινικό οξύ είναι δυνητικά νευροτοξικό μια ιδιότητα η οποία συνδέεται άμεσα με την οξειδωτική καταπόνηση [45]. Η σύνδεσή του με τους NMDA υποδοχείς οδηγεί στην διάνοιξη διαύλων ασβεστίου, το οποίο ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A2 και έτσι εμμέσως μέσω των παραγώγων του αραχιδονικού οξέος το γλουταμινικό οξύ οδηγεί στην απελευθέρωση σημαντικής ποσότητας υπεροξειδίου του υδρογόνου [44]. Επιπλέον, η είσοδος του ασβεστίου στην μετασυναπτική μεμβράνη ενεργοποιεί τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου, που επίσης οδηγεί σε σημαντική απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι κατεχολαμίνες χαρακτηρίζο-

νται από αντιοξειδωτική δράση ωστόσο εύκολα οξειδώνονται σχηματίζοντας ιδιαίτερα νευροτοξικές ο-κινόνες [44].

Σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες σε σχιζοφρενικούς ασθενείς, παρατηρείται μείωση των δένδριτικών ακανθών και των συνάψεων κατά 50% [46]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην νευροτοξική επίδραση των ελευθέρων ριζών μεταξύ των οποίων οι κινόνες των κατεχολαμινών κατέχουν εξέχουσα θέση [45]. Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν:

1. Αύξηση της υπεροξειδικής δισμουτάσης και μείωση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου [45].
2. Σε σχιζοφρενικούς ασθενείς οι δείκτες οξειδωτικού stress όπως είναι η μαλονυλδιαλδεΐδη και το πεντάνιο είναι αρκετά αυξημένα [45].
3. Άμεση σύνδεση μεταξύ της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και του βαθμού φλοιϊκής βλάβης [45].

Ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υφίστανται προοδευτικά μια νευροεκφυλιστική διαδικασία που μπορεί να διαρκεί για μέρες ή ακόμη και εβδομάδες [47]. Η νευροεκφύλιση λαμβάνει χώρα με δυο μηχανισμούς, με νεκρωτικό και αποπτωτικό. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο τόσο στην απόπτωση όσο και στη νέκρωση των νευρικών κυττάρων, ενώ παράλληλα η

χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων φαίνεται πως δρα προστατευτικά [48].

Οξειδωτική καταπόνηση και καρκίνος

Η καρκινογένεση λαμβάνει χώρα σε δυο βασικά στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο ένας κυτταρικός κλώνος υφίσταται μεταβολή των φυσιολογικών μηχανισμών της κυτταρικής διαίρεσης, διαφοροποίησης και απόπτωσης και κατά το δεύτερο υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων ο κυτταρικός πληθυσμός του κακοήθους όγκου αυξάνει [48].

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαιρούνται ανεξέλεγκτα και να ανθίστανται στους μηχανισμούς της κυτταρικής απόπτωσης.

Η οξειδωτική καταπόνηση σχετίζεται με την καρκινογένεση με δυο κυρίως μηχανισμούς, ο πρώτος αφορά στην γονιδιακή έκφραση μέσω επίδρασης στις οδούς μεταγωγής των σημάτων και ο δεύτερος στην επαγωγή μεταλλάξεων και χρωμοσωμικών ανασυνδυασμών με σημαντική επίδραση στην καρκινογένεση [49].

Η οξείδωση του DNA από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι δυνατόν να επιφέρει μεταβολές στην έκφραση των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και την επαγωγή της καρκινογένεσης [50].

Οι συνηθέστερες βλάβες που υφίσταται το DNA από τις ελεύθερες ρίζες και οδηγούν στην κακοήγη εξαλλαγή των κυττάρων είναι η υδροξυλίωση των βάσεων του, μεταβολές των δεσμών υδρογόνου στο μόριό του, μεταβολή των σημείων πρόσδεσης και αναγνώρισης της DNA πολυμεράσης και ο σχηματισμός 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης [3, 50].

Ο κυτταρικός κύκλος χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις στο οξειδοαναγωγικό περιβάλλον του κυττάρου, οι οποίες ρυθμίζονται από τις ενδοκυττάρειες μεταβολές στις συγκεντρώσεις της γλουταθειόνης [50].

Το αναγωγικό περιβάλλον διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ μετατόπιση προς ήπια οξειδωτικό περιβάλλον αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη της κυτταρικής διαφοροποίησης και μετατόπιση προς ισχυρά οξειδωτικό περιβάλλον οδηγεί στην κυτταρική απόπτωση [50].

Η μαγγανική υπεροξειδική δισμουτάση, ένζυμο με αντιοξειδωτική δράση θεωρείται πως έχει ογκοκατασταλτική δράση καθώς καταστέλλει κύτταρα με κακοήγη φαινότυπο σε πειραματικά πρότυπα και χαμηλά επίπεδα αυτής έχουν ανευρεθεί σε καρκινικά κύτταρα *in vitro* και *in vivo* [51]. Ωστόσο η ανεύρεση υπερέκφρασης του ενζύμου σε δείγματα αίματος ασθενών πασχόντων από λευχαιμία συσχετίζεται πιθανότατα με την απόκριση των καρκινικών κυττάρων στην οξειδωτική καταπόνηση και την ανοχή τους στην κυτταρική απόκριση [52].

Ακόμη από μια σειρά πειραματικών και κλινικών μελετών, ενισχύεται η συσχέτιση της θειορεδοξίνης, μορίου με αντιοξειδωτική δράση με την καρκινογένεση, καθώς [52]:

(α) αυξημένα επίπεδα θειορεδοξίνης έχουν αναφερθεί σε μεγάλο αριθμό κακοήθων όγκων, συμπεριλαμβανομένων του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου, του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, των καρκινωμάτων του πνεύμονα και του παχέος εντέρου,

(β) πολλά καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν θειορεδοξίνη,

(γ) υπερέκφραση της θειορεδοξίνης φαίνεται να προστατεύει τα καρκινικά κύτταρα από την επαγόμενη από το οξειδωτικό stress απόπτωση και

(δ) αυξημένα επίπεδα θειορεδοξίνης σε κακοήθεις όγκους προκαλούν αντίσταση στη χημειοθεραπεία.

Οξειδωτική καταπόνηση και γήρας

Η γήρανση προσδιορίζεται από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά [53]:

1. Είναι η τελική περίοδος της ζωής
2. Παρατηρείται σε κάθε είδος
3. Είναι εξελικτική
4. Προκαλεί αλλοιώσεις και έκπτωση υποστροφικού χαρακτήρα

Οι εκδηλώσεις του γήρατος στο ανθρώπινο είδος είναι δυνατόν να ομαδοποιηθούν σε δυο κατηγορίες [54]:

1. Την διανοητική υποστρόφη
2. Την οργανική υποστρόφη, όπου κυριαρχεί η προοδευτική έκπτωση των διαφόρων οργανικών συστημάτων.

Μεταξύ των μηχανισμών που έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί σχετικά με την αιτιολογία της γήρανσης οι κυριότεροι είναι οι εξής [54]:

1. Η αυξανόμενη γονιδιακή αστάθεια που παρατηρείται με την πάροδο των ετών οδηγεί σε ελάττωση των αμυντικών και αναγεννητικών δραστηριοτήτων
2. Ο αριθμός μιτώσεων που μπορεί ένα κύτταρο να επιτελέσει κατά τη διάρκεια ζωής του είναι περιορισμένος και η υπέρβαση του αριθμού αυτού μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή των κυτταρικών μηχανισμών και σε προοδευτική ιστική εκφύλιση
3. Διαταραχή της αλύσου των κυτταρικών λειτουργιών οφειλόμενη στις πρωτοπαθείς μεταβολές της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Το γήρας είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία έκπτωσης της κυτταρικής λειτουργίας, ο ρυθμός της οποίας εξαρτάται τόσο από εξωγενείς όσο και από ενδογενείς παράγοντες [54].

Η συσχέτιση της βιολογικής γήρανσης και της οξειδωτικής καταπόνησης προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Harman, ο οποίος αναφέρει πως η επίδραση των ελευθέρων ριζών στα βιολογικά μακρομόρια, έχει ως αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση των φυσιολογικών κυτταρικών μηχανισμών που οδηγεί στην γήρανση [55].

Με την πάροδο της ηλικίας η παραγωγή H_2O_2 από τα μιτοχόνδρια [55], αυξάνει και σε συνδυασμό με την έκπτωση των επιπέδων της γλουταθειόνης [56] σε σχέση με την οξειδωμένη μορφή αυτής το περιβάλλον του κυττάρου σταδιακά γίνεται περισσότερο οξειδωτικό ευνοώντας την κυτταρική απόπτωση.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου επιδρούν βλαπτικά επί της τελομεράση, ενός ενζύμου που είναι απαραίτητο για την πρόληψη των μεταβολών που επισυμβαίνουν στα χρωμοσώματα με την πάροδο της ηλικίας ευνοώντας την γονιδιακή αστάθεια [56].

Το σύνολο των κυτταρικών μεταβολών με τις οποίες σχετίζεται η οξειδωτική καταπόνηση, όπως είναι η οξείδωση των πρωτεϊνών και του DNA και η υπεροξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών συμβάλλουν στην επιτάχυνση της γήρανσης [56, 57].

Επιπλέον από πειραματικές μελέτες αναφέρεται ανεύρεση αυξημένων επιπέδων οξειδωτικής καταπόνησης στα γηράσκοντα κύτταρα [56].

Οξειδωτική καταπόνηση και διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη [58]. Οι κύριοι τύποι σακχαρώδους διαβήτη είναι ο διαβήτης τύπου 1, ο διαβήτης τύπου 2 και ο διαβήτης της κύησης [59].

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης και ελαττωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στη δράση της (αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη) [59].

Στα πρώτα στάδια της νόσου, κυριαρχεί η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία σχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία και την αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση [59].

Το υπεροξειδίο του υδρογόνου και άλλοι οξειδωτικοί παράγοντες επηρεάζουν την ευαισθησία των υποδοχέων της ινσουλίνης. Οι Rigby και συνεργάτες αναφέρουν πως η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου από θειόλες και ιόντα χαλκού αυξάνει την κατανάλωση γλυκόζης και αναστέλλει την λιπόλυση στα λιποκύτταρα [60]. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου επιπλέον διεγείρει την ενεργό μεταφορά γλυκόζης μέσα στα κύτταρα, την γλυκογονογένεση την σύν-

θεση λιπιδίων και την ενεργό μεταφορά των αμινοξέων, λόγω αναστολής της τυροσινικής φωσφατάσης [61].

Οι σταθερά υψηλές τιμές οξειδωτικών παραγόντων ωστόσο έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και ως εκ τούτου η οξειδωτική καταπόνηση σχετίζεται με την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [61]. Η συσχέτιση του οξειδωτικού στρες και της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν αφορά μόνο τον διαβήτη, αλλά και το μεταβολικό σύνδρομο [62].

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ελευθέρων ριζών, οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση των ενδοκυτταρίων κινασών, που σε πειραματικά μοντέλα συνδέονται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη [62].

Μεταβολικό σύνδρομο

Βασικές διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου είναι η παχυσαρκία (κυρίως η κεντρικού τύπου), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Κοινός παρανομαστής των διαταραχών αυτών είναι η παρουσία αντίστασης των περιφερικών ιστών (και κυρίως του μυϊκού ιστού) στη δράση της ινσουλίνης. Αυτή η ινσουλινοαντίσταση δεν είναι νόσος, είναι όμως κεντρική μεταβολική διαταραχή που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των διαταραχών που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ συνδέεται αιτιολογικά με τις διαταραχές αυτές. Σήμερα, εκτός των βασικών συνιστωσών του μεταβολικού συν-

δρόμου, αναφέρεται και μια σειρά άλλων διαταραχών που σχετίζονται με αυτό: η υπερουριχαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος [59].

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν αναπόφευκτα στην αθηρωμάτωση και την καρδιαγγειακή νόσο. Βασικές ψηφίδες αυτού του συνόλου είναι η παχυσαρκία (κυρίως η κεντρικού τύπου), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης [59].

Οι διαταραχές αυτές δεν οριοθετούν βεβαίως το μεταβολικό σύνδρομο, εντούτοις συνδέονται με αυτό, εξαιτίας της κοινής μεταβολικής τους αναφοράς, που είναι η ινσουλινοαντίσταση [59].

Το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται όταν γενετικώς επιρρεπή άτομα αποκτούν υπερβολικό βάρος. Κατ' αυτόν τον τρόπον, παράγοντες όπως η ανθυγιεινή διατροφή και η μειωμένη έως ανύπαρκτη σωματική δραστηριότητα διαμορφώνουν ένα «τοξικό» περιβάλλον που ραγδαία αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου [59]. Το 25% του πληθυσμού στην Αμερική ήδη εκτιμάται ότι παρουσιάζει μεταβολικό σύνδρομο. Στον σακχαρώδη διαβήτη ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου φτάνει το 92% [59].

Η κλινική ταξινόμηση του μεταβολικού συνδρόμου, που έχει προταθεί από αμερικανική επιτροπή ειδικών (NCEP) προ τριετίας, ισχύει κυρίως έκτοτε, γιατί

επιτρέπει τον εύκολο προσδιορισμό στην κλινική πράξη του μεταβολικού συνδρόμου [59].

Η οξειδωτική καταπόνηση συνδέεται άμεσα με την οξείδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, δυο βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και επομένως ο ρόλος των ελευθέρων ριζών στην έναρξη και κλινική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου είναι ιδιαίτερα σημαντικός [62].

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ΡΑ είναι μια χρόνια συστηματική πολυοργανική νόσος που σχετίζεται κυρίως με την φλεγμονώδη διήθηση του αρθρικού θυλάκου των αρθρώσεων, με συχνότερη την συμμετρική και αμφοτερόπλευρη εμφάνισή της στις περιφερικές αρθρώσεις της άκρας χειρός [59]. Η νόσος μπορεί να επεκταθεί προοδευτικά σε κεντρικότερες αρθρώσεις και να προσβάλλει και άλλα όργανα του σώματος.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που εμπλέκουν την οξειδωτική καταπόνηση στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει σχέση μεταξύ των αντιοξειδωτικών που λαμβάνονται με την διατροφή και του κινδύνου εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας [59].

Ο σίδηρος, που συμβάλλει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, είναι παρών στους προσβεβλημένους από την ρευματοειδή αρθρίτιδα ιστούς και σχετίζεται με άσχημη πρόγνωση, ενώ σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν ανευρεθεί χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων πλάσματος [63].

Ενδείξεις αυξημένης οξειδωτικής καταπόνησης στην ρευματοειδή αρθρίτιδα αποτελούν η οξειδωτικές βλάβες στο υαλουρονικό οξύ του συνδετικού ιστού, η υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, ενώ παράλληλα έχουν διαπιστωθεί οξειδωτικές βλάβες στους χόνδρους, το εξωκυττάριο κολλαγόνο και το DNA των κυττάρων ασθενών [64].

Η οξειδωτική καταπόνηση αυξάνει την απαντητικότητα των T λεμφοκυττάρων έναντι των πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού και ως εκ τούτου επιδεινώνει την κλινική έκφραση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων [65].

Η επίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου στους χόνδρους και στο κολλαγόνο είναι ιδιαίτερα βλαπτική, καθώς οι αλλοιώσεις των πρωτεϊνών τους οδηγεί σε καταστροφή της αρχιτεκτονικής τους, απώλεια σημαντικού αριθμού κυττάρων, καθώς και διαταραχή της ομαλής παραγωγής πρωτεογλυκανών και γλυκοζαμινογλυκανών από τα κύτταρα του χόνδρου [64, 65].

Ιδιαίτερα σημαντική για την ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις αυτοάνοσες νόσους είναι η επίδραση των ελευθέρων ριζών στις ανοσοσφαιρίνες. Η υπεροξειδωση

των πρωτεϊνών των αντισωμάτων, που αφορά κυρίως τα υπολείμματα λυσίνης και αργινίνης διαταράσσει την ομαλή απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος που παρατηρείται στην προαναφερθείσα ομάδα νοσημάτων [65].

Οι βλάβες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες στο DNA των κυττάρων και συγκεκριμένα ο σχηματισμός 8-οξο-7-υδρο-δεοξυγουανοσίνης σχετίζονται με συγκεκριμένες μεταβολές που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα , ενώ παράλληλα η κατάτμηση της αλυσού του DNA από τις ρίζες αζώτου και υπεροξυνιτρίτη προκαλούν σημαντικές μεταλλάξεις των γονιδίων που ευθύνονται για την κωδικοποίηση των πρωτεϊνών και των ενζυμικών συστημάτων που συμμετέχουν στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA που επίσης παρατηρούνται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα [65].

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες χαρακτηρίζονται μόρια, ενδογενή ή εξωγενή τα οποία έχουν την ικανότητα να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου, προασπίζοντας τα κύτταρα από τις βλαπτικές επιδράσεις της οξειδωτικής καταπόνησης [12].

Η οξείδωση είναι μια χημική αντίδραση μεταφοράς ηλεκτρονίων, η οποία οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, ενώ οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες λειτουργούν ως δότες ηλεκτρονίων και επομένως χαρακτηρίζονται ως αναγωγικές ουσίες [12].

Ο όρος ανιοξειδωτικός παράγοντας, αρχικά χρησιμοποιήθηκε για να χαρακτηρίσει ουσίες που ασκούσαν προστατευτική δράση έναντι της φθοράς από την έκθεση στο οξυγόνο. Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα, οι μελέτες για τα αντιοξειδωτικά στράφηκαν στην χρησιμότητά τους στην βιομηχανία και κυρίως στον πολυμερισμό των καυσίμων και την βιομηχανία των μετάλλων [66].

Πρώιμες μελέτες που αφορούσαν το ρόλο των αντιοξειδωτικών στις βιολογικές διεργασίες, επικεντρώθηκαν στον ρόλο τους στην αντιμετώπιση της υπεροξειδωσίας των ακόρεστων λιπαρών οξέων [2]. Η αντιοξειδωτική ικανότητα μπορούσε αρχικά να καταμετρηθεί τοποθετώντας μια συγκεκριμένη ποσότητα λιπαρών οξέων σε ένα κλειστό δοχείο και μετρώντας την κατανάλωση οξυγόνου [12]. Ωστόσο η αναγνώριση των βιταμινών A, C και E ως αντιοξειδωτικών παραγόντων, αποτέλεσε την αφορμή της στροφής της έρευνας για τον ρόλο των αντιοξειδωτικών στους κυτταρικούς μηχανισμούς [2, 67].

Αρχικά η αντιοξειδωτική δράση των παραγόντων αυτών αποδόθηκε στην ικανότητά τους να οξειδώνονται οι ίδιοι [12].

Είναι γεγονός ότι πολλές ουσίες, ενώ έχουν δείξει σημαντική αντιοξειδωτική δράση *in vitro*, δεν είναι εξίσου αποτελεσματικές *in vivo*, λόγω αδυναμίας επίτευξης της επιθυμητής συγκέντρωσης ή αδυναμίας προσέγγισης των μορίων στόχων [1]. Η πολυπλοκότητα της κυτταρικής οργάνωσης απαιτεί και άλλες ιδιότητες από τις υπό εξέταση ενώσεις, εκτός των αντιοξειδωτικών, ούτως ώστε να είναι αποτελεσματικές *in vivo* [1]. Θα πρέπει, για παράδειγμα, να μπορούν να διαπερνούν τις διάφορες κυτταρικές μεμβράνες και να έχουν την ικανότητα να συσσωρεύονται στο κατάλληλο σημείο, την κατάλληλη στιγμή και στην κατάλληλη συγκέντρωση για να μπορέσουν να προστατεύσουν αποτελεσματικά τα κύτταρα [1, 12].

Τα κριτήρια για την βέλτιστη αντιοξειδωτική δράση είναι [1]:

1. Εξειδίκευση στη σάρωση των ελευθέρων ριζών
2. Επίτευξη ικανοποιητικής συγκέντρωσης στον επιθυμητό τόπο δράσης
3. Δυνατότητα σχηματισμού συμπλόκων με μέταλλα Fe^{+2} , Cu^{+2} , τα οποία ευοδώνουν τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών
4. Συνεργική δράση με άλλα αντιοξειδωτικά
5. Σταθερότητα της ρίζας που παράγεται από την δράση του αντιοξειδωτικού παράγοντα
6. Ικανοποιητική απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα και απουσία τοξικότητας.

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες και διατροφή

Το πρότυπο διατροφής που περιέχει αντιοξειδωτικούς παράγοντες σε ικανοποιητικά επίπεδα αποτελεί η Μεσογειακή δίαιτα. Τα κυριότερα αντιοξειδωτικά που είναι δυνατόν να λάβει κανείς με τη διατροφή είναι τα εξής:

Βιταμίνες

- Βιταμίνη α (Ρετινόλη), που παράγεται και από το σώμα μας από τη β-καροτένη, προστατεύει τα σκούρα πράσινα, τα κίτρινα και τα πορτοκαλί λαχανικά και φρούτα από τις ζημιές που προκαλεί η ηλιακή ακτινοβολία, και θεωρείται πως παίζει παρόμοιο ρόλο και στο ανθρώπινο σώμα. Τα καρότα, το μπρόκολο, οι γλυκιές πατάτες, οι ντομάτες (που παίρνουν το χρώμα τους από τη λυκοπένη), το κολοκύθι, το λάχανο, το πεπόνι, το ροδάκινο και το βερύκοκο είναι τροφές ιδιαίτερα πλούσιες σε β-καροτένη [12, 68].
- Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι ένα υδατοδιαλυτό συστατικό που παίζει πολλούς σημαντικούς ρόλους στους ζωντανούς οργανισμούς. Σημαντικές πηγές περιλαμβάνουν τα εσπεριδοειδή (όπως τα πορτοκάλια και τα λεμόνια, κλπ.) οι πράσινες πιπεριές, το μπρόκολο, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, οι φράουλες, τα βατόμουρα, το ωμό λάχανο και οι ντομάτες. Ο Linus Pauling ήταν ο μεγάλος υποστηρικτής της χρήσης του [12, 69].
- Η βιταμίνη E, συμπεριλαμβανομένων και των τοκοτριενόλη και τοκοφερόλη, είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που προστατεύει τα λιπίδια. Πηγές αυτής αποτελούν ο σπόρος του σίτου, οι σπόροι και οι ξηροί καρποί, τα σιτηρά, τα πράσινα λαχανικά, το Κίβι, το φυτικό λάδι και το μωρουκέλαιο. Η Α-τοκοφερόλη είναι η κύρια μορφή με την οποία η βιταμίνη E

προσλαμβάνεται. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι κάποια ισομερή της τοκοτριενόλης έχουν σημαντικές αντιοξειδωτικές ικανότητες [12, 69].

Συμπαραγόντες των βιταμινών και ιχνοστοιχεία

- Συνένζυμο Q10 [12, 69].
- Μαγγάνιο , ειδικά στη δισθενή μορφή του σαν μέρος του ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση [12, 69].
- Ιώδιο [12, 69].

Ορμόνες

- Μελατονίνη [69, 70]

Καροτενοειδή και τερπενοειδή [12, 69].

- Α- καροτένη
- Ασταξανθίνη – που ανευρίσκεται σε φύκια και ζώα ανώτερα στην τροφική αλυσίδα. Πρόκειται για ένα ερυθρό στοιχείο που αναγνωρίζεται σε οστρακοειδή και τη σάρκα του σολωμού.
- Β- καροτένη – που ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα καλοκύθια, τα καρότα, τις κίτρινες και κόκκινες πιπεριές, τις κολοκύθες και τις γλυκιές πατάτες.
- Κανθαξανθίνη

- Λουτεΐνη – που ανευρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στο σπανάκι, το Κίβι και τις κόκκινες πιπεριές
- Λυκοπένη - που ανευρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση σε ώριμες ντομάτες και τα καρπούζια
- Ζεαξανθίνη – το κύριο στοιχείο που βρίσκεται στο καλαμπόκι. Είναι επίσης σε αφθονία στο Κίβι.

Πολυφαινολικά φλαβονοειδή [12, 69].

Τα φλαβονοειδή, μια υποομάδα των πολυφαινολικών αντιοξειδωτικών, υπάρχουν σε πολλές ποικιλίες μούρων όπως επίσης και στον καφέ και το τσάι.

- Φλαβόνες :
 - Απιγενίνη
 - Λουτεολίνη
 - Ταγκεριτίνη
- Φλαβονόνες :
 - Ισοροχαμνετίνη
 - Καεμπεφερόλη
 - Μυρικετίνη – τα καρύδια είναι μια πλούσια σε αυτή τροφή
 - Προανθοκυανιδίνες, ή συμπυκνωμένες τανίνες
 - Κουερσετίνη και οι συγγενικές ουσίες, όπως η ρουτίνη
- Φλαβανόνες :

- Εριοδικτυόλη
- Εσπεριτίνη (που μεταβολίζεται σε εσπεριδίνη)
- Ναρινγκεντίνη (που μεταβολίζεται σε ναριγκίνη)
- Φλαβανόλες και τα πολυμερή τους :
 - Κατεχίνη, γκαλλοκατεχίνη και οι αντίστοιχοι εστέρες του γαλλικού οξέος
 - Επικατεχίνη, επιγαλλοκατεχίνη και οι αντίστοιχοι εστέρες του γαλλικού οξέος
 - Θεαφλαβίνη ο εστέρας της με το γαλλικό οξύ
 - Θεορουμπιγκίνη
- Φυτοιστρογόνα ισοφλαβόνης – ανευρίσκονται κυρίως στην σόγια, τα φυστίκια και άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας.
 - Δαιΐδζεινή
 - Γενιστεΐνη
 - Γλυκιτεΐνη
- Στιλβеноειδη:
 - Ρεσβερατρόλη – βρίσκεται στη σάρκα των σκουρόχρωμων σταφυλιών και συγκεντρωμένο στο κόκκινο κρασι.
 - Πτεροστιλβένη – μεθυλιωμένο ανάλογο της ρεσβερατρόλης, άφθονο στα μούρα.

- Ανθοκυανίνες :
 - Κυανιδίνη
 - Δελφινιδίνη
 - Πελαργονιδίνη
 - Πεονιδίνη
 - Πετουνιδίνη

Φαινολικό οξύ και εστέρες [12, 69].

- Κικορικό οξύ. Ένα ακόμα παράγωγο του καφεϊνικού οξέος, που ανευρίσκεται στο δημοφιλές για τις ιατρικές του εφαρμογές φυτό *Echinacea purpurea*.
- Χλωρογενικό οξύ. Ανευρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στον καφέ, τα βατόμουρα και τις ντομάτες. Παράγεται με αντίδραση εστεροποίησης από το καφεϊνικό οξύ.
- Κιτρικό οξύ και τα παράγωγά του, όπως το φερουλικό οξύ. Ανευρίσκονται στους σπόρους φυτών όπως το καφέ ρύζι, τα σιτηρά και η βρώμη, όπως επίσης και στον καφέ, τα μήλα, την αγκινάρα, τα φυστίκια, τα πορτοκάλια και τον ανανά.
- Ελλαγικό οξύ. Βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο φραγκοστάφυλο και τη φράουλα, καθώς και σε εστερική μορφή στις τανίνες του κόκκινου κρασιού.

- Ελλαγιτανίνες. Υδρολυόμενα πολυμερή τανινών που σχηματίζονται όταν το ελλαγικό οξύ, σαν μονομερές πολυφαινόλης, εστεροποιείται και συνδέεται με την υδροξυλική ομάδα ενός υδατάνθρακα όπως η γλυκόζη.
- Γαλλικό οξύ. Βρίσκεται στη φλούδα των καρπών, στα φύλα του τσαγιού, το φλοιό των βελανιδιών και σε πολλά άλλα φυτά.
- Γαλλοτανίνες. Υδρολυόμενα πολυμερή τανινών που σχηματίζονται από τη σύνδεση του γαλλικού οξέος, ενός μονομερούς πολυφαινόλης, με την υδροξυλική ομάδα ενός υδατάνθρακα όπως η γλυκόζη.
- Ροσμαρινικό οξύ. Βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στη ρίγανη, στο τριαντάφυλλα
- Σαλικυλικό οξύ. Ανευρίσκεται στα περισσότερα λαχανικά, φρούτα και βότανα αλλά είναι περισσότερο άφθονο στο φλοιό της ιτιάς από όπου και αποσπάστηκε αρχικά για την παρασκευή της ασπιρίνης

Λοιπά μη φλαβονοειδικά φαινολικά [12, 69].

- Κουρκουμίνη. Η κουρκουμίνη έχει μικρή βιοδιαθεσιμότητα επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό της αποβάλλεται μέσω σύζευξης με γλυκουρονίδια
- Μόρια σύνδεσης των φλαβονοειδών, όπως η σιλυμαρίνη

- Ξανθόνες
- Ευγενόλη

Λοιπά οργανικά αντιοξειδωτικά συστατικά [12, 69].

- Χολερυθρίνη, ένα προϊόν καταβολισμού της αίμης, έχει ταυτοποιηθεί ως πιθανός σημαντικός αντιοξειδωτικός παράγοντας
- Κιτρικό οξύ, οξαλικό οξύ και φυτικό οξύ. Μόρια σύνδεσης των αντιοξειδωτικών και φυτοοιστρογόνα που βρίσκονται στη βρώμη, στους σπόρους του κολοκυθιού, τους σπόρους του σουσαμιού, τους καρπούς της σόγιας, το μπρόκολο, τα φασόλια και κάποια είδη μούρων
- Ουρικό οξύ. Στον ανθρώπινο οργανισμό είναι υπεύθυνο για το ήμισυ κατά προσέγγιση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος. Η φρουκτόζη, που ανευρίσκεται σε περίσσεια στα φρούτα, ανεβάζει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο σώμα [70]. Με τον τρόπο αυτό αυξάνει εμμέσως την αντιοξειδωτική ικανότητα. Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος δρουν προστατευτικά για τη νόσο του Parkinson [72] και πιθανόν και για άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με την οξειδωτική καταπόνηση .
- N-ακετυλοκυστεΐνη
- R-α-λιποϊκό οξύ

Διατροφικές πηγές

Πολλές κοινές τροφές είναι ικανές πηγές αντιοξειδωτικών. Στη λίστα των τροφών που δίνεται παρακάτω, πλούσια σε αντιοξειδωτικά συνήθως σημαίνει τουλάχιστον μια βαθμονόμηση κατά ORAC της τάξης του 1000 ανά 100g [73]. Ο μέσος όρος μάζας του μήλου ή του αχλαδιού είναι περίπου 200g οπότε τα 200g μπορούν να θεωρηθούν ως το μέγεθος της μερίδας [74].

Τα μπαχαρικά, τα βότανα, τα αιθέρια έλαια και το κακάο είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές ιδιότητες αλλά το μέγεθος της μερίδας είναι πολύ μικρό για να θεωρηθούν βασικοί προμηθευτές αντιοξειδωτικών για τον ανθρώπινο οργανισμό. Μπαχαρικά τυπικά πλούσια σε αντιοξειδωτικά είναι η κανέλα, η ρίγανη, ο βασιλικός, το κάρρυ, ο σπόρος της μουστάρδας, το κύμινο, το πιπέρι, το τσίλι, η πάπρικα, το σκόρδο, ο κολιάνδρος, το κρεμμύδι και το κάρδαμο. Βότανα στην ίδια κατηγορία είναι το θυμάρι, το φασκόμηλο, ο δυόσμος. Η σοκολάτα είναι πλούσια σε κακάο [74].

Τα αποξηραμένα φρούτα είναι επίσης μια καλή πηγή αντιοξειδωτικών. Σε αποξηραμένη μορφή συνηθίζονται τα αχλάδια, τα μήλα, τα δαμάσκηνα, τα ροδάκινα, οι σταφίδες. Οι τελευταίες είναι πλούσιες σε πολυφαινόλες. Το κόκκινο κρασί περιέχει άφθονα αντιοξειδωτικά συστατικά όπως και πολυφαινόλες [12, 69, 75].

Η σκόνη του κακάο, η κανέλα και το σακχαρότευτλο είναι πλούσια σε προκυα-
νιδίνες, συστατικά πολλών φρούτων και λαχανικών και έχουν αποδειχθεί ω-
φέλιμες πηγές για τον οργανισμό. Μικρό ποσό όμως αυτών απορροφάται από
τον ανθρώπινο οργανισμό καθώς αποδομούνται από τη χλωρίδα του εντέρου
[12, 69, 75]. Ο φλοιός του ρυζιού και τα υπόλοιπα δημητριακά είναι επίσης μια
καλή πηγή αντιοξειδωτικών. Οι ξηροί καρποί όπως τα καρύδια, τα φουντούκι-
α, τα φιστίκια, τα αμύγδαλα είναι επίσης τροφές με αφθονία αντιοξειδωτικών.
Τα σαρκώδη φρούτα όπως τα δαμάσκηνα, τα βατόμουρα, τα ροδάκινα, το
φραγκοστάφυλο, το μήλο, το ρόδι, τα κεράσια, τα αχλάδια, τα πορτοκάλια, τα
βερίκοκα, το μάνγκο, ο χυμός των σταφυλιών επίσης βρίσκονται ψηλά στην
κλίμακα κατά ORAC. Βρασμένα λαχανικά που επίσης παρέχουν αντιοξειδωτι-
κά είναι η αγκινάρα, το λάχανο, το μπρόκολο, τα ραδίκια, τα αβοκάντο, οι πα-
τάτες, το σπανάκι και το ωμό μαρούλι [12, 69, 74].

Το αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα

Το σύνολο των μηχανισμών που δρουν προασπιστικά επί των βιομορίων έ-
ναντι της βλαπτικής επίδρασης των ελευθέρων ριζών συνιστούν το αντιοξει-
δωτικό αμυντικό σύστημα κάθε ζώντος οργανισμού.

Η αντιοξειδωτική άμυνα διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Στην
πρωτογενή άμυνα μετέχουν η καταλάση, η υπεροξειδική δισμουτάση, η υπε-

ροξειδάση της γλουταθειόνης, η DT-διαφοράση, το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη, το β-καροτένιο και το ουρικό οξύ, ενώ στην δευτερογενή τα πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα και τα συστήματα επιδιόρθωσης του DNA. Τα μιτοχόνδρια ανήκουν τόσο στην πρωτογενή, όσο και στην δευτερογενή αντιοξειδωτική άμυνα [75].

Περαιτέρω διάκριση των αντιοξειδωτικών παραγόντων είναι δυνατόν να γίνει βάσει της προέλευσής τους (εξωγενή ή ενδογενή), της διαλυτότητάς τους (υδρόφιλα ή υδρόφοβα) και τη χημικής τους φύση (ενζυμική ή μη ενζυμική) [76].

Βάσει του τρόπου δράσης τους οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες διακρίνονται σε [76, 77]:

1. Αναχαιτιστές των αντιοξειδωτικών, όπου ανήκουν η τρανσφερίνη, η λακτοφερίνη, η απποσφαιρίνη, η σερουλοπλασμίνη και η λευκωματίνη.
2. Στους εκκαθαριστές των ελευθέρων ριζών, όπου ανήκουν τα καρωτενοειδή, η υπεροξειδική δισμουτάση, οι καταλάσες, οι γλουταθειονικές υπεροξειδάσες και η γλουταθειονική τρανσφεράση. Στους εκκαθαριστές των ελευθέρων ριζών ανήκουν, ακόμη, το ασκορβικό άλας, το ουρικό οξύ, η χολερυθρίνη, η λευκωματίνη, η τοκοφερόλη και τα καρωτενοειδή.
3. Στους επισκευαστικούς παράγοντες του αμυντικού οξειδωτικού συστήματος ανήκουν διάφορα ένζυμα, όπως λιπάσες, πρωτεάσες, τρανσφεράσες και ένζυμα επισκευής του DNA.

Το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα κατανέμεται ισότιμα μέσα σε ένα ζωντανό οργανισμό. Στο εξωκυττάριο τμήμα και, συγκεκριμένα, στο πλάσμα, ανήκουν όλα τα στοιχεία που είναι δότες ατόμων υδρογόνου ή ηλεκτρονίων.

Σε αυτό περιλαμβάνονται η λευκωματίνη, η χολερυθρίνη, το ουρικό οξύ και όλα τα εξωγενώς χορηγούμενα διαιτητικά ή φαρμακολογικά αντιοξειδωτικά, όπως το ασκορβικό άλας, η τοκοφερόλη και τα βιοφλαβονοειδή [76].

Ενδοκυτταρίως, το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα κατανέμεται ισότιμα στις μεμβράνες και στο κυτταρόπλασμα. Επειδή η πλειοψηφία των ελευθέρων ριζών παράγεται σε τμήματα όπου υπάρχουν λιπίδια, τα λιπόφιλα αντιοξειδωτικά (βιταμίνη Ε, β-καροτένιο) εντοπίζονται στις μεμβράνες και αποτελούν την πρώτη γραμμή του αμυντικού συστήματος [76].

Στις επόμενες γραμμές του αμυντικού συστήματος ανήκουν η υδατοδιαλυτή βιταμίνη C, μερικά μέλη του συμπλέγματος βιταμινών Β, βιοφλαβονοειδή, αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η γλουταθειονική υπεροξειδάση και ρεδοκτάση και τα συνένζυμά τους, ή τα προσθετικά στοιχεία, όπως το σελήνιο, η δισμουτάση του υπεροξειδίου και οι καταλάσες [76].

Υπεροξειδική δισμουτάση

Η οικογένεια της υπεροξειδικής δισμουτάσης περιλαμβάνει μια σειρά μεταλλοπρωτεϊνών που καταλύουν την αντίδραση μετατροπής του σουπεροξειδίου

σε οξυγόνο και υπεροξειδίο του υδρογόνου, διαδραματίζοντας ουσιώδη ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού [77].

Υφίστανται τρία ισοένζυμα της υπεροξειδικής δισμουτάσης, ήτοι:

1. Η υπεροξειδική δισμουτάση η οποία εξαρτάται από τον χαλκό και τον ψευδάργυρο και βρίσκεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα (SOD-1)[78]

2 . Η υπεροξειδική δισμουτάση η οποία εξαρτάται από το μαγγάνιο και βρίσκεται συγκεντρωμένη κυρίως στα μιτοχόνδρια (SOD-2) [79]

3 . Η υπεροξειδική δισμουτάση η οποία εξαρτάται από τον χαλκό και τον ψευδάργυρο και βρίσκεται κυρίως εξωκυτταρίως (SOD-3) [79]

Το ανιόν σουπεροξειδίου αντιδρά αυθόρμητα με άλλα ανιόντα σουπεροξειδίου ή με νιτρικό οξύ και παράγονται μόρια υπεροξυνιτρίτη και υπεροξειδίου του υδρογόνου με ιδιαίτερα βλαπτική επίδραση στα βιολογικά μακρομόρια. Η υπεροξειδική δισμουτάση αποτελεί το ένζυμο με την μεγαλύτερη ταχύτητα αντίδρασης με το υπόστρωμά του, γεγονός που εξυπηρετεί την εξουδετέρωση των ανιόντων σουπεροξειδίου που χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής [78].

Πειραματόζωα με διαταραχές της δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης αναπτύσσουν μια σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας, πρώιμη εμφάνιση καταρράκτη, ηπατοκυτταρικό

καρκίνωμα, ενώ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην επίδραση χημικών παραγόντων που αυξάνουν την οξειδωτική καταπόνηση [80, 81].

Μεταλλάξεις των γονιδίων της υπεροξειδικής δισμουτάσης έχουν ανευρεθεί στην νόσο του κινητικού νευρώνα, ενώ μεταλλάξεις του γονιδίου της υπεροξειδικής δισμουτάσης τύπου 1 συνδέονται με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και υπερέκφραση του γονιδίου αυτής παρατηρήθηκε σε άτομα πάσχοντα από σύνδρομο Down [82].

Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης

Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης ανήκει στην οικογένεια των υπεροξειδασών, ενζύμων με σημαντική αντιοξειδωτική δράση. Η βιολογική της αποστολή συνίσταται στην αναγωγή των υπεροξειδίων των λιπαρών οξέων σε αλκοόλες και στην μετατροπή των μορίων υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ [83].

Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί οκτώ ισομορφές της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, σημαντικότερες εκ των οποίων είναι:

1. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης τύπου 1, που ανευρίσκεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα και χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα το υπεροξειδίο του υδρογόνου [12]

2. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης τύπου 4, η οποία χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα τα υπεροξειδία των λιπιδίων και ανευρίσκεται στο σύνολο των κυττάρων των θηλαστικών [12]
3. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης τύπου 2, που αποτελεί εξωκυττάριο ένζυμο που ανευρίσκεται κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα [12]
4. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης τύπου 3, που ανευρίσκεται κυρίως στο πλάσμα του αίματος [12].

Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης είναι μια μεταλλοπρωτεΐνη που περιέχει σελήνιο ως προσθετική ομάδα και καταλύει την ακόλουθη αντίδραση:

$2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2\text{H}_2\text{O}$, όπου με GSH συμβολίζεται η μονομερής γλουταθειόνη και με GS-SG η διμερής μορφή, τα μόρια της οποίας συνδέονται με ένα δισουλφιδικό δεσμό [84]. Η διμερής γλουταθειόνη ανάγεται έπειτα από την ρεδοκτάση της γλουταθειόνης και παράγεται εκ νέου μονομερής γλουταθειόνη, έτοιμη να συμμετάσχει σε αντιδράσεις εξουδετέρωσης μορίων υπεροξειδίου του υδρογόνου [84].

Ο ρόλος του ουρικού οξέος

Το ουρικό οξύ αποτελείται από άνθρακα, άζωτο, οξυγόνο και υδρογόνο και συμβολίζεται με τον εξής χημικό τύπο: $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ [84].

Παράγεται με την δράση του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης, από ξανθίνη και υποξανθίνη, οι οποίες με τη σειρά τους παράγονται από την πουρίνη.

Στον άνθρωπο και τα πρωτεύοντα αποτελεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών και αποβάλλεται με τα ούρα [85].

Στα υπόλοιπα θηλαστικά με εξαίρεση τον σκύλο της Δαλματίας, το ένζυμο ουρικάση οξειδώνει το ουρικό οξύ προς αλλαντοΐνη και η απουσία του ενζύμου στα πρωτεύοντα σχετίζεται με την έλλειψη της ικανότητας σύνθεσης ασκορβικού οξέος [86].

Τόσο το ουρικό, όσο και το ασκορβικό οξύ αποτελούν ισχυρούς δότες ηλεκτρονίων και επομένως αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Αξίζει να σημειωθεί πως στον άνθρωπο πέραν του 50% της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος οφείλεται στο ουρικό οξύ [87].

Στα πτηνά και ερπετά, καθώς και σε κάποια θηλαστικά όπως είναι ο αρουραίος της ερήμου το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών, αποβάλλεται ωστόσο από τα κόπρανα με τη μορφή κρυστάλλων [87].

Το ουρικό οξύ αποτελεί δείκτη της οξειδωτικής καταπόνησης και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού, ενώ παράλληλα μπορεί να δράσει και ως προοξειδωτικός παράγοντας όταν ανευρίσκεται σε

ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα, λόγος για τον οποίο δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος του στην παθογένεια των καρδιαγγειακών και νευρολογικών νοσημάτων [88].

Αντιοξειδωτικά πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα

Τα πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα είναι δυνατόν να δράσουν ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες, καθώς διασπούν πρωτεΐνες και λιπαρά οξέα που έχουν υποστεί την βλαπτική επίδραση της οξειδωτικής καταπόνησης. Τα πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού με κυριότερους εκπροσώπους τις καθεψίνες Β και Η για την πρώτη ομάδα και την ουδέτερη και όξινη λιπάση στην δεύτερη [88] .

Τα συστήματα επιδιόρθωσης του DNA

Ο όρος σύστημα επιδιόρθωσης του DNA αναφέρεται στο σύνολο των μηχανισμών που προσδίδουν στο κύτταρο την ικανότητα να αναγνωρίζει πιθανές βλάβες της ακολουθίας του γενετικού υλικού και να τις επιδιορθώνει [89].

Σε περίπτωση που το σύστημα επιδιόρθωσης του DNA δεν λειτουργεί επαρκώς είναι δυνατόν το κύτταρο να υποστεί σημαντική τροποποίηση του γενετικού του υλικού με αποτέλεσμα τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ή την εξαλλαγή του που οδηγεί σε ανάπτυξη κακοηθειών [90].

Οι παράγοντες που οδηγούν στις βλάβες του DNA διακρίνονται σε ενδογενείς σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η οξειδωτική καταπόνηση και εξωγενείς, όπως είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία και η επίδραση διαφόρων τοξικών παραγόντων [91].

Το σύστημα επιδιόρθωσης του DNA περιλαμβάνει μια σειρά ενζύμων που διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα του κυττάρου [92].

Η μελατονίνη

Η μελατονίνη αποτελεί ορμόνη που παράγεται από των κωνοειδή αδένες ή επίφυση των ζώων, ενώ ανευρίσκεται και στα φύκια [70, 71].

Διαδραματίζει ιδιαίτερα σπουδαίο ρόλο στην ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών και χαρακτηρίζεται από σημαντική επίδραση σε αρκετές βιολογικές λειτουργίες, μεταξύ των οποίων και στην προστασία του πυρηνικού και μιτοχονδριακού DNA από την βλαπτική επίδραση της οξειδωτικής καταπόνησης [70].

Ήδη από το 1993 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής κυκλοφορούν συμπληρώματα διατροφής τα οποία περιέχουν μελατονίνη, ενώ ίχνη μελατονίνης βρίσκονται σε πολλές τροφές [93].

Στα ανώτερα θηλαστικά η μελατονίνη συντίθεται στα κύτταρα της επίφυσης, στον αμφιβληστροειδή, τον φακό του οφθαλμού, στο γαστρεντερικό σύστημα και στο δέρμα. Η μελατονίνη παράγεται από το αμινοξύ Τρυπτοφάνη με τη

δράση των ενζύμων N-ακετυλοτρανφεράση και 5-υδροξυινδολη-O-μεθυλοτρανσφεράση [70].

Εκτός από την σημαντική της επίδραση στην ρύθμιση των βιορυθμών, η μελατονίνη εμφανίζει σημαντική αντιοξειδωτική δράση, η οποία αποκαλύφθηκε το 1993, ενώ σε πολλά κατώτερα εξελικτικά είδη η αντιοξειδωτική της δράση αποτελεί την αποκλειστική λειτουργική αποστολή της [94].

Διέρχεται με ευκολία τις βιολογικές μεμβράνες και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εξουδετερώνει τις ρίζες υδροξυλίου, σουπεροξειδίου και τις ελεύθερες ρίζες του αζώτου. Μετά την οξειδωσή της και εξουδετέρωση της ελεύθερης ρίζας δεν είναι δυνατόν να ανακυκλωθεί, λόγος για τον οποίο αναφέρεται και ως τελικό αντιοξειδωτικό. Σε πειραματικά μοντέλα η μελατονίνη ασκεί σημαντική προασπιστική δράση στην οξειδωση του DNA από δυνητικά καρκινογόνους παράγοντες και φαίνεται να συμβάλλει στην μείωση των επιπτώσεων της εγκεφαλικής ισχαιμίας [89].

Έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας αντιμετώπισης του οξειδωτικού στρες στην νόσο του Parkinson και στις καρδιαγγειακές νόσους, ενώ σε πειραματόζωα επιμηκύνει το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 20% [90].

Εξωγενείς αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Το β-καροτένιο

Ο όρος καροτένια αναφέρεται σε μια σειρά παραγόντων με γενικό τύπο C₄₀H_x, οι οποίοι συντίθενται αποκλειστικά από τα φυτά και είναι απαραίτητοι για την διαδικασία της φωτοσύνθεσης [12].

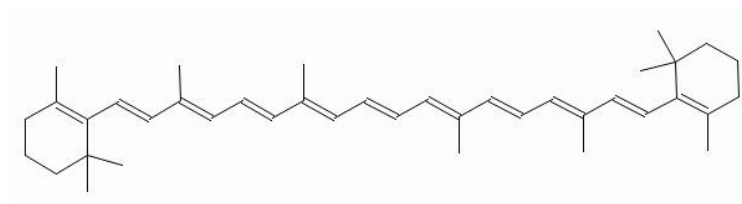
Τα καροτένια χημικά ανήκουν στα τερπένια και συντίθενται από οκτώ υπομονάδες ισοπρενίου. Ανευρίσκονται σε έξι πρωτογενείς μορφές που χαρακτηρίζονται με τα γράμματα του ελληνικού αλφαβήτου, α, β, γ, δ, ε και ζ.

Το β-καροτένιο συντίθεται από δυο ομάδες ρετινύλης και στον βλεννογόνο του εντέρου διασπάται από το ένζυμο β-καροτένιο15, 15-μονοοξυγενάση σε ρετινάλη. Το β-καροτένιο αποθηκεύεται στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό και διασπάται σε ρετινάλη αναλόγως των αναγκών [12].

Τα καροτενοειδή προσδίδουν το χαρακτηριστικό πορτοκαλί χρώμα στα καρότα, ενώ περιέχονται στις γλυκοπατάτες και σε άλλα λαχανικά, καθώς και στο λίπος του γάλακτος [12].

Το β-καροτένιο χαρακτηρίζεται από σημαντική αντιοξειδωτική δράση, καθώς εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και η κατανάλωσή του συνδέεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο

η υπερβολική λήψη του με τη διατροφή συνδέεται με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα και του προστάτη σε καπνιστές [95].



Αν και από πολυάριθμες πειραματικές μελέτες αναφέρεται η προασπιστική δράση των καροτενίων έναντι της υπεροξειδωσής των λιπαρών οξέων η συγκέντρωσή του προς την συγκέντρωση των λιπαρών οξέων προκειμένου να επιτευχθεί σημαντικό προασπιστικό αποτέλεσμα είναι 1:100-1:1000, αν και θεωρείται πως μια αναλογία 1:300 είναι αρκετή για ικανοποιητική αντιοξειδωτική δράση [12].

Η πρώτη αναφορά στην αντιοξειδωτική δράση των καροτενίων πραγματοποιήθηκε το 1982 από τους Krinsky και Deneke, οι οποίοι παρατήρησαν ότι τα καροτένια δρουν ανασταλτικά στην καταστροφή των λιπιδίων από ιόντα δισθενούς σιδήρου. Ακολούθησαν αρκετές μελέτες επί της αντιοξειδωτικής δράσης των καροτενίων, οι περισσότερες από τις οποίες επικεντρώθηκαν στην αντιοξειδωτική προστασία των λιπαρών οξέων [12].

Η λουτεΐνη

Η λουτεΐνη αποτελεί μέλος της οικογένειας των καροτενοειδών. Βρίσκεται στα πράσινα λαχανικά όπως είναι το σπανάκι και στον κρόκο των αυγών με τη μορφή εστεροποιημένων λιπαρών οξέων και χαρακτηρίζεται από ισχυρή αντιοξειδωτική δράση [12].

Πρόκειται για λιπόφιλο μόριο και επομένως αδιάλυτο στο ύδωρ. Το κύριο στερεοϊσομερές της λουτεΐνης που ανευρίσκεται στη φύση είναι η β, ε, καροτένη-3,3-διόλη [12].

Στον άνθρωπο ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στην ωχρά κηλίδα του οφθαλμού και η λήψη της με την τροφή συνδέεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς σφαίρας, ενώ υπερβολική λήψης της σχετίζεται με υπέρχρωση του δέρματος [96].

Το σελήνιο

Το σελήνιο είναι ένα χημικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 34, συμβολίζεται με τα λατινικά γράμματα Se, έχει ατομικό βάρος 78,96 και χημικά σχετίζεται με το θείο, ενώ σπάνια ανευρίσκεται στην πρωτογενή μορφή του στη φύση [97].

Τα άλατα του σεληνίου σε μεγάλες ποσότητες είναι εξαιρετικά τοξικά, σε μικρές συγκεντρώσεις ωστόσο είναι απαραίτητα για την ομαλή κυτταρική λειτουργία [98].

Τα άλατα του σεληνίου συμβάλλουν στον σχηματισμό του ενεργού κέντρου της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της ρεδοκτάσης της θειορεδοξίνης, ενζύμων με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και ως εκ τούτου διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού [94].

Υψηλά επίπεδα σεληνίου υπάρχουν στους νεφρούς, τον τόνο και στον αστακό [99] .

Οι βιταμίνες A,C και E

Οι βιταμίνες είναι τάξη οργανικών χημικών ενώσεων, απαραίτητες για την διατήρηση ενός ζώντος οργανισμού, χωρίς να είναι σε θέση ο ίδιος να τις συνθέσει και τις λαμβάνει μέσω της τροφής, χωρίς να έχουν ιδιαίτερη θερμιδική αξία [100]. Η δράση τους έγκειται στην ρύθμιση της μεταβολικής διαδικασίας και των ενεργειακών μετατροπών που συμβαίνουν στον οργανισμό [96, 101].

Ο όρος βιταμίνη, εισήχθη από τον Ολλανδό ιατρό Κρίστιαν Άικμαν, ο οποίος τιμήθηκε με Βραβείο Νόμπελ το 1896, για την αποκάλυψη της αιτιολογίας της νόσου Berry-Berry [102].

Οι βιταμίνες διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες, στις υδατοδιαλυτές και στις λιποδιαλυτές [96].

Η βιταμίνη A αναγνωρίστηκε το 1913 και η χημική δομή της αποσαφηνίστηκε το 1933 [12].

Ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και ανευρίσκεται σε αφθονία στα ψάρια, τα αβγά των ψαριών και στο ηπατέλαιο των ψαριών, καθώς επίσης και στο βούτυρο, το γάλα και το ήπαρ διαφόρων ζώων, ενώ στα φυτά δεν βρίσκεται αυτούσια αλλά με τη μορφή του β-καροτενίου, που αποτελεί πρόδρομη ένωσή της [12].

Η ρετινόλη απορροφάται από τα κύτταρα του εντέρου και τα ηπατοκύτταρα και η απορρόφησή της ακολουθείται από επαναστεροποίηση μέσα στα κύτταρα του βλεννογόνου. Οι εστέρες της ρετινόλης μαζί με τα χυλομικρά μεταφέρονται μέσω του λεμφικού συστήματος στο ήπαρ, όπου υφίστανται ξανά υδρόλυση. Η ελεύθερη ρετινόλη δεσμεύεται από την κυτταρική δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης και επαναστεροποιείται προκειμένου να αποθηκευτεί σε λιπογλυκοπρωτεϊκό σύμπλοκο. Η ρετινόλη που απελευθερώνεται από το σύμπλοκο από εστεράσες εισέρχεται στο αίμα και δεσμεύεται από την δεσμευτική πρωτεΐνη του πλάσματος, η οποία συνδέεται με προαλβουμίνη δημιουργώντας ένα μοριακό σύμπλοκο που δεν διηθείται στα ούρα [103].

Η αναγωγή και διάσπαση του β-καροτενίου οδηγεί στην παραγωγή all-trans-ρετινόλης, η οποία ενδοκυτταρίως σχηματίζει μέσω αντιδράσεων οξειδώσεως την all-trans-ρετιναλδεΐδη και το all-trans-ρετινοϊκό οξύ [99].

Η ρετινόλη και τα οξειδωτικά παράγωγά της είναι απαραίτητα για την όραση, την παραγωγή των ανδρογόνων ορμονών, την ανάπτυξη των οστών, την κυτταρική διαφοροποίηση και την ομαλή εμβρυογέννεση [12].

Σε μοριακό επίπεδο ο σημαντικότερος ρόλος της βιταμίνης A, αφορά την όραση, καθώς η 11-cis-ρετιναλδεΐδη, σαν προσθετική ομάδα την ροδοψίνης δρα ως μεταφορέας του υποδεκτικού οπτικού ερεθίσματος από τον αμφιβληστροειδή στο οπτικό νεύρο [12].

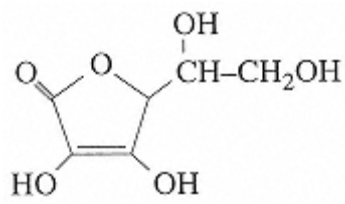
Οι υπόλοιπες ιδιότητες της βιταμίνης A, συνδέονται με το ρετινοϊκό οξύ και τα παράγωγά του και την ικανότητά τους στην γονιδιακή ρύθμιση [12].

Ο ρόλος της βιταμίνης A ως αντιοξειδωτικού παράγοντα υποστηρίζεται από πολυάριθμες μελέτες. Ήδη από το 1932 οι Monaghan και Schmitt απέδειξαν πως η βιταμίνη A σε μικρές συγκεντρώσεις αποτρέπει την υπεροξειδωση του λινολεϊκού οξέος [98].

Η βιταμίνη A καταστρέφεται κατά την έκθεσή της στο φως, στον ατμοσφαιρικό αέρα ή σε υψηλές θερμοκρασίες [99].

Οι ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη A ανέρχονται σε 5000 IU και η έλλειψή της δημιουργεί προβλήματα στην όραση και ξηροφθαλμία [12].

Η βιταμίνη A, όπως και η πρόδρομή ένωσή της β-καροτένιο χαρακτηρίζονται από αντιοξειδωτική δράση.



Η βιταμίνη C, είναι υδατοδιαλυτή και λαμβάνει μέρος σε μεταβολικές διαδικασίες κυρίως των ζωικών οργανισμών [12].

Απομονώθηκε το 1928 από τον βιοχημικό Ούγγρο Νομπελίστα Άλμπερτ Ζεντ Γκιόργκι από τα επινεφρίδια και το 1932 αναγνωρίστηκε σαν παράγοντας αντιμετώπισης του σκορβούτου [12].

Η απορρόφησή της γίνεται στο στομάχι, όπου μέρος του ασκορβικού οξέος μετατρέπεται σε δεϋδροασκορβικό οξύ. Ένα μεγάλο μέρος του ασκορβικού οξέος και ιδιαίτερα το δεϋδροασκορβικό οξύ εισέρχονται σε ορισμένα κύτταρα κυρίως ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα, με παθητική διάχυση [104].

Η σημασία της για τον ανθρώπινο οργανισμό είναι ιδιαίτερα υψηλή καθώς λαμβάνει χώρα στην σύνθεση του κολλαγόνου, συμμετέχει στην σταθερότητα των αιμοφόρων αγγείων, το μεταβολισμό των αμινοξέων και την απελευθέρωση ορμονών από τα επινεφρίδια [12].

Οι ημερήσιες ανάγκες ανέρχονται σε 70-80 mg και περιέχεται στα φρέσκα λαχανικά και τα εσπεριδοειδή [12].

Μακροχρόνια στέρηση της βιταμίνης C έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σκορβούτου που εκδηλώνεται κλινικά με αιμορραγίες από τα ούλα και τον βλεννογόνο του στόματος, υποδόρια αιματώματα και αιμορραγίες των ιστών, διαταραχές των οδόντων και αναιμία [12].

Η βιταμίνη C εμφανίζει το φαινόμενο της αυτοοξειδωσης, δηλαδή είναι δυνατόν να οξειδωθεί απουσία καταλυτών και μεταλλικών προσθετικών ομάδων, το οποίο διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο στην αντιοξειδωτική της δράση [12].

Εντούτοις το ασκορβικό οξύ χρησιμοποιείται και σαν προοξειδωτικός παράγοντας, γεγονός που στηρίζεται στις εξαιρετικές αναγωγικές του ιδιότητες, καθώς είναι δυνατόν να ανάγει τον τρισθενή σίδηρο και τον δισθενή χαλκό σε δισθενή και μονοσθενή αντίστοιχα [12].

Η αναγέννηση των προαναφερθέντων μετάλλων είναι ιδιαίτερα σημαντική για την οξειδωση της πλειοψηφίας των οργανικών μορίων.

Η βιταμίνη C σχετίζεται με την αναγέννηση δυο ισομορφών της μονοδεϋδροασκορβικής ρεδουκτάσης, η δομή και η ακριβής λειτουργία των οποίων δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί [12].

Η μονοδεϋδροασκορβική ρεδουκτάση βρίσκεται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, στα μικροσώματα και στην συσκευή του Golgi των κυττάρων των θηλαστικών [12].

Η βιταμίνη E είναι λιποδιαλυτή οργανική ένωση και βρίσκεται στο έλαιο ορισμένων φυτών. Ανήκει στην οικογένεια των τοκοφερολών, ενώσεων με σπουδαίο ρόλο στην κυτταρική λειτουργία και αντιοξειδωτική δράση που συμβολίζονται με τα γράμματα του ελληνικού αλφαβήτου α, β, γ, δ, ε [12].

Οι τοκοφερόλες έχουν στο μόριό τους έναν 6-χρωμανολικό δακτύλιο και μια πλευρική αλυσό στη θέση 2 και οι ισομορφές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό μεθυλίων της πλάγιας αλυσού [12].

Η βιταμίνη Ε απορροφάται εύκολα από το λεπτό έντερο και μεταφέρεται μέσω του λεμφικού συστήματος στο αίμα, όπου ανευρίσκεται στα χυλομικρά και τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Αποθηκεύεται στους περισσότερους ιστούς, κυρίως όμως στο λιπώδη ιστό, καθώς και στις λιποπρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών [105].

Η κυριότερη λειτουργική αποστολή της βιταμίνης Ε ή α-τοκοφερόλης είναι η προάσπιση του κυττάρου από την οξειδωτική καταπόνηση, ενώ επίσης έχει αντικαρκινική δράση, διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα, ελαχιστοποιεί τις βλαπτικές επιδράσεις κάποιων προσταγλανδινών και αναστέλλει τον σχηματισμό νιτροζαμινών από ενώσεις του αζώτου [12, 101].

Η α-τοκοφερόλη εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προστατεύοντας τα βιολογικά μακρομόρια από την οξείδωση και υπεροξείδωση [12, 101].

Η υπεροξείδωση των λιπαρών οξέων των βιολογικών μεμβρανών από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό εστέρων της χοληστερόλης με υδρουπεροξειδία και φωσφατιδυλοχολινικά υπεροξειδία ως κύρια προϊόντα.

Όπως από πολυάριθμες μελέτες έχει καταδειχθεί η υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα όταν τα επίπεδα της α-τοκοφερόλης είναι ιδιαίτερα χαμηλά επιβεβαιώνοντας την σημαντική αντιοξειδωτική της δράση [12, 101].

Χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης E σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασιών, αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και επιτάχυνση της κυτταρικής γήρανσης [106, 107].

Η α-τοκοφερόλη αναγεννάται τόσο από το ασκορβικό οξύ, όσο και από θειόλες και την ουβικινόλη [101].

Το συνένζυμο Q10

Το συνένζυμο Q10 ή αλλιώς ουβικινόλη είναι ένα ευμεγέθες μόριο, το οποίο μεταφέρει υδρογόνα (ηλεκτρόνια και πρωτόνια). Η βιοσύνθεση του από το αμινοξύ τυροσίνη, είναι μια σύνθετη διαδικασία που απαιτεί τη συμβολή τουλάχιστον 8 γνωστών βιταμινών (κυρίως του συμπλέγματος B) και αρκετών ιχνοστοιχείων. Είναι από τα βασικότερα συστατικά της αναπνευστικής αλυσίδας των κυττάρων, ενώ παίζει καθοριστικό ρόλο στη μετατροπή της χημικής ενέργειας, σε βιολογική, υπό μορφή ATP [12].

Λόγω της σημαντικής δράσης του στην μιτοχονδριακή λειτουργία συμβάλλει σημαντικά στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού, ενώ από σειρά μελε-

τών αναφέρεται η προασπιστική του δράση στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων [12].

Οι ακριβείς μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αντιοξειδωτική δράση της ουβικινόλης δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί, θεωρείται ωστόσο πως είτε δρουν ανεξάρτητα ως δότες υδρογόνου, ανάγοντας τις ελεύθερες ρίζες και τα υπεροξειδωμένα παράγωγα των βιομορίων, είτε δρουν παράλληλα με την βιταμίνη Ε συμβάλλοντας στην αναγέννησή της.

Το συνένζυμο Q συνδέεται από σειρά μελετών με καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως είναι οι μυοκαρδιοπάθειες, η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, καθώς και με τις μιτοχονδριακές μυοπάθειες και την γήρανση [12, 104].

Θεωρείται πως δρώντας συνεργικά με άλλους αντιοξειδωτικούς παράγοντες δρα αποτρεπτικά στην υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και ως εκ τούτου αποτρέπει την αθηρωμάτωση, ενώ ο ρόλος του στις μιτοχονδριακές μυοπάθειες και τις μυοκαρδιοπάθειες σχετίζεται με την επίδρασή του στην μιτοχονδριακή λειτουργία [108].

Σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση των επιπέδων του συνενζύμου Q με την πάροδο της ηλικίας [109].

Τα φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή είναι φυτικά παράγωγα με σημαντικές επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Πρόκειται για δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών με δευτερεύουσα λειτουργική δράση, σημαντική ωστόσο αντιοξειδωτική δράση για τα ζωικά κύτταρα [12].

Η αντιοξειδωτική τους δράση σχετίζεται με τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες, την ανοσοτροποποιητική επίδρασή τους και την λειτουργία τους ως μεταγωγείς σημάτων [12, 110].

Στα φλαβονοειδή ανήκουν οι κυανές και ερυθρές ανθοκυανιδίνες, οι χαλκόνες, αουρόνες, φλαβόνες και οι φλαβονόλες [12].

Ο αριθμός των γνωστών φλαβονοειδών σήμερα αγγίζει τις 5000, ενώ στην φύση απαντώνται ως υδροξυλιωμένα, μεθυλιωμένα και γλυκοζυλιωμένα παράγωγα [12].

Ο πολυφαινολικός δακτύλιος των φλαβονοειδών είναι ουσιώδους σημασίας για την αντιοξειδωτική τους δράση, η οποία συνδέεται με το ασκορβικό οξύ [12].

Τα φλαβονοειδή δρουν ανασταλτικά στην υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων και στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος ιδιότητες που σχετίζονται με την ανασταλτική επίδρασή τους επί των ενζύμων λιποξυγενάση και κυκλοοξυγενάση αντίστοιχα [111].

Κατηγορίες φλαβονοειδών [12]

Ανάλογα του βαθμού οξειδωσης του πυρανικού τους δακτυλίου διαιρούνται στις εξής κατηγορίες:

1. Παράγωγα του 2-φαινυλοβενζοπυριλίου: ανθοκυάνες
2. Παράγωγα της 2-φαινυλοχρωμόνης: φλαβόνες, φλαβονόλες, και τα διμερή τους, φλαβανόνες, ισοφλαβόνες, ισοφλαβανόλες, ξανθόνες.
3. Παράγωγα της 2-φαινυλοχρωμανόνης: Φλαβάνες, φλαβαν-3-όλες, φλαβαν-3,4-διόλες, χαλκόνες, διϋδροχαλκόνες, κατεχίνες.
4. Παράγωγα της βενζυλιδενεκουμαρόνης: αουρόνες.

Βιοσύνθεση των φλαβονοειδών:

Όλα τα φλαβονοειδή έχουν κοινό βιοσυνθετικό δρόμο και ως εκ τούτου έχουν τον ίδιο βασικό σκελετό. Προέρχονται από τη συσσωμάτωση των αλάτων του σικιμικού και μαλονικού οξέος [12].

Το πρώτο φλαβονοειδές που προέκυψε είναι η χαλκόνη και από αυτή με την επίδραση διαφόρων ενζυμικών συστημάτων προέκυψαν οι άλλοι τύποι των φλαβονοειδών [12].

Οι ανθοκυανιδίνες

Η πιο διαδεδομένη ομάδα των φλαβονοειδών χρωστικών είναι οι ανθοκυανιδίνες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για πάρα πολλά από τα κόκκινα, ροζ, ιώδη και μπλε χρώματα που παρατηρούνται σε διάφορα φυτικά όργανα. Οι ανθοκυανιδίνες προσδίδουν το κόκκινο χρώμα στα άνθη του τριαντάφυλλου, του κερασιού και στις φράουλες, καθώς επίσης το μπλε στις βιολέτες και στα βατόμουρα [12].

Η βιοσύνθεση των ανθοκυανιδινών επηρεάζεται από την παρουσία της άμεσης ακτινοβολίας. Η έλλειψη αζώτου, φωσφόρου ή θείου οδηγεί στη συσσώρευση ανθοκυανιδινών σε μερικά φυτικά είδη καθώς επίσης και οι χαμηλές θερμοκρασίες αυξάνουν το σχηματισμό τους όπως φαίνεται στα φθινοπωρινά τους φύλλα. Τα έντονα ζωηρά χρώματα των φθινοπωρινών φύλλων οφείλονται κατά μεγάλο μέρος στη συσσώρευση ανθοκυανιδινών κατά τις ηλιόλουστες και κρύες μέρες του φθινοπώρου. Σε μερικά φυτικά είδη, παρόλο που οι κίτρινες και οι πορτοκαλί χρωστικές των καροτενοειδών υπερισχύουν στα φθινοπωρινά φύλλα, το ζωηρό τους χρώμα οφείλεται κυρίως στις ανθοκυανιδίνες [12].

Οι ανθοκυανιδίνες είναι γλυκοζίτες που έχουν σάκχαρα στη θέση 3 και μερικές φορές σε κάποιες άλλες θέσεις (π.χ. Πελαργονιδίνη, Μαλβιδίνη) [12].

Οι φλαβανόλες, οι φλαβανόνες και οι φλαβονόλες

Ο όρος "flavone" προέρχεται από το λατινικό flavus=κίτρινο. Απαντούν είτε ως άγλυκες ενώσεις είτε σε μορφή γλυκοσιδών [12].

Οι φυσικές φλαβόνες είναι συνήθως ολιγοϋδροξυλιωμένα παράγωγα. Ο βαθμός υδροξυλίωσης κυμαίνεται από 0-7. Ο βαθμός υδροξυλίωσης μπορεί να έχει βιογενετική σημασία διότι σε χαμηλό βαθμό υδροξυλίωσης επικρατούν οι φλαβόνες, ενώ οι πολυϋδροξυλιωμένες συνήθως είναι φλαβονόλες [12].

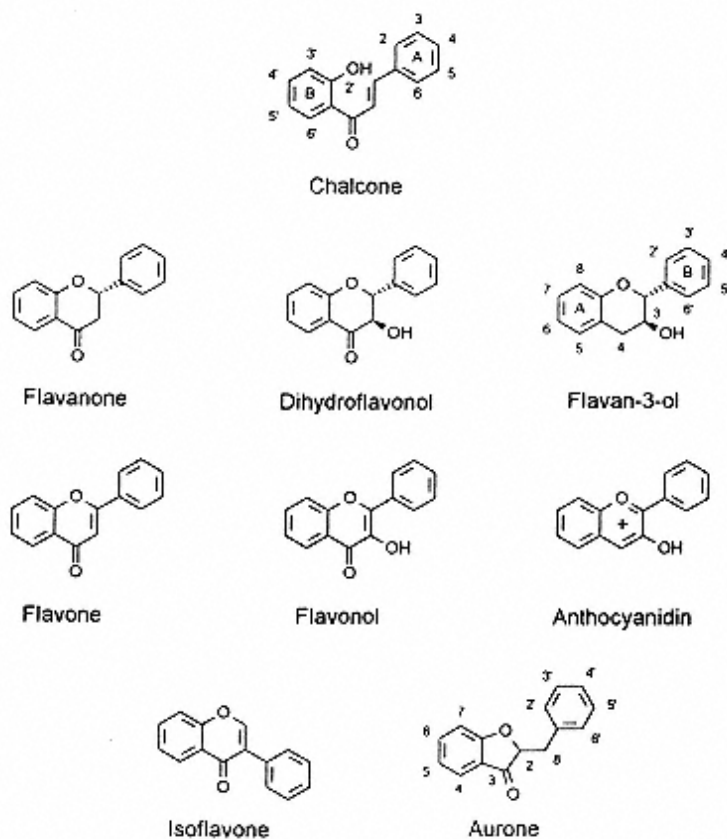
Η ύπαρξη ή όχι OH στη θέση C-3 έχει σημαντική βιοσυνθετική, φυσιολογική, φαρμακολογική και αναλυτική σημασία [112].

Το 1930 ο Szant Györgi έδειξε ότι εκχυλίσματα από τα είδη του γένους Citrus αυξάνουν την αντίσταση (αντοχή) των τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων [112].

Αργότερα, μελετώντας αρκετά φλαβονοειδή διάφοροι ερευνητές έδειξαν ότι αυτά έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία πιθανώς να οφείλεται στην αναστολή μερικών ενζυμικών συστημάτων τα οποία εμπλέκονται στην έναρξη και την εξέλιξη της φλεγμονής, καθώς και σε αναστολείς απελευθέρωσης της ισταμίνης [112].

Η κουερσετίνη απεδείχθη ότι ελαττώνει την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος με αναστολή των φωσφολιπασών. Επίσης βρέθηκε ότι έχει δράση στην αναστολή του συστήματος των 5-λιποξογενασών οι οποίες μετατρέπουν το

αραχιδονικό οξύ σε λευκοτρίνες και ότι τα άγλυκα αναστέλλουν το σχηματισμό προσταγλανδινών ενώ οι αντίστοιχες γλυκοσίδες, έχουν αντίθετη δράση [112].



Υπολογίζεται ότι ο άνθρωπος παίρνει με την τροφή του 1 gr /ημερησίως.

Χαλκόνες, αουρόνες, διϋδροχαλκόνες

Είναι μικρές ομάδες χρωστικών, οι οποίες είναι κίτρινες και σε αλκαλικό περιβάλλον μετατρέπονται σε κόκκινες [113].

Ο οικολογικός τους ρόλος στη φύση σε σχέση με το χρώμα των φυτών και κυρίως των ανθέων είναι σημαντικός [109].

Οι διϋδροχαλκόνες είναι υδρογονωμένα παράγωγα των χαλκονών και είναι άχρωμες.

Οι χαλκόνες χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας γέφυρας με τρία άτομα άνθρακος με ένα ακόρεστο (α,β) δεσμό, οι δε αουρόνες από την παρουσία του δακτυλίου της βενζιλιδίνης [109].

Η σουλφοραφάνη

Η σουλφοραφάνη είναι μια οργανοφωσφορική ένωση με αντικαρκινικές, αντιδιαβητικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες [114]. Ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στο μπρόκολο.

Η σουλφοραφάνη ενεργοποιεί την πρωτεΐνη hrf2 και άλλα προστατευτικά αντιοξειδωτικά και αποτοξινωτικά ένζυμα προστατεύοντας τα κύτταρα και τους ιστούς από το οξειδωτικό στρες [115].

Από μελέτες αναφέρεται σημαντική μείωση των ελευθέρων ριζών σε πειραματόζωα που ελάμβαναν καθημερινά σουλφοραφάνη με την διατροφή τους.

Φαινόλες

Οι φαινόλες αποτελούν ομάδα παραγόντων που περιέχουν ένα υδροξύλιο συνδεδεμένο με έναν αρωματικό υδροκαρβονικό δακτύλιο [12].

Περιέχονται κυρίως στον καρπό της ελιάς, στο ελαιόλαδο και στον καφέ και έχουν αντιοξειδωτική δράση, μειώνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακών κυρίως νοσημάτων [112].

Οι πλέον γνωστές μέχρι σήμερα φαινόλες είναι το καφεϊκό οξύ και το φερουλικό οξύ [116].

Το καφεϊκό οξύ

Το καφεϊκό οξύ φέρει τόσο φαινολική, όσο και ακρυλική λειτουργική ομάδα και ανευρίσκεται σε όλα τα φυτά, καθώς αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την βιοσύνθεση της λινγίνης [117].

Παράγεται με υδροξυλίωση του κουμαρουλικού εστέρα και αποτελεί πρόδρομη ένωση για την σύνθεση φερουλικού οξέος [113].

Το καφεϊκό οξύ έχει αντικαρκινικές, αντιμυκητιασικές, αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες όπως έχει καταδειχθεί από μελέτες *in vivo* και *in vitro* [118].

Αν και η υποδόρια χορήγηση καφεϊκού οξέος σε πειραματόζωα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του μεγέθους πρωτοπαθών νεοπλασμάτων και την μείωση των μεταλλάξεων, η υπερβολική από του στόματος χορήγηση συνδέεται με

την ανάπτυξη κονδυλωμάτων του στομάχου, γεγονός που επιβάλλει την ιδιαίτερα προσεκτική κατανάλωσή του [119].

Η αντιφλεγμονώδης δράση του συνδέεται με την ανασταλτική επίδραση επί της λιποξυγενάσης, ενώ η αντικαρκινική του δράση με την αποτροπή της μεθυλίωσης του DNA [114].

Το φερουλικό οξύ

Το φερουλικό οξύ είναι μια οργανική ένωση που βρίσκεται στο κυτταρικό τοίχωμα των φυτικών κυττάρων. Αποτελεί πρόδρομη ένωση για την σύνθεση αρωματικών ενώσεων, ενώ η παρουσία της στο κυτταρικό τοίχωμα συμβάλλει στην σταθερότητα και αντοχή του [120].

Συντίθεται από το καφεϊνικό οξύ με τη δράση του ενζύμου Ο-μεθυλο τρανσφεράση του καφεϊνικού οξέος [121].

Το φερουλικό οξύ, όπως και πολλές ακόμη φαινόλες, έχει αντιοξειδωτική δράση εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου [116].

Το φερουλικό οξύ αναφέρεται ως αντικαρκινικός παράγοντας έναντι του καρκίνου του μαστού και του ήπατος, καθώς εμφανίζει προαποπτωτική δράση επί των καρκινικών κυττάρων επάγοντας την απόπτωσή τους [122].

Η αλληλομεθυλοτρι σουλφίδη και οι διθιολθειόλες

Οι θειόλες αποτελούν τα θειούχα παράγωγα των αλκοολών, όπου στην θέση του υδροξυλίου περιέχουν μια θειολική ή σουλφυδριλική ομάδα και αναφέρονται κοινώς ως μερκαπτάνες [123].

Οι πιο γνωστές θειόλες με αντιοξειδωτική δράση είναι η διαλυλο-δισουλφίδη (4,5-διθεια-1,7-οκταδιένιο), που περιέχεται κυρίως στο σκόρδο και η αλυλο-μεθυλο-τρिसουλφίδη, ενώ στην ευρύτερη οικογένεια των σουλφιδίων με αντιοξειδωτική δράση ανήκουν και οι διθειολθειόνες [12, 119].

Λιποϊκό οξύ

Το άλφα λιποϊκό οξύ ανήκει στην άμυνα πρώτης γραμμής έναντι των ελευθέρων ριζών. Δρα ως συνένζυμο στον κύκλο του Krebs και στην παραγωγή της κυτταρικής ενέργειας [124].

Έχει χαρακτηριστεί ως το “καθολικό”, “ιδανικό” και “μεταβολικό” αντιοξειδωτικό, καθώς εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες τόσο σε υδρόφοβο, όσο και σε λιπόφιλο περιβάλλον σε αντίθεση με τις βιταμίνες C (η οποία είναι υδροδιαλυτή) E (η οποία είναι λιποδιαλυτή) [12].

Το άλφα λιποϊκό οξύ είναι κύριο συστατικό της αφυδρογενάσης, ενός ενζύμου που συμβάλλει στην επιβράδυνση της φυσικής γηραντικής διαδικασίας. Εντός του οργανισμού μία ποσότητα άλφα λιποϊκού οξέος μετατρέπεται σε διϋδρο-λιποϊκό οξύ, που φαίνεται να έχει ακόμα πιο ισχυρή αντιοξειδωτική δράση

[125]. Και οι δύο αυτές μορφές λιποϊκού οξέος εξουδετερώνουν μία ιδιαίτερος επικίνδυνη ομάδα ριζών που αποτελούνται από οξυγόνο και άζωτο, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, σε νοσήματα των πνευμόνων, σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους και νευρολογικές διαταραχές [120].

Το άλφα λιποϊκό οξύ επίσης έχει σημαντικό ρόλο στην συνέργεια των αντιοξειδωτικών. Άμεσα ανακυκλώνει και παρατείνει την μεταβολική διάρκεια ζωής της βιταμίνης C, της γλουταθειόνης, και του συνενζύμου Q10 , και έμμεσα ανανεώνει την βιταμίνη E [120].

Χρησιμοποιείται για την θεραπεία της διαβητικής περιφερειακής νευροπάθειας, καθώς επιταχύνει την ενδοκυττάρωση της γλυκόζης, εν μέρει ενισχύοντας την δράση της ινσουλίνης, και μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, μία υποκείμενη αιτία για πολλές περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου και παχυσαρκίας [126]. Επίσης, το άλφα λιποϊκό οξύ ενισχύει την απορρόφηση των συστατικών της διατροφής, της μετατροπής τους στα κύτταρα και στους ιστούς και δρα συνεργικά με τα υπόλοιπα αντιοξειδωτικά στα λιπώδη και υδαρή μέρη της μεμβράνης του κυττάρου. Αποτελεί επίσης άριστο αποτοξινωτή μετάλλων, ιδιαίτερος για τον υδράργυρο και το κάδμιο, με τα οποία συνδέεται και τα εξουδετερώνει [122].

Τα κανναβινοειδή

Τα κανναβινοειδή είναι μια ομάδα φυσικών ουσιών που ανευρίσκονται στο φυτό Cannabis Sativa. Χημικά, είναι παράγωγα της διβενζοπυρένης ή των μονοτερπενοειδών. Η Cannabis Sativa περιλαμβάνει περισσότερα από 420 χημικά συστατικά μεταξύ των οποίων τα πιο σημαντικά είναι: Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ⁹-THC), Δ⁸-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ⁸-THC), κανναβινόλη (CBN) και κανναβιδιόλη (CBD) [127].

Τα κανναβινοειδή μεταβολίζονται στο ήπαρ. Περίπου το 85% μιας χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται από το σώμα μέσα σε 5 ημέρες αλλά η πλήρης απομάκρυνση των μεταβολιτών τους μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ημέρες [128].

Η THC είναι η ουσία που ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό της ψυχοτρόπου δράσης των κανναβινοειδών, τα υπόλοιπα ωστόσο μέλη της οικογένειας εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση [123].

Συνθετικά αντιοξειδωτικά

Αμινοστεροειδή

Τα αμινοστεροειδή αποτελούν μέλη της οικογένειας των στεροειδών και παράγονται από τα γλυκοκορτικοειδή,. Εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση και αναστέλλουν την σιδηρο-εξαρτώμενη υπεροξειδωση των λιπιδίων, ενώ ακόμη

βελτιώνουν την νευρωνική επιβίωση και μειώνουν το εγκεφαλικό οίδημα σε πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας [129].

Ο μηχανισμός δράσης των αμινοστεροειδών έχει μελετηθεί τόσο σε *in vitro*, όσο και σε *in vivo* πειραματικά μοντέλα. Εμφανίζουν παρόμοιο τρόπο δράσης με την βιταμίνη E και φαίνεται πως ασκούν ιδιαίτερα προστατευτική δράση στην υπεροξειδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών [125].

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες- οφέλη

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες και καρδιαγγειακά νοσήματα

Επιδημιολογικά δεδομένα και στοιχεία από κλινικές μελέτες συνδέουν την κατανάλωση αντιοξειδωτικών παραγόντων μέσω της διατροφής και χαμηλού κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων [130]. Χαμηλά επίπεδα β-καροτενίου και άλλων καροτενοειδών σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, ενώ τα επίπεδα α και β-καροτενίου και λυκο-

πενίου, βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε άτομα με φυσιολογικές τιμές αρτηριακής υπέρτασης και χαμηλών ποσοστών ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου [126]. Η κατανάλωση βιταμίνης E και βιταμίνης C, σε συνδυασμό με β-καροτένιο και άλλα καροτενοειδή ελαττώνουν την οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, που αποτελούν σημαντικό παράγοντα ενεργοποίησης της αθηρωματογόνου διαδικασίας [131, 132].

Η νόσος των καρωτίδων σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα λουτεΐνης και ζεαξανθίνης, παραγόντων με αντιοξειδωτική δράση και υψηλά επίπεδα λουτεΐνης και κρυπτοξανθίνης έχει αποδειχθεί πως σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου [132].

Τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει πως η κατανάλωση αντιοξειδωτικών παραγόντων και ιδίως βιταμίνης E, βιταμίνης C και β-καροτενίου συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [127].

Αντιοξειδωτικά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νόσων συγκεντρώνει όλο και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Πολυάριθμοι παράγοντες έχουν μελετηθεί για την νευροπροστατευτική τους

δράση *in vitro* και *in vivo* [133]. Ο πλέον πολλά υποσχόμενος αντιοξειδωτικός παράγοντας φαίνεται να είναι η βιταμίνη Ε, η οποία έχει προστατευτική δράση τόσο απέναντι στην τοξικότητα του αβ πεπτιδίου όσο και του γλουταμινικού οξέος. Το γεγονός ωστόσο ότι η βιταμίνη Ε διέρχεται δύσκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό κατευθύνει την έρευνα σε αναζήτηση άλλων παραγόντων. Τα οιστρογόνα φαίνεται πως έχουν τόσο αντιοξειδωτική όσο και νευροτροποποιητική δράση, η χορήγησή τους ωστόσο δεν είναι ιδιαίτερα ασφαλής λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Την ευεργετική επίδραση των οιστρογόνων δίχως την πληθώρα των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίζουν τα φαινορικά αντιοξειδωτικά [134].

Υπάρχουν κλινικές και πειραματικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η νευροεκφύλλιση μπορεί να μετριαστεί με τη λήψη αντιοξειδωτικών παραγόντων μέσω της διατροφής [135]. Ημερήσια λήψη dl α- τοκοφερόλης προς 1000IU για 4 μήνες είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης Ε στον εγκέφαλο πειραματοζώων και σημαντική νευροπροστατευτική δράση σε πειραματικά μοντέλα της νόσου του Parkinson [136].

Εργαστηριακές μελέτες καταδεικνύουν πως οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες, τόσο οι ενδογενείς, όσο και οι εξωγενείς, προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα από την οξειδωτική καταπόνηση. Το ουρικό οξύ, συνδέεται από *in vitro* και *in vivo* μελέτες με μείωση των επιπτώσεων του οξειδωτικού στρες στα νευρικά

κύτταρα μετά από ισχαιμία [137]. Η βιταμίνη E αποτρέπει την κυτταρική απόπτωση σε πειραματόζωα μετά από ισχαιμικές βλάβες, όπως από πειραματικές μελέτες αναφέρεται, ενώ παράλληλα η βιταμίνη E προστατεύει τα νευρικά κύτταρα και από την βλαπτική επίδραση των ελευθέρων ριζών του αζώτου [131]. Τόσο η βιταμίνη E, όσο και το β-καροτένιο, δρουν προστατευτικά σε νευρικά κύτταρα πειραματοζώων έναντι της βλαπτικής επίδρασης της αιθανόλης, ενώ σε πειραματικά μοντέλα διαβητικής νευροαγγειοπάθειας, το β-καροτένιο πρωτίστως και η βιταμίνες [131].

Χορήγηση συνενζύμου Q είχε ευεργετική επίδραση σε μιτοχονδριακές μυοπάθειες και το σελήνιο αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης της νόσου του Parkinson σε άτομα υψηλού κινδύνου [138].

Χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν βιταμίνη A (5000 IU), β-καροτένιο (15 mg), βιταμίνη E (100 IU), βιταμίνη C (500 mg), βιταμίνη D και βιταμίνες του συμπλέγματος B, σελήνιο (100 mg), χρώμιο (50 mg) και ψευδάργυρο συνιστώνται σε ομάδες υψηλού κινδύνου για την πρόληψη της ανάπτυξης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, ενώ η χορήγηση σκευασμάτων με αντίστοιχα συστατικά συνιστώνται και σε ασθενείς που πάσχουν από νόσο του Parkinson πρώιμου σταδίου [131].

Η αντιοξειδωτική δράση των κανναβινοειδών και η νευροπροστατευτική τους επίδραση

Οι νευροπροστατευτικές δράσεις της κανναβιδιόλης και άλλων κανναβινοειδών έχουν μελετηθεί σε καλλιέργειες φλοιϊκών νευρώνων ποντικών που έχουν εκτεθεί σε τοξικά επίπεδα του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμινικού οξέος [139]. Η τοξικότητα του γλουταμινικού μειώθηκε εξίσου από την κανναβιδιόλη, ένα μη ψυχοτρόπο συστατικό της μαριχουάνα, και από το κανναβινοειδές Δ9- τετραϋδροκανναβινόλη (THC). [140]. Η νευροπροστατευτική δράση της κανναβιδιόλης και του THC δεν επηρεάζεται από την παρουσία ανταγωνιστών των κανναβινοειδών, γεγονός που αποδεικνύει ότι είναι ανεξάρτητη από τους υποδοχείς των κανναβινοειδών [141]. Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι η νευροτοξικότητα του γλουταμινικού μπορεί να προληφθεί με τη χρήση αντιοξειδωτικών παραγόντων [135]. Η κανναβιδιόλη, το THC και αρκετά συνθετικά κανναβινοειδή έχουν αποδειχθεί αντιοξειδωτικοί παράγοντες με τη βοήθεια κυκλικού βολτάμετρου. Η κανναβιδιόλη και το THC έχει επίσης φανεί ότι προστατεύουν από την οξειδωτική καταπόνηση μέσω του υπεροξειδίου του υδρογόνου, εξίσου ή πληρέστερα σε σχέση με άλλα αντιοξειδωτικά τόσο σε χημικό διάλυμα (αντίδραση Fenton) όσο και σε νευρωνικές καλλιέργειες, η κανναβιδιόλη ήταν περισσότερο προστατευτική έναντι του γλουταμινικού σε σχέση με το ασκορβικό και την α- τοκοφερόλη, γεγονός που την ανάγει σε ι-

σχυρή αντιοξειδωτική ουσία [135]. Αυτά τα δεδομένα επίσης υποδεικνύουν ότι το φυσικά παραγόμενο και μη ψυχοτρόπο κανναβινοειδές κανναβιδιόλη μπορεί να αποτελέσει έναν πιθανό θεραπευτικό παράγοντα για την αντιμετώπιση των νευρολογικών διαταραχών εξαιτίας του οξειδωτικού stress όπως η εγκεφαλική ισχαιμία [135].

Αντιοξειδωτικά και καρκίνος

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες αποτρέποντας τις βλάβες που υφίσταται το DNA από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου, οι οποίες είναι δυνατόν να πυροδοτήσουν την διαδικασία κακοήθους εξαλλαγής ενός κυττάρου, συμβάλλουν στην πρόληψη κατά του καρκίνου, όπως αποδεικνύεται από μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες και πειραματόζωα [142].

Η κατανάλωση αντιοξειδωτικών παραγόντων συνέβαλε στην ύφεση της συμπτωματολογίας και την βελτίωση της ποιότητας ζωής ασθενών με σάρκωμα Kaposi, προμυελοκυτταρική λευχαιμία, κακοήθους μελανώματος και καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος τους στην ανάπτυξη καρκίνου [138].

Η ρουτίνη, ένα άλλο πολυφαινολικό φλαβονοειδές στο ελαιόλαδο και συστατικό πολλών φαρμάκων, ανέστειλε την εξάπλωση του καρκίνου του πνεύμονα και αύξησε τη διάρκεια ζωής στα ποντίκια. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η

ρουτίνη ήταν αποτελεσματική στην αναστολή της ανάπτυξης των χημικώς προκληθέντων νεοπλασιών στο παχύ έντερο πειραματόζων [143, 144].

Το καφεϊκό οξύ, μια μη φλαβονοειδής πολυφαινόλη στο ελαιόλαδο, βρέθηκε ότι αναστέλλει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των όγκων σε ένα πειραματικό μοντέλο καρκίνου του δέρματος σε ζώα [145]. Επίσης αναστέλλει τις νεοπλασματικές διηθήσεις και τις μεταστάσεις, έχει επιδείξει ανασταλτική δράση κατά της καρκινογένεσης στο ήπαρ και στη γλώσσα σε ζώα και εμπόδισε την ανάπτυξη ανθρωπίνων λευχαιμικών κυτταρικών σειρών κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο. Τέλος, το καφεϊκό οξύ κατέστειλε τις χημικώς προκληθείσες νεοπλασίες στον προστόμαχο ζώων [139, 146]. Ωστόσο δεν συμφωνούν όλες οι ανακοινώσεις όσον αφορά τις αντικαρκινογόνες δράσεις του καφεϊκού οξέος. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το καφεϊκό οξύ προάγει την καρκινογένεση στον προστόμαχο των ποντικών [140].

Το σκουαλένιο είναι μία χημική ένωση δομικά όμοια με τη β-καροτένη που συμμετέχει στη σύνθεση της χοληστερόλης. Το σκουαλένιο κατανέμεται σε όλο το ανθρώπινο σώμα αλλά έχει μέγιστη συγκέντρωση στο δέρμα όπου αποτελεί ένα από τα κυριότερα συστατικά των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος. Το σκουαλένιο προστατεύει το ανθρώπινο δέρμα από υπεροξειδωση των λιπιδίων λόγω των διαφόρων πηγών ιονίζουσας ακτινοβολίας ό-

πως η υπεριώδης ακτινοβολία. Η κυριότερη θεραπευτική χρήση του σκουαλενίου είναι ως συμπληρωματική αγωγή σε ένα μεγάλο αριθμό καρκίνων και ως αντιλιπιδαιμική αγωγή. Ωστόσο, δεν έχουν γίνει ακόμα πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους για να ελεγχθεί η αντικαρκινογόνος δράση του σκουαλενίου που φαίνεται να υπάρχει από επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες σε ζώα [147].

Μελέτη σε ζώα έδειξε ότι το σκουαλένιο ενίσχυσε τη δράση μιας αντινεοπλασματικής ουσίας και αύξησε το χρόνο ζωής ή τα ποσοστά επιβίωσης στη λεμφοκυτταρική λευχαιμία [148]. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι το σκουαλένιο ενισχύει την κυτταροτοξικότητα ή την ικανότητα καταστροφής καρκινικών κυττάρων διαφόρων αντικαρκινικών ουσιών. Μία άλλη *in vitro* μελέτη σε ζώα έδειξε ότι η φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων ή η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από κύτταρα του ανοσοποιητικού ενισχύθηκε από το σκουαλένιο [141]. Τέλος, μια μελέτη σε ζώα έδειξε ότι και το ελαιόλαδο και το σκουαλένιο παρείχαν προστασία κατά του χημικώς προκληθέντος καρκίνου των πνευμόνων [149]. Το ελαιόλαδο και το σκουαλένιο μείωσαν τον πολλαπλασιασμό των όγκων του πνεύμονα κατά 46% και 58% αντίστοιχα, ενώ το σκουαλένιο μείωσε την πνευμονική υπερπλασία κατά 70% [142]. Έχει προταθεί ότι η προστατευτική δράση του σκουαλενίου κατά του καρκίνου γίνεται μέ-

σω μιας αλλαγής στα ογκογονίδια, το γενετικό υλικό που προδιαθέτει για καρκίνο [142, 143].

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών σε ζώα και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι η βιταμίνη E προστατεύει αποτελεσματικά από την ανάπτυξη ορισμένων καρκίνων όπως του στόματος, του παχέος εντέρου, του δέρματος, του πνεύμονος και του μαστού [138, 146]. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της βιταμίνης E στην καρκινογένεση δεν είναι ακόμα σαφής, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η αντικαρκινογόνος επίδραση της βιταμίνης E οφείλεται σε ένα αριθμό από διαφορετικούς βιοχημικούς μηχανισμούς [146]. Για παράδειγμα, η προφύλαξη κατά του καρκίνου του δέρματος που επιτυγχάνεται από τη βιταμίνη E πιστεύεται ότι προέρχεται από την ικανότητά της να προλαμβάνει τις τοξικές επιδράσεις που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες κατά την καρκινογένεση από ακτινοβολία . Η προστασία κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου που παρέχεται από τη βιταμίνη E, θεωρείται ότι προέρχεται από αντιοξειδωτικές δράσεις της βιταμίνης E [150, 151]. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία τοξικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου στο παχύ έντερο περιλαμβάνουν την εντερική χλωρίδα, βακτήρια των κοπράνων, διαιτητικούς παράγοντες όπως πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδογενείς μεταβολίτες. Επιπροσθέτως, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου όπως διοξείδιο του αζώτου (NO₂) παράγονται από φλεγμονώδη κύτταρα που βρίσκονται στο παχύ έντερο. Ό-

πως φαίνεται από *in vitro* μελέτες και από μελέτες σε ζώα, η παραγωγή των καρκινογόνων νιτροζαμινών αναστέλλεται αποτελεσματικά από τη βιταμίνη E [152]. Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που δείχνουν ότι ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται από τις μεταλλάξεις που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες. Η βιταμίνη E ίσως είναι η αποτελεσματικότερη αντιοξειδωτική ουσία που δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες που γνωρίζουμε σήμερα και φαίνεται να μειώνει τη δημιουργία των ελευθέρων ριζών στο παχύ έντερο και να προστατεύει κατά της ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η βιταμίνη E έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τις βλάβες που προκαλούνται στο DNA στα πλαίσια της καρκινογένεσης και της αύξησης των όγκων. Επίσης η βιταμίνη E ίσως επιβραδύνει την καρκινογένεση μέσω της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου αυτό να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα και αυτό επιτυγχάνεται ενισχύοντας την έκφραση των κατασταλτικών γονιδίων όπως του P 53 και των πρωτεϊνών heat-shock καθώς και μέσω της μείωσης των πρωτεϊνικών παραγόντων του παράγοντα μετάφρασης και της ανταπόκρισης σε αυξητικούς παράγοντες και αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [153]. Ωστόσο, οι αντικαρκινικές δράσεις της βιταμίνης E δεν υποστηρίζονται από όλες τις μελέτες, ίσως λόγω των δυσχερειών στον προσδιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης στις επιδημιολογικές μελέτες και άλλων σχετικών προβλημάτων. Συνεπώς, πολλοί ερευνητές συμπεραίνουν ότι δεν είναι δυνατόν

να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης E και του καρκίνου μέχρις ότου δημοσιευτούν τα τελικά συμπεράσματα των συνεχιζόμενων μελετών παρέμβασης μεγάλης κλίμακας.

Αντιοξειδωτικά και γήρανση

Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών παραγόντων μέσω της διατροφής είναι δυνατόν να επηρεάσει όχι μόνο την διάρκεια της ζωής, αλλά και την ποιότητά της [154].

Η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων σε πειραματόζωα είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο εκπίπτει με την πάροδο της ηλικίας, ενώ κλινικές μελέτες δείχνουν μείωση του χρόνου νοσηλείας ηλικιωμένων ασθενών, όταν αυτοί λαμβάνουν αντιοξειδωτικούς παράγοντες [155].

Τα αντιοξειδωτικά προστατεύουν το ένζυμο τοποϊσομεράση που εμφανίζει σημαντική επίδραση έναντι της γήρανσης του DNA και κατ' επέκταση της κυτταρικής γήρανσης [156].

Η κατανάλωση αντιοξειδωτικών είναι ευεργετική μεταξύ των ηλικιωμένων, ειδικά αν αυτοί είναι καπνιστές, βαρείς πότες [157].

Αντιοξειδωτικά και σακχαρώδης διαβήτης

Ο συνδυασμός βιταμίνης C και ινσουλινοθεραπείας ενδέχεται να συμβάλλει στην πρόληψη των διαβητικών επιπλοκών, σύμφωνα με πρόσφατες κλινικές μελέτες [158].

Απαραίτητη προϋπόθεση ωστόσο αποτελεί η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος εντός φυσιολογικών ορίων [154].

Διαβητικοί ασθενείς, ακόμη και όταν τα επίπεδα της γλυκόζης διατηρούνται σχετικά χαμηλά, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, όπως είναι η διαβητική νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νευροπάθεια, εφόσον λαμβάνουν όμως παράλληλα με την υπογλυκαιμική θεραπεία βιταμίνη C, ο κίνδυνος μειώνεται σημαντικά [159].

Αντιοξειδωτικά και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά διάφοροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες. Τα πολυφαινολικά συστατικά του τσαγιού εμφανίζουν προστατευτική δράση έναντι της βλάβης του κολλαγόνου στην αρθρίτιδα, πιθανότατα λόγω της επιγαλλοκετεχίνης-3- του γαλλικού

οξέος η οποία αναστέλλει την φλεγμονώδη διαδικασία μέσω αναστολής της δράσης της ιντερλευκίνης-1β στα κύτταρα των χόνδρων [65].

Η Μεσογειακή διαίτα, φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα συγκρινόμενη με την Δυτικού τύπου διατροφή, αν και δεν έχει αποδειχθεί πως συνέβαλε σημαντικά στην αύξηση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών στον ορό του αίματος τους [160].

Η χορήγηση βιταμινών A, E και C σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών στο αίμα και μείωση της μαλονδιαλδεΐδης που αποτελεί δείκτη οξειδωτικής καταπόνησης χωρίς ωστόσο να επιδρά σημαντικά στην βελτίωση της φλεγμονής της ρευματοειδούς αρθρίτιδας βελτιώνοντας όμως τον πόνο, μέσω επίδρασης στην κεντρική οδό του πόνου [161, 162].

Σε πρόσφατη έρευνα ανακαλύφθηκε η στενή σχέση μεταξύ της λήψης καροτονοειδών και της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης αρθρίτιδας, γεγονός που ενισχύει τον σημαντικό ρόλο αυτών των συστατικών στην καθημερινή διατροφή [163].

Τα ευρήματα από προηγούμενες έρευνες είχαν δείξει ότι τα καροτονοειδή που περιέχονται στη διατροφή, μπορούν και μειώνουν τις φλεγμονές λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής τους δράσης. Στην ανάλυση που έγινε στο Πανεπιστήμιο του Manchester, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 25.000 άτομα για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ των καρετονοειδών και του κινδύνου εμφάνι-

σης αρθρίτιδας. Τελικά βρέθηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες από τις ουσίες Beta-cryptoxanthin και zeaxanthin είχαν μειωμένες πιθανότητες κατά 50% να εμφανίσουν τη νόσο σε σχέση με άτομα που κατανάλωναν μικρές ποσότητες [159].

Αντιοξειδωτικά και κίνδυνοι

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία του καρκίνου, γιατί μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων. Αφού η απόπτωση

προκαλείται από αυξημένα επίπεδα δραστικών ριζών, τα μειωμένα επίπεδα δραστικών ριζών λόγω της χορήγησης περίσσειας αντιοξειδωτικών ουσιών θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιβίωση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων που φέρουν βλάβες στο γενετικό υλικό και έτσι να προάγει αντί να διακόψει τη διεργασία της καρκινογένεσης [164].

Ακόμη, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι προοξειδωτικές δράσεις των αντιοξειδωτικών ουσιών, οι οποίες εξαρτώνται από τη συγκέντρωσή τους και από το περιβάλλον στο οποίο δρουν. Οι επιδημιολογικές μελέτες και τα *in vitro* πειράματα δείχνουν ότι η καλύτερη προσέγγιση για την πρόληψη του καρκίνου είναι η μείωση των ενδογενών και εξωγενών πηγών οξειδωτικού stress και όχι η αύξηση των αντιοξειδωτικών ουσιών [146, 147].

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η κατανάλωση αντιοξειδωτικών παραγόντων, ιδίως βιταμινών C και E και β-καροτενίου, είναι δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος κατά 68% [165], ενώ γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών διατρέχουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη κακοήθους μελανώματος [166].

Έρευνα στην οποία εξετάστηκαν 13000 ενήλικοι, ηλικίας μεταξύ των 35 και 60 ετών οι μισοί των οποίων ελάμβαναν συμπληρώματα αντιοξειδωτικών και οι υπόλοιποι placebo, αποφαίνεται πως μετά από 7 1/2 έτη το 51% των γυναι-

κών ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος, ενώ μεταξύ αυτών που ελάμβαναν placebo μόλις το 30% ανέπτυξε καρκίνο του δέρματος [161].

Τα αποτελέσματα ωστόσο δεν είναι παρόμοια μεταξύ των ανδρών, όπου όπως φαίνεται από την ίδια μελέτη η λήψη αντιοξειδωτικών έχει ευεργετική δράση μειώνοντας την πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασιών του δέρματος [161].

Από άλλες κλινικές μελέτες έχει επίσης καταδειχθεί πως η λήψη αντιοξειδωτικών και ιδίως β-καροτενίου, έχει διαφορετικό αποτέλεσμα αναλόγως των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της κάθε ομάδας ατόμων, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, η κατανάλωση καπνού και αλκοολούχων ποτών [167, 168].

Επιπλέον τα αντιοξειδωτικά συνδέονται με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και επιτάχυνσης της εξέλιξής του στα πρώιμα στάδια της νόσου [169].

Σύμφωνα με πειραματική μελέτη που αφορά τις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε πλούσια σε λιπαρά διατροφή για 12 εβδομάδες, από μια ομάδα των οποίων έλειπε ένα ένζυμο που είναι γνωστό ως Gpx1 και το οποίο συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού έναντι του οξειδωτικού στρες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποντίκια που δεν είχαν το συγκεκριμένο ένζυμο ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη, που αποτελεί πρώιμη ένδειξη διαβήτη, σε σύγκριση με τα φυσιολογι-

κά ποντίκια [170]. Ωστόσο, όταν χορήγησαν στα ποντίκια από τα οποία έλειπε το ένζυμο ένα αντιοξειδωτικό, τα ποντίκια έχασαν το πλεονέκτημα αυτό.

Η ίδια ερευνητική ομάδα αποφαινεται πως το οξειδωτικό στρες, εκτός των επιβλαβών επιδράσεων που είναι γνωστό ότι έχει στον οργανισμό, ενδέχεται επίσης να αναστέλλει ορισμένα ένζυμα που επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα χρήσης της ινσουλίνης νωρίς στην ανάπτυξη του διαβήτη και επομένως τα αντιοξειδωτικά μπορεί να εξουδετερώνουν αυτόν τον προστατευτικό μηχανισμό [166].

Η υπέρμετρη κατανάλωση αντιοξειδωτικών παραγόντων, ιδιαίτερα Ν-ακετυλοκυστεΐνης που χρησιμοποιείται ευρέως μεταξύ των αθλητών, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης, καθώς διαταράσσει την ομαλή λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου [171].

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, διαταράσσουν την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και θεωρείται πως αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου κατά 16% [172].

Μεγάλος αριθμός μελετών καταδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ αυξημένων ποσοστών πρόωρης θνησιμότητας και υπέρμετρης κατανάλωσης αντιοξειδωτικών παραγόντων, ιδιαίτερα με τη μορφή συμπληρωμάτων διατροφής [167]. Συγκεκριμένα τα συμπληρώματα β-καροτενίου αυξάνουν τον κίνδυνο πρόω-

ρου θανάτου κατά 7%, ενώ τα συμπληρώματα βιταμίνης E κατά 4%, χωρίς να συνδέεται όμως η κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης C και σεληνίου με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου [167].

Πολλές μελέτες αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης αντιοξειδωτικών με την τροφή και κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα και παράλληλα υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα και καταναλώνουν αυξημένες ποσότητες β-καροτενίου [160, 173]. Η συσχέτιση αυτή περιλαμβάνει τόσο βιταμίνες όσο και μικροστοιχεία.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι αντιοξειδωτικά ένζυμα και θειόλες σχετίζονται με την καρκινογένεση και την ανάπτυξη των κακοήθων όγκων [174].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μετά από τη μελέτη που κάναμε για τη λειτουργία των αντιοξειδωτικών και των ελευθέρων ριζών καταλήξαμε στο εξής συμπέρασμα: Αφού η απόπτωση των κυττάρων προκαλείται από αυξημένα επίπεδα δραστικών ριζών, τα μειωμένα επίπεδα δραστικών ριζών λόγω της χορήγησης περίσσειας αντιοξειδωτικών ουσιών είναι πιθανό να οδηγήσει σε επιβίωση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων που φέρουν βλάβες στο γενετικό υλικό και έτσι να προάγει αντί να διακόψει την παθογένεια παθήσεων. Άρα, τόσο οι αντιοξειδωτικές ουσίες όσο και οι ελεύθερες ρίζες θα πρέπει να βρίσκονται στον οργανισμό μας σε κάποια ισορροπία προκειμένου να επιτύχουμε το καλύτερο αποτέλεσμα για την υγεία μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Messner KR, Imlay JA (November 2002). "Mechanism of superoxide and hydrogen peroxide formation by fumarate reductase, succinate dehydrogenase, and aspartate oxidase". *J. Biol. Chem.* 277 (45): 42563–71.
2. Sies H (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82 (2): 291–5.
3. Imlay JA (2003). "Pathways of oxidative damage". *Annu. Rev. Microbiol.* 57: 395–418

4. Rice-Evans CA, Gopinathan V (1995). "Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates". *Essays Biochem.* 29: 39–63
5. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM (2006). "Antioxidant vitamins and risk of lung cancer". *Curr. Pharm. Des.* 12 (5): 599–613
6. Kontush K, Schekatolina S (2004). "Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1031: 249–62
7. Janzen EG. Spin trapping. *Accounts of Chemical Research* 4: 31-39, 1971.
8. Janzen EG, Stronks HJ, Dubose CM, Poyer JL, McCay PB. Chemistry and biology of spin-trapping. Radicals associated with halocarbon metabolism in vitro and in vivo. *Environ Health Perspect* 64: 151-170, 1985.
9. NASA Research Indicates Oxygen on Earth 2.5 Billion Years Ago". Press release. Retrieved 2008-03-13
10. Wulf Dröge, Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function, *Physiological Reviews*, Vol. 82, No. 1, January 2002, pp. 47-95; 10.1152/physrev.00018.2001.

11. Cadenas, Enrique. Handbook of Antioxidants, Antioxidants in Health and Disease ; 3 CRC Press
12. Haber, F. and Weiss, J. (1932). "Über die Katalyse des Hydroperoxydes". *Naturwissenschaften*.
13. Sies, Helmut (March 1993). "Strategies of antioxidant defense". *European Journal of Biochemistry* 215 (2): 213-219
14. Keidar S. Angiotensin, LDL peroxidation and atherosclerosis. *Life Sci.* 1998;63(1):1-11.
15. Tardif J-C. and M.G. Bourassa (eds): *Antioxidants and Cardiovascular Disease*.2000.
16. Hou Y.C., Janczuk A. and Wang P.G. (1999): Current trends in the development of nitric oxide donors. *Curr. Pharm. Des.* June, 5 (6): 417–471
17. Lomnicki S, Truong H, Vejerano E, Dellinger B. Copper oxide-based model of persistent free radical formation on combustion-derived particulate matter *Environ Sci Technol.* 2008 Jul 1;42(13):4982-8
18. Goffart, S., et al, 2004; *Cardiovasc Res.* 64:198-207
19. Tsutsui, H. 2006; *Intern Med.* 45:809-13
20. Lefer, D.J., D.N. Granger. 2000; *Am J Med.* 109:315-23

21. Page, E., L.P. McCallister, B. Power, 1971; Proc Natl Acad Sci U S A. 68:1465-6
22. Regula, K.M., K. Ens, L.A. Kirshenbaum. 2003; J Mol Cell Cardiol. 35:559-67
23. Berne, R.M., M.N. Levy. 2003; Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης
24. Nozaki, T., et al. 2001; Cardiovasc Pathol. 10:125-32
25. Kang, Y.J. 1999; Proc Soc Exp Biol Med. 222:263-73
26. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. Science. 1998 Aug 28;281(5381):1309-12.
27. Armitage ME, Wingler K, Schmidt HH, La M. Translating the oxidative stress hypothesis into the clinic: NOX versus NOS. J Mol Med. 2009 Oct 16
28. Holvoet P, De Keyzer D, Jacobs DR. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. Future Lipidol. 2008 Dec;3(6):637-649.
29. Multimarker approach in cardiovascular risk prediction. Ikonomidis I, Michalakeas CA, Lekakis J, Paraskevaidis I, Kremastinos DT. Dis Markers. 2009;26(5-6):273-85
30. Triggle CR, Hollenberg M, Anderson TJ, Ding H, Jiang Y, Ceroni L, Wiehler WB, Ng ES, Ellis A, Andrews K, McGuire JJ, Pannirselvam M.

- The endothelium in health and disease--a target for therapeutic intervention. *J Smooth Muscle Res.* 2003 Dec;39(6):249-67. Review
31. Martinet W, Schrijvers DM, De Meyer GR, Herman AG, Kockx MM. Western array analysis of human atherosclerotic plaques: downregulation of apoptosis-linked gene 2. *Cardiovasc Res.* 2003 Nov 1;60(2):259-67.
32. Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol.* 2002 Dec;53(4 Pt 1):515-24. Review
33. Bolli, R., P.B. McCay. 1990; *Free Radic Res Commun.* 9:169-80
34. Mariani, E., et al. 2005; *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 827:65-75
35. Dhalla, N.S., R.M. Temsah, T. Netticadan. 2000; *J Hypertens.* 18:655-73
36. Sawyer, D.B et al 2002; *J Mol Cell Cardiol.* 34:379-88.
37. Grieve, D.J., J.A. Byrne, A.C. Cave, A.M. Shah. 2004; 13:132-8
38. Ritchie, R.H., L.M. Delbridge. 2006; *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33:159-66

39. Singh P, Suman S, Chandna S, Das TK Possible role of amyloid-beta, adenine nucleotide translocase and cyclophilin-D interaction in mitochondrial dysfunction of Alzheimer's disease.. *Bioinformation*. 2009 Aug 4;3(10):440-5
40. Di Napoli New molecular avenues in Parkinson's disease therapy. *M. Curr Top Med Chem*. 2009;9(10):913-48
41. Smythies John Role of Free Radicals in the Brain in Health and Disease in Relation to Synaptic Plasticity in Free radicals in Brain pathophysiology
42. Koudinov A, Kezlya E, Koudinova N, Berezov T. Amyloid-beta, tau protein, and oxidative changes as a physiological compensatory mechanism to maintain CNS plasticity under Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(2):381-400.
43. Derick S. Han, Enrique Cadenas, Michael S. Kobayashi, and Lester Packer Oxidative Stress in Glutamate Neurotoxicity in Free radicals in Brain pathophysiology
44. Νευρολογία, Σ.Ι. Μπαλογιάννης, Τόμος 3, Θεσσαλονίκη 2000
45. Jean Chen Shih, K. Chen, and M. J. Ridd MAO Knock-Out Mice and Behavior in Free radicals in Brain pathophysiology

46. Chittiprol S, Venkatasubramanian G, Neelakantachar N, Babu SV, Reddy NA, Shetty KT, Gangadhar BN. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: A longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2009 Oct 20.
47. Lim S, Airavaara M, Harvey BK. Viral vectors for neurotrophic factor delivery: A gene therapy approach for neurodegenerative diseases of the CNS. *Pharmacol Res.* 2009 Oct 16.
48. Kreeger PK, Lauffenburger DA. Cancer Systems Biology: A Network Modeling Perspective. *Carcinogenesis.* 2009 Oct 27
49. Gonda TA, Tu S, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. *Cell Cycle.* 2009 Jul 1;8(13):2005-13. Epub 2009 Jul 11. Review.
50. Kamata T. Roles of Nox1 and other Nox isoforms in cancer development. *Cancer Sci.* 2009 Aug;100(8):1382-8. Epub 2009 May 4. Review.
51. *Mantovani G & C Madeddu Oxidative Stress and Cancer Cachexia in OXIDATIVE STRESS, DISEASE AND CANCER edited by Keshav K Singh (Roswell Park Cancer Institute, USA)*
52. Alfred Gallegos, Margareta Berggren, John R. Gasdaska and Garth Powis Mechanisms of the Regulation of Thioredoxin Reductase Activity

- in Cancer Cells by the Chemopreventive Agent Selenium *Cancer Research* 57, 4965-4970, November 1, 1997
53. Mechanisms of Ageing and Development Editor-in-Chief V.A. Bohr
54. Oxidative Stress in Aging From Model Systems to Human Diseases
Edited by Satomi Miwa, Kenneth B. Beckman, Florian L. Muller,
55. Mechanisms of free radical oxidation and its role in aging *Adv Gerontol.*
2009;22(1):104-16.
56. Vikki Humphreys, Richard M. Martin, Brian Ratcliffe, Susan Duthie,
Sharon Wood, David Gunnell, and Andrew R. Collins Age-related in-
creases in DNA repair and antioxidant protection: A comparison of the
Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample
Age Ageing, September 2007; 36: 521 – 526
57. Alexeyev MF. Is there more to aging than mitochondrial DNA and reac-
tive oxygen species? *FEBS J.* 2009 Oct;276(20):5768-87. Review.
58. The Merck's manual, Hormonal Disorders
59. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism un-
derlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The
common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004
May;24(5):816-23. Epub 2004 Feb 19.

60. Rigby MR, Bortell R, Greiner DL, Czech MP, Klarlund JK, Mordes JP, Rossini AA. The rat T-cell surface protein RT6 is associated with src family tyrosine kinases and generates an activation signal. *Diabetes*. 1996 Oct;45(10):1419-26.
61. Muhammad A. Abdul-Ghani and Ralph A. DeFronzo Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus in *Oxidative stress and aging* 191-213
62. Allen J, Trenga CA, Peretz A, Sullivan JH, Carlsten CC, Kaufman JD. Effect of diesel exhaust inhalation on antioxidant and oxidative stress responses in adults with metabolic syndrome. *Inhal Toxicol*. 2009 Nov;21(13):1061-7.
63. García-González A, Lotz M, Ochoa JL. Anti-inflammatory activity of superoxide dismutase obtained from *Debaryomyces hansenii* on type II collagen induced arthritis in rats. *Rev Invest Clin*. 2009 May-Jun;61(3):212-20
64. Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr*. 2009 Feb;28(1):56-62.

65. M Heliövaara, P Knekt, K Aho, R K Aaran, G Alfthan, and A Aromaa
Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.
1994 January; 53(1): 51–53.
66. Matill HA (1947). Antioxidants. *Annu Rev Biochem* 16: 177–192
67. Jacob R (1996). "Three eras of vitamin C discovery". *Subcell Biochem*
25: 1–16
68. Venturi S & Venturi M. (2007) Evolution of Dietary Antioxidant De-
fences. *European EPI-Marker*. 11, 3 :1-12
69. Boutin J, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P (2005). "Molecular tools to
study melatonin pathways and actions". *Trends Pharmacol Sci* 26 (8):
412–9
70. Caniato R, Filippini R, Piovan A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti E
(2003). "Melatonin in plants". *Adv Exp Med Biol* 527: 593–7
71. Zawiasa A, Szklarek-Kubicka M, Fijałkowska-Morawska J, Nowak D,
Rysz J, Mamełka B, Nowicki M. Effect of oral fructose load on serum
uric acid and lipids in kidney transplant recipients treated with cyc-
losporine or tacrolimus. *Transplantation Proceedings* 2009 Jan-
Feb;41(1):188-91.

72. De Vera M, Rahman MM, Rankin J, Kopec J, Gao X, Choi H. Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study. *Arthritis and Rheumatism* 2008 Nov 15;59(11):1549-54.
73. Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods – 2007, from the United States Department of Agriculture
74. Dietary Factors Early in Human Development: Health Consequences of Phytochemical Intake, from the United States Department of Agriculture
75. MC Delmas-Beauvieux, E Peuchant, A Couchouron, J Constans, C Sergeant, M Simonoff, JL Pellegrin, B Leng, C Conri and M Clerc The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or beta-carotene [published erratum appears in *Am J Clin Nutr* 1996 Dec;64(6):971]
76. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol.* 2002 Nov;40(11):1233-9.
77. McCord JM, Fridovich I (1988). "Superoxide dismutase: the first twenty years (1968-1988)". *Free Radic. Biol. Med.* 5 (5-6): 363–9.

78. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, Richardson DC (1983). "Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase.". *Nature* (5940): 284-7
79. Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, Beyer WF Jr, Hallewell RA, Tainer JA (1992). "The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles.". *Cell* 71 (1): 107-18
80. Li Y, Huang TT, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, Noble LJ, Yoshimura MP, Berger C, Chan PH, Wallace DC, Epstein CJ (December 1995). "Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase". *Nat. Genet.* 11 (4): 376–81.
81. Eckshtain M, Zilbermann I, Mahammed A, Saltsman I, Okun Z, Maimon E, Cohen H, Meyerstein D, Gross Z. Superoxide dismutase activity of corrole metal complexes. *Dalton Trans.* 2009 Oct 14;(38):7879-82.
82. Cao X, Antonyuk SV, Seetharaman SV, Whitson LJ, Taylor AB, Holloway SP, Strange RW, Doucette PA, Valentine JS, Tiwari A, Hayward LJ, Padua S, Cohlberg JA, Hasnain SS, Hart PJ (June 2008). "Structures of the G85R variant of SOD1 in familial amyotrophic lateral sclerosis". *J. Biol. Chem.* 283 (23): 16169–77.

83. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF (Oct 2003). "The changing faces of glutathione, a cellular protagonist". *Biochem Pharmacol.* 66 (8): 1499–503
84. Uric Acid." Biological Magnetic Resonance Data Bank. Indicator Information Retrieved on 18 February 2008
85. Proctor P (November 1970). "Similar functions of uric acid and ascorbate in man?". *Nature* 228 (5274): 868
86. Angstadt, Carol N. (1997-12-04). Purine and Pyrimidine Metabolism: Purine Catabolism. NetBiochem, 4 December 1997
87. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA (2005). "Uric acid and oxidative stress". *Current Pharmaceutical Design* 11 (32): 4145–51
88. P. Hernández, L. Zomeño, B. Ariño and A. Blasco Antioxidant, lipolytic and proteolytic enzyme activities in pork meat from different genotypes *Meat Science* Volume 66, Issue 3, March 2004, Pages 525-529
89. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. (2004). *Molecular Biology of the Cell*, p963. WH Freeman: New York, NY. 5th ed.
90. Roulston A, Marcellus RC, Branton PE (1999). "Viruses and apoptosis". *Annu. Rev. Microbiol.* 53: 577–628.

91. Wilson, T. E., and Lieber, M. R. Efficient processing of DNA ends during yeast nonhomologous end joining. Evidence for a DNA polymerase beta (Pol4)-dependent pathway. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 23599–23609
92. Wei, Qingyi; Lei Li, David Chen (2007). *DNA Repair, Genetic Instability, and Cancer*. World Scientific
93. Ratzburg, Courtney (Undated). "Melatonin: The Myths and Facts". Vanderbilt University. Retrieved 2007-12-02.
94. Hardeland R (2005). "Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance". *Endocrine* 27 (2): 119–30
95. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group (1994). "The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers". *N Engl J Med.* 330 (15): 1029–35
96. Johnson, E.J., *et al.*, Nutritional manipulation of primate retinas, III: Effects of lutein or zeaxanthin supplementation on adipose tissue and retina of xanthophyll-free monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46(2): p. 692-702.

97. Brown, Jr., Robert D.. "Mineral Commodity Survey 1997: Selenium".
United States Geological Survey. Retrieved 2009-01-05.
98. Public Health Statement: Selenium Agency for Toxic Substances and
Disease Registry. Retrieved 2009-01-05
99. Barclay, Margaret N. I.; Allan MacPherson, James Dixon (1995). "Se-
lenium content of a range of UK food". *Journal of food composition and
analysis* 8: 307–318.
100. Lieberman, S, Bruning, N (1990). *The Real Vitamin & Mineral Book*.
NY: Avery Group, 3
101. Bolander FF (2006). "Vitamins: not just for enzymes". *Curr Opin In-
vestig Drugs* 7 (10): 912–5
102. Rosenfeld, L. (Apr 1997). "Vitamine--vitamin. The early years of dis-
covery.". *Clin Chem* 43 (4): 680-5
103. Kirk-Othmer (1984). *Encyclopedia of Chemical Technology Third Edi-
tion*. NY: John Wiley and Sons, Vol. 24:104.
104. Said HM, Mohammed ZM (March 2006). "Intestinal absorption of wa-
ter-soluble vitamins: an update". *Curr. Opin. Gastroenterol.* 22 (2):
140–6.
105. Herrera (2001). "Vitamin E: action, metabolism and perspectives".
Journal of physiology and biochemistry 57 (2): 43–56

106. Sesso, H. D. (2008). "Vitamins E and C in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: the Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial". *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 300: 2123
107. Sen (2004). "Tocotrienol: the natural vitamin E to defend the nervous system?". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1031: 127–42
108. Berbel-Garcia, A.; et al. (July 2004). "Coenzyme Q 10 improves lactic acidosis, strokelike episodes, and epilepsy in a patient with MELAS". *Clinical Neuropharmacology* 27: 187–191
109. Coles L, Harris S (1996). "Coenzyme Q-10 and Lifespan Extension.". *Advances in Anti-Aging Medicine*. 1 (1): 205-215.
110. Spencer, J. P. E. (May 2008). "Flavonoids: modulators of brain function?". *The British journal of nutrition* 99 E Suppl 1: ES60–ES77
111. Lotito SB, Frei B (2006). "Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon?". *Free Radic. Biol. Med.* 41 (12): 1727–46.
112. Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Feb;13(1):41-9

113. Yarishkin, O.V., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, (2008), 137–140.
114. Kall MA, Vang O, Clausen J (March 1997). "Effects of dietary broccoli on human drug metabolising activity". *Cancer Lett.* 114 (1-2): 169–70.
115. Yanaka, J. W. Fahey, A. Fukumoto, M. Nakayama, S. Inoue, S. Zhang, M. Tauchi, H. Suzuki, I. Hyodo, M. Yamamoto (April 2009). "Dietary Sulforaphane-Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in *Helicobacter pylori*-Infected Mice and Humans". *Cancer Prev. Res.* 2 (4): 353–360.
116. Wout Boerjan, John Ralph, Marie Baucher Annual Reviews Plant Biology 2003, volume 54, 519–46.
117. Olthof MR, Hollman PC, Katan MB (January 2001). "Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans". *J. Nutr.* 131 (1): 66–71
118. M Hirose, Y Takesada, H Tanaka, S Tamano, T Kato and T Shirai (1998). "Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model". *Carcinogenesis* 19: 207–212
119. Demestre M, Messerli SM, Celli N, et al. (August 2008). "CAPE (caffeic acid phenethyl ester)-based propolis extract (Bio 30) suppresses

the growth of human neurofibromatosis (NF) tumor xenografts in mice".

Phytother Res 23: 226

120. Shahadi, Fereidoon; Naczki, Marian (2004). *Phenolics in food and nutraceuticals*. Florida, USA: CRC Press LLC. p. 4.
121. Iiyama, K.; Lam, T B.-L.; Stone, B. A. "Covalent Cross-Links in the Cell Wall" *Plant Physiology*, 1994 volume 104, pp. 315-320
122. Role of NADPH oxidase-mediated generation of reactive oxygen species in the mechanism of apoptosis induced by phenolic acids in HepG2 human hepatoma cells. *Arch Pharm Res*. 2005 Oct; 28(10): 1183-9;
123. Houhou J, Lartiges BS, Montarges-Pelletier E, Sieliechi J, Ghanbaja J, Kohler A Sources, nature, and fate of heavy metal-bearing particles in the sewer system. *Sci Total Environ*. 2009 Sep 5.
124. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R (November 2003). "Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers". *J Clin Pharmacol* 43 (11): 1257-67
125. Mislow K and Meluch WC (1956). "The stereochemistry of α -Lipoic acid". *J Am Chem Soc* 78: 2341-2342

126. Biewenga GP Haenen GRMM Bast A (1997). "The pharmacology of the antioxidant lipoic acid". *Gen Pharmacol* 29: 315–331.
127. Lambert DM, Fowler CJ (2005). "The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications". *J. Med. Chem.* 48 (16): 5059–87
128. Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK (1999). "Discovery and characterization of endogenous cannabinoids". *Life sciences* 65 (6-7): 573–95
129. Roberto Federico Villa^a and Antonella Gorini Pharmacology of Lazaroids and Brain Energy Metabolism: A Review, *Pharmacological reviews*, Vol. 49, Issue 1, 99-136, March 1997
130. Vitamins and minerals with antioxidant properties and cardiometabolic risk: controversies and perspectives]Catania AS, de Barros CR, Ferreira SR. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Jul;53(5):550-9.
131. The status of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, vitamins A, C, E and malondialdehyde in patients with cardiovascular disease in Zahedan, Southeast Iran. Karajibani M, Hashemi M, Montazerifar F, Bolouri A, Dikshit M. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009 Aug;55(4):309-16
132. Riccioni G. Carotenoids and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2009 Nov;11(6):434-9

133. Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J Neurosci*. 2009 Oct 14;29(41):12795-801
134. Faust K, Gehrke S, Yang Y, Yang L, Beal MF, Lu B. Neuroprotective effects of compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *BMC Neurosci*. 2009 Sep 1;10:109.
135. Balsano C, Alisi A. Antioxidant effects of natural bioactive compounds. *Curr Pharm Des*. 2009;15(26):3063-73.
136. Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, Cormier K, Smith K, Ferrante RJ, Beal MF. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. *J Neurochem*. 2009 Jun;109(5):1427-39
137. Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Sep 15;23(12):1653-7. Review
138. Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, Cormier K, Smith K, Ferrante RJ, Beal MF. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. *J Neurochem*. 2009 Jun;109(5):1427-39

139. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009 May-Jun;5(3):153-68. Review.
140. Correa FG, Mestre L, Docagne F, Borrell J, Guaza C. The endocannabinoid anandamide from immunomodulation to neuroprotection. Implications for multiple sclerosis. *Vitam Horm.* 2009;81:207-30. Review
141. Kubajewska I, Constantinescu CS. Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis. *Immunobiology.* 2009 Sep 16.
142. Moss R. Antioxidants against cancer
143. Oyagbemi AA, Azeez OI, Saba AB. Interactions between reactive oxygen species and cancer: the roles of natural dietary antioxidants and their molecular mechanisms of action. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Oct-Dec;10(4):535-44.
144. La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutr Rev.* 2009 May;67 Suppl 1:S126-9. Review.
145. García-Villalba R, Carrasco-Pancorbo A, Oliveras-Ferraro C, Vázquez-Martín A, Menéndez JA, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Characterization and quantification of phenolic compounds of extra-virgin olive oils with anticancer properties by a rapid and reso-

- lutive LC-ESI-TOF MS method. *J Pharm Biomed Anal.* 2010 Jan 20;51(2):416-29. Epub 2009 Jun 17.
146. Thiébaud AC, Rotival M, Gauthier E, Lenoir GM, Boutron-Ruault MC, Joulin V, Clavel-Chapelon F, Chajès V. Correlation between serum phospholipid Fatty acids and dietary intakes assessed a few years earlier. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):500-9.
147. Reddy LH, Couvreur P. Squalene: A natural triterpene for use in disease management and therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 Oct 2
148. Reddy LH, Ferreira H, Dubernet C, Mouelhi SL, Desmaele D, Rousseau B, Couvreur P. Squalenoyl nanomedicine of gemcitabine is more potent after oral administration in leukemia-bearing rats: study of mechanisms. *Anticancer Drugs.* 2008 Nov;19(10):999-1006
149. Sotiroudis TG, Kyrtopoulos SA. Anticarcinogenic compounds of olive oil and related biomarkers. *Eur J Nutr.* 2008 May;47 Suppl 2:69-72.
Review
150. Carman S, Kamangar F, Freedman ND, Wright ME, Dawsey SM, Dixon LB, Subar A, Schatzkin A, Abnet CC. Vitamin E intake and risk of esophageal and gastric cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2009 Jul 1;125(1):165-70.

151. Zhao Y, Li R, Xia W, Neuzil J, Lu Y, Zhang H, Zhao X, Zhang X, Sun C, Wu K. Bid integrates intrinsic and extrinsic signaling in apoptosis induced by alpha-tocopheryl succinate in human gastric carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2009 Jul 27.
152. Dong YH, Guo YH, Gu XB. Anticancer mechanisms of vitamin E succinate. *Chin J Cancer.* 2009 Oct;28(10):1114-8
153. Badraoui R, Blouin S, Moreau MF, Gallois Y, Rebai T, Sahnoun Z, Baslé M, Chappard D. Effect of alpha tocopherol acetate in Walker 256/B cells-induced oxidative damage in a rat model of breast cancer skeletal metastases. *Chem Biol Interact.* 2009 Dec 10;182(2-3):98-105. Epub 2009 Sep 23.
154. Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12795-801.
155. Grigorenko IuA, Metelitsa DI, Piven' NV, Likhverchik LN, Shadyro OI Highly effective test-system for determination of the total antioxidant activity of human blood serum *Biomed Khim.* 2009 May-Jun;55(3):350-60
156. Esteves-Souza A, Figueiredo DV, Esteves A, Câmara CA, Vargas MD, Pinto AC, Echevarria A. Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects

- of lapachol amine derivatives and interactions with DNA. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Oct;40(10):1399-402.
157. Antioxidants & Aging Process , article on MGH Neurology Homepage
158. Fenercioglu AK, Saler T, Genc E, Sabuncu H, Altuntas Y. The effects of polyphenol containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus without complications. *J Endocrinol Invest.* 2009 Oct 15.
159. Asleh R, Levy A. Divergent effects of alpha-tocopherol and vitamin C on the generation of dysfunctional HDL associated with Diabetes and the Hp 2-2 genotype. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Sep 21.
160. Sales C, Oliviero F, Spinella P. The mediterranean diet model in inflammatory rheumatic diseases] *Reumatismo.* 2009 Jan-Mar;61(1):10-4. Review.
161. Canter PH, Wider B, Ernst E The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug;46(8):1223-33. Epub 2007 May 23. Review
162. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006400. Review.

163. G Comstock, A Burke, S Hoffman, K Helzlsouer, A Bendich, A Masi, E Norkus, R Malamet, and M Gershwin Serum concentrations of α tocopherol, β carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus *Ann Rheum Dis*. 1997 May; 56(5): 323–325.
164. Beta-Carotene Supplements Confirmed as Harmful to Those at Risk for Lung Cancer. Article in the National Cancer Institute web page
165. Paolini M, Cantelli-Forti G, Perocco P, et al. Co-carcinogenic effect of beta-carotene. *Nature*. 1999; 398:760-761.
166. *Arch Dermatol*. 2009;145[8]:879-882
167. Liu Q, Suzuki K, Nakaji S, Sugawara K. Antioxidant activities of natural 9-*cis* and synthetic all-*trans* beta-carotene assessed by human neutrophil chemiluminescence. *Nutr Res*. 2000; 20:5-14.
168. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88:1550-1559.
169. Liu S, Ajani U, Chae C, et al. Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282:1073-1075.

170. Kim Loh, Haiyang Deng, Atsushi Fukushima, Xiaochu Cai, Benoit Boivin, Sandra Galic, Clinton Bruce, Benjamin J. Shields, Beata Skiba, Lisa M. Ooms et al. Reactive Oxygen Species Enhance Insulin Sensitivity *Cell Metabolism*10(4) pp. 260 – 272
171. Atalay, Mustafa,; Lappalainen, Jani; Sen, Chandan K. Dietary Antioxidants for the Athlete Current Sports Medicine Reports: August 2006 - Volume 5 - Issue 4 - p 182-186
172. Denham Harman, Antioxidant supplements: Effects on disease and aging in the United States population Volume 23, Number 1 / January, 2000 Journal of American aging association
173. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, Shiels M, Hammond E, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):372-83. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review.
174. P. Subash, Mahua Das and Anjali Rao Serum protein thiol in oral squamous cell carcinoma Clinica Chimica Acta Volume 368, Issues 1-2, June 2006, Pages 199-200